

# Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms

AWMF-Register-Nummer: 032 - 045OL

**Kurzversion 3.0**

Juli 2012

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Informationen zu dieser Kurzversion .....</b>	<b>6</b>
1.1. Herausgeber.....	6
1.2. Finanzierung der Leitlinie.....	6
1.3. Federführende Fachgesellschaften .....	6
1.4. Kontakt .....	6
1.5. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie.....	7
1.6. Verantwortlichkeiten.....	8
1.6.1. Autoren der Leitlinie .....	8
1.6.2. Gruppenleiter, Arbeitsgruppen und Reviewer.....	11
1.6.3. Methodische Begleitung .....	13
1.7. Verwendete Abkürzungen .....	14
<b>2. Hinweise .....</b>	<b>16</b>
2.1. Besonderer Hinweis .....	16
2.2. Weitere Leitliniendokumente .....	16
<b>3. Konsentierete und abgestimmte Empfehlungen und Statements.....</b>	<b>18</b>
3.1. Patientinneninformation und -aufklärung.....	18
3.2. Früherkennung, Mammographie-Screening.....	20
3.3. Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs.....	26
<b>4. Konsentierete und abgestimmte Empfehlungen und Statements – Lokoregional begrenzte Primärerkrankung.....</b>	<b>28</b>
4.1. Generelle diagnostische und therapeutische Konzepte .....	28
4.2. Prätherapeutische Diagnostik bei Patientinnen mit auffälligen bzw. suspekten Befunden der Mamma .....	28
4.2.1. Basisdiagnostik.....	28
4.2.2. Bildgebende Verfahren.....	29
4.2.3. Diagnostische Sicherung.....	30
4.3. Präinvasive Neoplasien.....	34

4.4.	Operative Therapie des invasiven Karzinoms .....	36
4.4.1.	Generelle Empfehlung .....	36
4.4.2.	Brusterhaltende Therapie .....	36
4.4.3.	Mastektomie .....	37
4.4.4.	Plastisch rekonstruktive Eingriffe .....	37
4.4.5.	Operative Therapie der Axilla .....	38
4.5.	Pathomorphologische Untersuchung .....	40
4.5.1.	Vorbemerkungen .....	40
4.5.2.	Allgemeine Grundsätze .....	40
4.5.3.	Perkutane Biopsien im Rahmen der interventionellen Diagnostik .....	44
4.5.4.	Exzisionsbiopsien .....	44
4.5.5.	Mastektomiepräparate .....	44
4.5.6.	Lymphknoten .....	45
4.6.	Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms .....	46
4.6.1.	Radiotherapie nach brusterhaltender operativer Therapie .....	46
4.6.2.	Teilbrustbestrahlung .....	47
4.6.3.	Radiotherapie der Brustwand nach Mastektomie .....	47
4.6.4.	Radiotherapie des regionalen Lymphabflusses .....	49
4.6.5.	Radiotherapie des fortgeschrittenen bzw. inoperablen Tumors .....	51
4.6.6.	Therapiesequenz von Chemo-, Antikörper- sowie endokriner systemischer und Radiotherapie .....	51
4.7.	Systemische adjuvante Therapie (endokrine, Chemo-, Antikörpertherapie) .....	53
4.7.1.	Auswahl der adjuvanten Therapie und Risikoeinstufung .....	54
4.7.2.	Endokrine Therapie .....	54
4.7.3.	Chemotherapie .....	55
4.7.4.	Neoadjuvante (primär systemische) Therapie (NACT oder PST) .....	56
4.7.5.	Antikörpertherapie .....	58
4.7.6.	Bisphosphonate .....	58
4.8.	Management von primär lokal/lokoregional fortgeschrittenen Tumoren .....	59
<b>5.</b>	<b>Das rezidierte oder metastasierte Mammakarzinom .....</b>	<b>60</b>
5.1.	Definition und Prognose .....	60
5.2.	Diagnostik des lokalen/lokoregionalen Rezidivs .....	60
5.3.	Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs .....	60
5.3.1.	Lokales (intramammäres) Rezidiv .....	60
5.3.2.	Lokalrezidiv nach Mastektomie .....	61
5.3.3.	Lokoregionale Rezidive und isolierte supraclaviculäre Lymphknotenrezidive .....	61

5.3.4. Medikamentöse Therapie .....	61
5.3.5. Strahlentherapie .....	62
5.4. Fernmetastasen .....	63
5.4.1. Allgemeine Prinzipien .....	63
5.4.2. Diagnostik bei Fernmetastasierung .....	64
5.4.3. Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms .....	64
5.4.3.1. Systemische endokrine Therapie .....	64
5.4.3.2. Endokrine Therapie der prämenopausalen Patientin.....	65
5.4.3.3. Endokrine Therapie der postmenopausalen Patientin.....	65
5.4.4. Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms .....	66
5.4.5. Gezielte Therapien (targeted therapies).....	68
5.4.5.1. HER2-Inhibitoren (Trastuzumab, Lapatinib).....	68
5.4.5.2. Antiangiogenese: VEGF-Inhibitoren (Bevacizumab) .....	69
5.4.6. Spezielle Behandlung von Skelettmetastasen .....	69
5.4.6.1. Indikationen zur Strahlentherapie .....	69
5.4.6.2. Operative Therapie .....	69
5.4.6.3. Bisphosphonate/Rankligand-Inhibitor-Therapie.....	70
5.4.6.4. Spezielle Behandlung von Hirnmetastasen.....	70
5.4.7. Spezielle Behandlungen viszeraler Metastasen.....	71
5.4.7.1. Lebermetastasen .....	71
5.4.7.2. Lungenmetastasen.....	71
5.4.7.3. Maligner Pleuraerguss.....	71
5.4.7.4. Haut- und Weichteilmetastasen.....	72
<b>6. Behandlung, Betreuung, Begleitung .....</b>	<b>73</b>
6.1. Generelles Konzept.....	73
6.2. Psychosoziale Aspekte und Psychoonkologie.....	73
6.2.1. Grundprinzipien der psychoonkologischen Versorgung .....	73
6.2.2. Psychoonkologische Versorgungskonzepte und Interventionen.....	74
6.3. Supportivtherapie .....	75
6.4. Rehabilitation .....	76
6.5. Nachsorge mit Rezidiv- und Metastasendiagnostik und Therapiebegleitung .....	78
6.5.1. Ziele .....	78
6.5.2. Untersuchungen zum lokoregionalen/intramammären Rezidiv beziehungsweise kontralateralen Mammakarzinom .....	78
6.5.3. Untersuchung auf Metastasen .....	79

---

6.5.4. Diagnostik und Therapie von Neben- und Folgewirkungen der Primär- und Langzeittherapien.....	79
6.5.5. Häufigkeit der Nachuntersuchungen .....	79
6.6. Palliativmedizin .....	81
6.7. Komplementäre Therapie.....	82
6.7.1. Diagnostik.....	82
6.7.2. Misteltherapie.....	82
6.7.3. Traditionelle Chinesische Medizin (TCM) .....	83
6.7.4. Cimicifuga (Traubensilberkerze).....	83
6.7.5. Homöopathie.....	83
6.7.6. Meditation und Mindfulness-based stress reduction.....	83
6.7.7. Alternative Methoden.....	83
6.8. Dokumentation.....	84
<b>7. Qualitätsindikatoren .....</b>	<b>85</b>
<b>8. Referenzen .....</b>	<b>86</b>

# 1. Informationen zu dieser Kurzversion

## 1.1. Herausgeber

### Leitlinienprogramm Onkologie

der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V.  
und Deutschen Krebshilfe e.V.

Office:c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.  
Kuno-Fischer-Straße 8  
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de  
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

## 1.2. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Onkologischen Leitlinienprogramms gefördert.

## 1.3. Federführende Fachgesellschaften

Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG)  
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)



## 1.4. Kontakt

Leitlinienkoordination:

Prof. Dr. Rolf Kreienberg  
Universitätsfrauenklinik  
Prittwitzstr. 43  
89075 Ulm

Tel.: 0731 500-58500  
Fax: 0731 500-58502  
E-Mail: [rolf.kreienberg@uniklinik-ulm.de](mailto:rolf.kreienberg@uniklinik-ulm.de)

## 1.5. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Kurzversion der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, welche über folgende Seiten zugänglich ist:

- <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinien.html>
- <http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>
- [http://www.krebsgesellschaft.de/wub\\_11evidenzbasiert\\_120884.html](http://www.krebsgesellschaft.de/wub_11evidenzbasiert_120884.html)
- <http://www.krebshilfe.de/>
- <http://www.dggg.de>
- <http://www.senologie.org>

Neben der Kurzversion gibt es folgende ergänzende Dokumente:

- Langfassung
- Leitlinienreport
- Patientenleitlinie Früherkennung von Brustkrebs
- Patientenleitlinie Brustkrebs 1: Die Ersterkrankung und DCIS – Eine Leitlinie für Patientinnen
- Patientenleitlinie Brustkrebs 2: Die fortgeschrittene Erkrankung, Rezidiv und Metastasierung
- Gartlehner, G. et al. Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit von alleiniger Sentinel-Lymphknoten-Biopsie oder kompletter Axilladisektion bei Sentinel-positivem Mammakarzinom: Systematische Übersichtsarbeit. 2011
- Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Synopse evidenzbasierter Leitlinien-Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Berlin: 2011

Eine Leitlinien-App „onkologische Leitlinien“ ist unter <http://itunes.apple.com/de/app/leitlinien-onkologie/id453786520?mt=8> bzw. [https://play.google.com/store/apps/details?id=de.dkg.app&feature=apps\\_topselling\\_free#?t=W251bGwsMSwyLG51bGwsImRlMmRrZy5hcHAiXQ](https://play.google.com/store/apps/details?id=de.dkg.app&feature=apps_topselling_free#?t=W251bGwsMSwyLG51bGwsImRlMmRrZy5hcHAiXQ) abrufbar. Die Inhalte dieser Leitlinie werden voraussichtlich in diesem Jahr eingestellt werden.

## 1.6. Verantwortlichkeiten

### 1.6.1. Autoren der Leitlinie

#### Steuergruppe

Name	Stadt
Prof. Dr. Rolf Kreienberg	Ulm
Prof. Dr. Ute-Susann Albert	Marburg
Dr. Markus Follmann, MPH MSc	Berlin
Prof. Dr. Ina Kopp	Marburg
Prof. Dr. Thorsten Kühn	Esslingen
PD Dr. Achim Wöckel	Ulm
Dipl. math. oec. Thomas Zemmler	Ulm

#### Vertreter der Fachgesellschaften

Fachgesellschaft	Name	Stadt
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)	Prof. Dr. Dieter Hölzel	München
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)	Prof. Dr. Joachim Weis	Freiburg
Arbeitsgemeinschaft für Ultraschalldiagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe (ARGUS)	Prof. Dr. Helmut Madjar	Wiesbaden
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)	Prof. Dr. Jens Blohmer Prof. Dr. Anton Scharl	Berlin Amberg
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)	Dr. Norbert Marschner	Freiburg
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	Prof. Dr. Jürgen Dunst Prof. Dr. Rainer Souchon	Lübeck Tübingen
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS)	Prof. Dr. Hans Helge Bartsch Prof. Dr. Günter Emons Prof. Dr. Hartmut Link	Freiburg Göttingen Kaiserslautern
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative	Dr. Jutta Hübner	Frankfurt



Fachgesellschaft	Name	Stadt
Medizin in der Onkologie (PRiO)		
Berufsverband der Frauenärzte e.V.	Dr. Klaus König	Steinbach
BQS Institut für Qualität und Patientensicherheit	Dr. Sven Bungard	Düsseldorf
Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.	Prof. Dr. Werner Schlake	Gelsenkirchen
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Onkologie (CAO-V)	Prof. Dr. Martin Angele	München
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Prof. Dr. Erika Baum Dr. Brigitte Ernst	Marburg Regensburg
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. Bernd Gerber Prof. Dr. Nadia Harbeck	Rostock München
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Kurt Possinger	Berlin
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Dr. Jan Gärtner Dr. Christina Gerlach	Köln Mainz
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Prof. Dr. Manfred Dietel Prof. Dr. Hans Kreipe PD. Dr. Annette Lebeau	Berlin Hannover Lübeck, Hamburg
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. Wilfried Budach	Düsseldorf
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW) e.V.	Prof. Dr. Hans Helge Bartsch Dr. Kerstin Knauth	Freiburg Ratzeburg
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)	Prof. Dr. Wolfgang Janni Prof. Dr. Christoph Thomssen	Düsseldorf Halle
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM)	Prof. Dr. Friedrich Degenhardt	Bielefeld
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. Ulrich Bick	Berlin
Deutscher Verband für Physiotherapie, Zentralverband der Physiotherapeuten/ Krankengymnasten (ZVK)	Ulla Henscher Hannelore Ruppert	Hannover Köln
Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs	Prof. Dr. Rita Schmutzler	Köln
Frauenselbsthilfe nach Krebs	Hilde Schulte	Neukirchen

Fachgesellschaft	Name	Stadt
Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgie (DGPRÄC)	Prof. Dr. Christoph Heitmann Dr. Mario Marx	München Radebeul
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)	Kerstin Paradies	Hamburg
Tumorregister München (TRM)	Prof. Dr. Jutta Engel	München
Women's Health Coalition e.V. (WHC)	Irmgard Naß-Griegoleit	Darmstadt

### Experten

Name	Stadt
Prof. Dr. Matthias W. Beckmann	Erlangen
Prof. Dr. Andreas Buck	Würzburg
Prof. Dr. Jutta Engel	München
Anita Feller	Göttingen
Prof. Dr. Max Geraedts	Witten
Andrea Hahne	Bad Münde
Prof. Dr. Sylvia Heywang-Köbrunner	München
Prof. Dr. Christian Jackisch	Offenbach
Dr. Monika Klinkhammer-Schalke	Berlin
Prof. Dr. Nicolai Maass	Aachen
Prof. Dr. rer. Nat. Alfons Meindl	München
Prof. Dr. Volker Möbus	Frankfurt
Karen Pottkämper	Göttingen
Kerstin Rhiem	Köln
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss	Heidelberg
Prof. Dr. Ingrid Schreer	Kiel
Dr. Nicole Skoetz	Köln
Prof. Dr. Michael Untch	Berlin

Name	Stadt
Prof. Dr. Gunter von Minckwitz	Neu-Isenburg
Prof. Dr. Uwe Wagner	Marburg

## 1.6.2. Gruppenleiter, Arbeitsgruppen und Reviewer

Kapitel/Themenkomplex	Sprecher, ( <i>Reviewer</i> ), Arbeitsgruppe
<b>Kapitel 3 Allgemeines</b>	
3.1 Patientinneninformation und -aufklärung	<b>Albert, (<i>Wöckel</i>)</b> , Ernst, König, Kreienberg, Naß-Griegoleit, Schulte, Weis
3.2 Früherkennung, Mammographie-Screening	<b>Schreer, (<i>Albert</i>)</b> , Baum, Bick, Degenhardt, Engel, Heywang-Köbrunner, Hölzel, König, Madjar, Schmutzler
3.3 Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs	<b>Schmutzler, (<i>Bick</i>)</b> , Albert, Hahne, Lebeau, Madjar, Meindl, Rhiem, Schreer
<b>Kapitel 4 Lokoregional begrenzte Primärerkrankung</b>	
4.1 Generelle diagnostische und therapeutische Konzepte	Steuergruppe
4.2 Prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik bei Patientinnen mit auffälligen bzw. suspekten Befunden der Mamma	<b>Kühn, (<i>Albert</i>)</b> , Bick, Degenhardt, Kreienberg, Kreipe, Lebeau, Madjar, Schreer
4.3 Präinvasive Neoplasien	<b>Kreipe/Beckmann, (<i>Lebeau/Dietel</i>)</b> , Albert, Harbeck, Kühn, Marx, Schlake, Schreer, Souchon
4.4 Operative Therapie des invasiven Karzinoms	<b>Blohmer, (<i>Kühn</i>)</b> , Angele, Budach, Dietel, Engel, Kreienberg, Lebeau, Marx, Scharl, Souchon, Wagner
4.5 Pathomorphologische Untersuchung	<b>Lebeau, (<i>Kreipe/Dietel</i>)</b> , Harbeck, Janni, Schlake, Thomssen
4.6 Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms	<b>Souchon/Dunst, (<i>Thomssen</i>)</b> , Blohmer, Budach, Hölzel, Kühn, Untch
4.7 Systemische adjuvante Therapie (endokrine, Chemo-, Antikörpertherapie)	

Kapitel/Themenkomplex		Sprecher, ( <i>Reviewer</i> ), Arbeitsgruppe
4.7.1	Auswahl der adjuvanten Therapie und Risikoeinstufung	<b>Kreienberg</b> , Gerber, Harbeck, Possinger, Thomssen
4.7.2	Endokrine Therapie	<b>Possinger</b> , ( <i>Maass</i> ), Emons, Scharl
4.7.3	Chemotherapie	<b>Harbeck</b> , ( <i>Möbus</i> ), Janni, Possinger
4.7.4	Neoadjuvante (primär systemische) Therapie (NACT oder PST)	<b>Gerber</b> , ( <i>v. Minckwitz</i> ), Marschner, Untch
4.7.5	Antikörpertherapie	<b>Thomssen</b> , ( <i>Schneeweiss</i> ), Jackisch
4.7.6	Bisphosphonate	<b>Thomssen</b> , ( <i>Schneeweiss</i> ), Jackisch
4.8	Management von primär lokal/lokoregional fortgeschrittenen Tumoren	Steuergruppe
<b>Kapitel 5 Das rezidierte oder metastasierte Mammakarzinom</b>		
5.1	Definition und Prognose	Steuergruppe
5.2	Diagnostik des lokalen/lokoregionalen Rezidivs	<b>Bick</b> , ( <i>Scharl</i> ), Blohmer, Buck, Degenhardt, Madjar
5.3	Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs	<b>Dunst</b> , ( <i>Kühn</i> ), Angele, Blohmer, Dietel, Heitmann, Marx, Gerber
5.4	Fernmetastasen	<b>Marschner</b> , ( <i>Emons</i> ), Angele, Dunst, Harbeck, Possinger, Thomssen
<b>Kapitel 6 Behandlung, Betreuung, Begleitung</b>		
6.1	Generelles Konzept	Steuergruppe
6.2	Psychoziale Aspekte und Psychoonkologie	<b>Weis/Beckmann</b> , ( <i>Scharl</i> ), Albert, Bartsch, Ernst, Faller, König, Naß-Griegoleit, Schulte
6.3	Supportivtherapie	<b>Link</b> , ( <i>Follmann</i> ), Baum, Emons, Henscher, Ruppert, Skoetz
6.4	Rehabilitation	<b>Bartsch</b> , ( <i>Schulte</i> ), Baum, Henscher, Knauth, Ruppert
6.5	Nachsorge mit Rezidiv- und Metastasendiagnostik und Therapiebegleitung	<b>Janni</b> , ( <i>Beckmann</i> ), Hölzel, König, Naß-Griegoleit, Paradies, Schulte, Souchon, Thomssen, Weis
6.6	Palliativmedizin	<b>Gärtner</b> , ( <i>Schulte</i> ), Beckmann, Gerlach, Naß-Griegoleit

Kapitel/Themenkomplex		Sprecher, ( <i>Reviewer</i> ), Arbeitsgruppe
6.7	Komplementäre Medizin	Hübner, Naß-Grigoleit, Schulte, Albert, Wöckel
6.8	Dokumentation	Engel, Hölzel, Klinkhammer-Schalke, Pottkämper
<b>Kapitel 7 Versorgungskoordination und Qualitätsmanagement</b>		<b>Wagner, (<i>Kopp</i>)</b> , Albert, Beckmann, Bungard, Engel, Ernst, Follmann, Geraedts, Hölzel, Klinkhammer-Schalke, Lebeau, Souchon, Thomssen, Pottkaemper, Feller, Wesselmann, Wöckel

### 1.6.3. Methodische Begleitung

1. durch das Leitlinienprogramm Onkologie

Prof. Dr. Ina Kopp, Marburg (AWMF),

Dr. Markus Follmann, MPH MSc, Berlin (DKG)

2. durch externe Auftragnehmer:

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Berlin

Donau-Universität Krems, Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie

Deutsches Cochrane Zentrum, Cochrane Haematological Malignancies Group

3. durch die federführende Fachgesellschaft:

Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

## 1.7. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
ACR	American College of Radiology
ADH	(intra-)duktale atypische Hyperplasie
AI	aromatase inhibitor
APBI	accelerated partial breast irradiation
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BET	brusterhaltende Therapie
BI-RADS	breast imaging reporting and data system
CAD	Computerassistierte Detektion
CAP	College of American Pathologists
CISH	Chromogene-in-situ-Hybridisierung
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DFS	disease free survival
DGS	Deutsche Gesellschaft für Senologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EBM	Evidenzbasierte Medizin
EORTC	European Organisation for Research an Treatment of Cancer
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FN	febrile Neutropenie
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
ITC	isolierte Tumorzellen
IORT	Intraoperative Radiotherapie
KM-MRT	Kontrastmittel Magnetresonanztomographie
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
LIN	lobuläre Neoplasie
LOE	Level of Evidence
MRM	modifizierte radikale Mastektomie
MRT	Magnetresonanztomographie
NACT	neoadjuvante Chemotherapie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHSBSP	National Coordinating Group for Breast Screening Pathology

<b>Abkürzung</b>	<b>Erläuterung</b>
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NOS	not otherwise specified
NZGG	New Zealand Guidelines Group
OS	overall survival
PBI	partial breast irradiation (Teilbrustbestrahlung)
pCR	pathologische Komplettremission
PCR	Polymerase chain reaction
SLNB	Sentinel Lymph Node Biopsy
RT	Radiotherapie
UDH	intraduktale Hyperplasie
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	World Health Organization

## 2. Hinweise

### 2.1. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

**Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.**

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Die Leitlinie ist in allen ihren Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

### 2.2. Weitere Leitliniendokumente

Die Inhalte dieser Kurzversion beziehen sich auf die Langversion der S3-Leitlinie „Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“, welche über folgende Seiten zugänglich ist

- <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinien.html>
- <http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>
- [http://www.krebsgesellschaft.de/wub\\_llevidenzbasiert,120884.html](http://www.krebsgesellschaft.de/wub_llevidenzbasiert,120884.html)
- <http://www.krebshilfe.de>
- <http://www.dggg.de>
- <http://www.senologie.org>



Neben der Kurzversion gibt es folgende ergänzende Dokumente:

- Langfassung
- Leitlinienreport
- Patientenleitlinie Früherkennung von Brustkrebs
- Patientenleitlinie Brustkrebs 1: Die Ersterkrankung und DCIS – Eine Leitlinie für Patientinnen
- Patientenleitlinie Brustkrebs 2: Die fortgeschrittene Erkrankung, Rezidiv und Metastasierung
- Gartlehner, G. et al. Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit von alleiniger Sentinel-Lymphknoten-Biopsie oder kompletter Axilladisektion bei Sentinel-positivem Mammakarzinom: Systematische Übersichtsarbeit. 2011
- Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Synopse evidenzbasierter Leitlinien-Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Berlin: 2011

Eine Leitlinien-App „onkologische Leitlinien“ ist unter <http://itunes.apple.com/de/app/leitlinien-onkologie/id453786520?mt=8> bzw. [https://play.google.com/store/apps/details?id=de.dkg.app&feature=apps\\_topselling\\_free#?t=W251bGwsMSwyLG51bGwslmRlLmRrZy5hcHAiXQ](https://play.google.com/store/apps/details?id=de.dkg.app&feature=apps_topselling_free#?t=W251bGwsMSwyLG51bGwslmRlLmRrZy5hcHAiXQ) abrufbar. Die Inhalte dieser Leitlinie werden voraussichtlich in diesem Jahr eingestellt werden.

### 3. Konsentierete und abgestimmte Empfehlungen und Statements

#### 3.1. Patientinneninformation und -aufklärung

<b>Info-1</b>	<b>Informationsmaterial</b>
	Qualifizierte und sachdienliche Informationsmaterialien (Print- oder Internetmedien) sollen nach definierten Qualitätskriterien für Gesundheitsinformationen erstellt und Patientinnen zur Verfügung gestellt werden, um sie durch eine verständliche Risikokommunikation (z.B. Angabe von absoluten Risikoreduktionen) in ihrer selbstbestimmten Entscheidung für oder gegen medizinische Maßnahmen zu unterstützen.
<b>GCP</b>	(Albert, US et al. 2003; Albert, US et al. 2008; Klemperer, D et al. 2010)

<b>Info-2</b>	<b>Grundprinzipien einer patientenzentrierten Kommunikation</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Art der Vermittlung von Informationen und der Aufklärung der Patientin soll nach folgenden Grundprinzipien einer patientenzentrierten Kommunikation, die eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglicht, erfolgen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausdruck von Empathie und aktives Zuhören</li> <li>• direktes und einfühlsames Ansprechen schwieriger Themen</li> <li>• wenn möglich, Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, ggf. Erklärung von Fachbegriffen</li> <li>• Strategien, um das Verständnis zu verbessern (Wiederholung, Zusammenfassung wichtiger Informationen, Nutzung von Graphiken u.ä.)</li> <li>• Ermutigung, Fragen zu stellen</li> <li>• Erlaubnis und Ermutigung, Gefühle auszudrücken</li> <li>• weiterführende Hilfe anbieten (s. a. Abschnitt Psychoonkologie)</li> </ul>
Level of Evidence <b>1b</b>	(Bruera, E et al. 2002; Butow, P et al. 2007; Elkin, EB et al. 2007; Ford, S et al. 2006; NICE 2009a; Politi, MC et al. 2007)

Info-3	Therapieaufklärungsgespräch
	<p>Als Inhalte eines Therapieaufklärungsgesprächs sollten in jedem Fall folgende Punkte angesprochen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Operative Therapie: Möglichkeiten der brusterhaltenden Operation mit obligater Radiotherapie als gleichwertig zur ablativen Therapie mit unterschiedlichen Varianten einer primären und sekundären Rekonstruktion oder der Versorgung mit einer äußeren Prothese</li> <li>• Systemische Therapie: Prinzipien und die angestrebten Behandlungsziele einer (neo-)adjuvanten oder palliativen Therapie, Dauer und die Durchführung der Therapie, ihre Nebenwirkungen und mögliche Spätfolgen sowie über die Behandlungsmöglichkeiten der Nebenwirkungen</li> <li>• Strahlentherapie: Prinzipien und die angestrebten Behandlungsziele, Dauer und Nachbeobachtung, mögliche Akut- und Spätfolgen, Behandlungsmöglichkeiten der Nebenwirkungen</li> <li>• Teilnahme an klinischen Studien, Prinzipien und angestrebte Behandlungsziele, Dauer und Durchführung der Therapie; bisher bekannte Wirkungen und Nebenwirkungen, Besonderheiten (Monitoring, zusätzliche Maßnahmen, Mitwirkung, Datenspeicherung und -verarbeitung)</li> <li>• Sonstige: Möglichkeiten der Prophylaxe und Behandlung therapiebedingter Nebenwirkungen (z. B. Emesis, Osteoporose, Lymphödem etc.), Notwendigkeit der Nachsorge, Möglichkeiten der Rehabilitation, psychoonkologische Unterstützung sowie Leistungen der Selbsthilfegruppen, Aspekte der Eigenverantwortung und Mitwirkung (z.B. Mitteilung von Symptomen und Problemen, Therapiecompliance)</li> </ul>
<b>GCP</b>	(NZGG 2009)

### 3.2. Früherkennung, Mammographie-Screening

Früh-1	Früherkennung
	a. Die Brustkrebs-Früherkennung ist eine fachübergreifende Aufgabe. Es soll ein qualitätsgesicherter interdisziplinärer Verbund aus klinischer Untersuchung, apparativer Diagnostik, operativer Abklärung und pathomorphologischer Beurteilung bestehen.
<b>GCP</b>	(Albert, US et al. 2008)
	b. Die Versorgungskette bedarf einer komplexen und qualitätsgesicherten medizinischen Dokumentation zwecks Zusammenführung des gesamten Qualitätsmanagements.
<b>GCP</b>	(Albert, US et al. 2008)
	c. Krebsregister sind ein ebenso wichtiges wie notwendiges Element für die Evaluation und Qualitätssicherung der Brustkrebs-Früherkennung. Alle Patientinnen, bei denen eine Brustkrebserkrankung diagnostiziert wurde, sollen daher mit den relevanten Angaben zum Primärbefund und zur Primärtherapie an ein Krebsregister gemeldet werden. Die Krebsregister tragen mit bevölkerungsbezogenen und regional aufgegliederten Analysen der Tumorstadien und des Langzeit-Follow-ups (Rezidive und Überleben) zur Evaluation und Qualitätssicherung bei. Beim Start oder Änderung eines Programms zur Früherkennung sollten Baseline-daten für die Zeit vorher zur Verfügung stehen.
<b>GCP</b>	(Albert, US et al. 2008)
	d. Früherkennungsuntersuchungen können zu einer körperlichen und psychischen Belastung führen. Diesem Umstand ist durch eine sorgfältige Aufklärung und effektive Kommunikationsstrategie dringend Rechnung zu tragen.
<b>GCP</b>	(Albert, US et al. 2008)

Empfehlungsgrad <b>A</b>	e. Information und Aufklärung sollen sich im Rahmen der Brustkrebs-Früherkennung nicht nur auf vorformulierte Texte beschränken, sondern bedürfen eines ärztlichen Informationsgesprächs, das die Präferenzen, die Bedürfnisse, die Sorgen und die Ängste der Frau berücksichtigt und eine partizipative Entscheidungsfindung für die informative Einwilligung erlaubt. Im Mammographie-Screening sollen Information und Aufklärung der Frau primär schriftlich zur Verfügung gestellt werden, mit dem ergänzenden Hinweis auf die Möglichkeit eines Arztgesprächs im Einladungsschreiben.
	(Albert, US et al. 2008)
	f. Das Ergebnis der Früherkennungsmaßnahmen und die Lebensqualität sollten langfristig erfasst und bewertet werden unter besonderer Berücksichtigung von erhobenen falsch-positiven und falsch-negativen Befunden im Rahmen der Diagnosekette.
<b>GCP</b>	(Albert, US et al. 2008)
	g. Im Rahmen der gesetzlichen Krebsfrüherkennung sollte den Frauen ein Anamnese- und Aufklärungsgespräch über mögliche Risikofaktoren angeboten werden.
<b>GCP</b>	(Albert, US et al. 2008)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	h. Der wichtigste populationsbezogene Risikofaktor für eine Brustkrebsentstehung ist das fortgeschrittene Alter.
Level of Evidence <b>2a</b>	(Albert, US et al. 2008)
Empfehlungsgrad <b>B</b>	i. Hohe mammographische Dichte (ARC III und IV) ist neben der BRCA1/2-Mutation höchster individueller Risikofaktor, sodass die in dieser Situation begrenzte Sensitivität der Mammographie durch eine sie ergänzende Sonographie angehoben werden sollte.
Level of Evidence <b>3b</b>	(Albert, US et al. 2008)

	j. Auch Frauen ab dem Alter von 70 Jahren kann die Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils, des Gesundheitsstatus und der Lebenserwartung angeboten werden.
<b>GCP</b>	(Albert, US et al. 2008)
	k. Frauen mit einer Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 oder mit einem hohen Risiko, definiert als ein Heterozygotenrisiko > 20 % oder einem verbleibenden lebenslangen Erkrankungsrisiko > 30 %, sollten in den spezialisierten Zentren für erblichen Brust- und Eierstockkrebs beraten und hinsichtlich einer individuellen Früherkennungsstrategie betreut werden.
<b>GCP</b>	(Albert, US et al. 2008)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	l. Qualitätsgesichertes Mammographie-Screening in 2-jährigen Abständen bei Frauen zwischen 50 und 70 Jahren ist zur Früherkennung des Mammakarzinoms geeignet. Die Mammographie ist zurzeit die einzige für die Erkennung von Brustkrebsvorstufen oder frühen Tumorstadien allgemein als wirksam anerkannte Methode.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Albert, US et al. 2008)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	m. Die Brustselbstuntersuchung ist, selbst bei regelmäßiger Anwendung und Training, nicht in der Lage, als alleinige Methode die Brustkrebssterblichkeit zu senken.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Albert, US et al. 2008)
	n. Durch qualifizierte Informationen sollten Frauen angeregt werden, sich mit den normalen Veränderungen des eigenen Körpers vertraut zu machen. Hierzu zählen das Aussehen und das Gefühl der Brust, um Abweichungen selbst festzustellen.
<b>GCP</b>	(Albert, US et al. 2008)

	o. Die klinische Brustuntersuchung, das heißt Palpation, Inspektion der Brust und Beurteilung des Lymphabflusses, sollte im Rahmen der gesetzlichen Früherkennungsuntersuchungen Frauen ab dem Alter von 30 Jahren jährlich angeboten werden.
<b>GCP</b>	(Albert, US et al. 2008)
	p. Als alleinige Methode zur Früherkennung ist die Sonographie nicht geeignet.
<b>GCP</b>	(Albert, US et al. 2008)
<b>B</b>	q. KM-MRT sollte als ergänzende Methode bei familiär erhöhtem Risiko (Mutationsträgerinnen BRCA1 oder BRCA2, oder bei hohem Risiko definiert als ein Heterozygotenrisiko > 20 % oder einem verbleibenden lebenslangen Erkrankungsrisiko > 30 %) durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>2a</b>	(Albert, US et al. 2008)

<b>Früh-2</b>	<b>Mammographie</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	a. Die Reduktion der Brustkrebssterblichkeit ist auch für Frauen im Alter zwischen 40 und 49 Jahren belegt und überwiegt die sich aus der Strahlenexposition ergebenden Risiken. Sie ist jedoch geringer als in der Altersgruppe der Frauen zwischen 50 und 69 Jahren und ergibt relativ mehr falsch-positive und falsch-negative Befunde. Daher sollte die Entscheidung auf der Basis einer individuellen Risikoanalyse, einer Nutzen-Risiko-Abwägung und unter Berücksichtigung der Präferenzen und der Einwände der Frau erfolgen.
Level of Evidence <b>1b</b>	(Albert, US et al. 2008)
Empfehlungsgrad <b>B</b>	b. Die Doppelbefundung bei Screening-Mammographien erhöht die Sensitivität der Karzinomentdeckung um 2,9 –13,7 % (Median 7,8 %). Die Spezifität kann - abhängig vom Entscheidungsverfahren nach Doppelbefundung - erniedrigt (bis zu 2,1 %) oder erhöht (bis 2,8 %) sein.
Level of Evidence <b>2b</b>	(Albert, US et al. 2008)

Empfehlungsgrad <b>0</b>	c. Ob der Einsatz von Computerassistierten Detektions-Systemen die Doppelbefundung ersetzen kann, kann aufgrund der Studienlage bisher nicht eindeutig beantwortet werden.
Level of Evidence <b>3b</b>	(Albert, US et al. 2008)
	d. Die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität sind für die Mammographie im Rahmen des Mammographie-Screenings für Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren geregelt.
<b>GCP</b>	(Albert, US et al. 2008)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	e. Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität sollen in entsprechendem Ausmaß auch für die sogenannte kurative Mammographie angewandt werden.
Level of Evidence <b>2b</b>	(Albert, US et al. 2008)
	f. Nach Erhebung eines mammographischen Befundes BI-RADS 0, III, IV und V sollte die weitere Abklärung innerhalb von 5 Arbeitstagen erfolgen, um die psychischen Belastungen der Frau möglichst gering zu halten.
<b>GCP</b>	(Albert, US et al. 2008; Madjar, H et al. 2003)

<b>Früh-3</b>	<b>Biopsien</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	a. Bei der interventionellen, vorzugsweise sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie sollten $\geq 3$ Proben bei $\leq 14$ G entnommen werden.
Level of Evidence <b>3b</b>	(Albert, US et al. 2008)
	b. Die stereotaktische Vakuumbiopsie soll standardisiert erfolgen. Der Zugangsweg und die Nadelpositionierung („stroke margin“) sind zu dokumentieren.
<b>GCP</b>	(Albert, US et al. 2008)



Empfehlungsgrad <b>A</b>	c. Die Exzision ausschließlich sonographisch detektierter Befunde soll durch eine intraoperative Präparatsonographie kontrolliert werden.
Level of Evidence <b>3b</b>	(Albert, US et al. 2008)

### 3.3. Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs

Risk-1	Beratung und Gentest
	<p>Eine multidisziplinäre Beratung und genetische Testung soll in speziellen Zentren angeboten werden, wenn in einer Linie der Familie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mindestens 3 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind</li> <li>• mindestens 2 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind, davon 1 vor dem 51. Lebensjahr</li> <li>• mindestens 1 Frau an Brustkrebs und 1 Frau an Eierstockkrebs erkrankt sind</li> <li>• mindestens 2 Frauen an Eierstockkrebs erkrankt sind</li> <li>• mindestens 1 Frau an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt ist</li> <li>• mindestens 1 Frau mit 35 Jahren oder jünger an Brustkrebs erkrankt ist</li> <li>• mindestens 1 Frau mit 50 Jahren oder jünger an bilateralem Brustkrebs erkrankt ist</li> <li>• mindestens 1 Mann an Brustkrebs und eine Frau an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt sind</li> </ul>
<b>GCP</b>	

Risk-2	Pathologie des BRCA1-assoziierten Mammakarzinoms
	<p>a. BRCA1-assoziierte Mammakarzinome weisen häufig einen charakteristischen histopathologischen und immunhistochemischen Phänotyp auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• invasives Karzinom (NOS) mit einem Wachstumsmuster ähnlich dem medullären Karzinom</li> <li>• G3-Morphologie</li> <li>• Östrogenrezeptor-, Progesteronrezeptor- und HER2/neu-Negativität (triple-negativ)</li> </ul>
Level of Evidence <b>2a</b>	(Honrado, E et al. 2006; Lakhani, SR et al. 1998; Lakhani, SR et al. 2005)
	<p>b. Bei Vorliegen dieser Charakteristika sollte vom Pathologen auf die Möglichkeit eines erblichen Hintergrunds hingewiesen werden.</p>
<b>GCP</b>	(Honrado, E et al. 2006; Lakhani, SR et al. 1998; Lakhani, SR et al. 2005)

Risk-3	Intensivierte Früherkennung
	<p>Die Früherkennungsmaßnahmen bei Patientinnen mit hohem* familiärem Risiko umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tastuntersuchung der Brust durch den Arzt (alle 6 Monate; ab dem 25. Lebensjahr oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie)</li> <li>• Sonographie der Brust (alle 6 Monate; ab dem 25. Lebensjahr oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie)</li> <li>• Mammographie der Brust (alle 12 Monate; ab dem 30. Lebensjahr, bei hoher Brustdrüsendichte (ACR IV) ab dem 35. Lebensjahr)</li> <li>• MRT der Brust (alle 12 Monate; ab dem 25. Lebensjahr oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie, in der Regel nur bis zum 55. Lebensjahr oder bis zur Involution des Drüsenparenchyms (ACR I-II), zyklusabhängig bei prämenopausalen Frauen).</li> </ul> <p>* d.h. nachgewiesene pathogene BRCA1- oder BRCA2-Mutation, oder ein verbleibendes Erkrankungsrisiko von 30 % und mehr oder ein Heterozygotenrisiko von 20 % und mehr.</p>
<b>GCP</b>	(Konsortium familiärer Brust- und Eierstockkrebs)

Risk-4	Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms
	Die Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms richtet sich nach den Leitlinienempfehlungen für das sporadische Mammakarzinom.
<b>GCP</b>	

Risk-5	Primäre Prävention
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Frauen mit BRCA1- oder BRCA2-Genmutation sollte eine bilaterale prophylaktische Mastektomie angeboten werden. Eine prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie (i.d.R. um das 40. Lebensjahr) wird empfohlen.
Level of Evidence <b>3a</b>	(Bermejo-Perez, MJ et al. 2007; Calderon-Margalit, R et al. 2004; Christiaens, M et al. 2007; Cochrane: Lostumbo, L et al. 2010; Domchek, SM et al. 2006; Evans, DG et al. 2009; NZGG 2009)

## 4. Konsentiente und abgestimmte Empfehlungen und Statements - Lokoregional begrenzte Primärerkrankung

### 4.1. Generelle diagnostische und therapeutische Konzepte

(keine Statements)

### 4.2. Prätherapeutische Diagnostik bei Patientinnen mit auffälligen bzw. suspekten Befunden der Mamma

#### 4.2.1. Basisdiagnostik

Stag-1	Basisdiagnostik
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<p>a. Als notwendige Basisuntersuchungen gelten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Brustuntersuchung: Inspektion, Palpation von Brust und Lymphabflussgebieten</li> <li>• Mammographie</li> <li>• Ultraschall</li> </ul> <p>Ergibt die klinische Brustuntersuchung einen auffälligen Befund, soll die Diagnostik durch bildgebende Verfahren und ggf. eine histologische Untersuchung komplettiert werden.</p>
Level of Evidence <b>1a</b>	(NICE 2009b; NZGG 2009)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<p>b. Bei symptomatischen Befunden soll bei Frauen unter 40 Jahren die Sonographie als bildgebende Methode der ersten Wahl durchgeführt werden.</p>
Level of Evidence <b>3b</b>	(Nothacker, M et al. 2007)

Empfehlungsgrad <b>B</b>	c. Die Wirkungen endogener und exogener Hormone sollten bei Durchführung und Befundung diagnostischer Maßnahmen berücksichtigt werden.
Level of Evidence <b>2b</b>	(Albert, US et al. 2008; Houssami, N et al. 2009)

#### 4.2.2. Bildgebende Verfahren

Stag-2	Mammographie
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Bei klinisch auffälligem Befund bei Frauen ab 40 Lebensjahren soll die Mammographie als bildgebende Untersuchung durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>1a</b>	(NICE 2009b; NZGG 2009)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Bei hoher mammographischer Dichte (ACR III und IV) ist die Sensitivität der Mammographie eingeschränkt, sodass eine ergänzende Sonographie durchgeführt werden soll.
Level of Evidence <b>3b</b>	(Nothacker, M et al. 2007; Nothacker, M et al. 2009)

Stag-3	Sonographie
	a. Die Sonographie ist eine Zusatzuntersuchung für die Abklärung unklarer Befunde (klinisch/mammographisch).
Level of Evidence <b>1a</b>	(Albert, US et al. 2008; NICE 2009b; NZGG 2009)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Die Sonographie soll insbesondere zur Abklärung klinisch nicht tastbarer, mammographischer Befunde BI-RADS 0, III, IV und V eingesetzt werden.
Level of Evidence <b>2b</b>	(NICE 2009b; Nothacker, M et al. 2007)

Empfehlungsgrad <b>A</b>	c. Das Ziel einer standardisiert durchgeführten Mammasonographie ist die systematische und reproduzierbare Durchuntersuchung beider Mammae und der Axillae. Die Befunde sind reproduzierbar zu dokumentieren.
Level of Evidence <b>2b</b>	(Albert, US et al. 2008; Madjar, H et al. 2006; Madjar, H 2010; NCCN 2011)
	d. Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität sollte auch für die Anwendung der Mammasonographie als Voraussetzung nachgewiesen werden.
<b>GCP</b>	(Albert, US et al. 2008; Madjar, H et al. 2006)

<b>Stag-4</b>	<b>Kontrastmittel-MRT</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Routinemäßig soll eine Kontrast-MRT der Mamma zur prätherapeutischen Diagnostik nicht durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Houssami, N et al. 2008; NICE 2009b; NZGG 2009; Turnbull, L et al. 2010)
	b. Eine KM-MRT sollte nur dann erfolgen, wenn die Möglichkeit einer MRT-gestützten Intervention vorhanden ist.
<b>GCP</b>	

### 4.2.3. Diagnostische Sicherung

<b>Stag-5</b>	<b>Bildgebungsgesteuerte minimalinvasive Biopsie</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Die histologische Diagnostik abklärungsbedürftiger Befunde soll durch Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie oder offene Exzisionsbiopsie erfolgen. Die Stanzbiopsie und die Vakuumbiopsie können mammographisch und ultraschallgesteuert erfolgen. Alle Interventionen sollen unter Berücksichtigung aktueller Qualitätsempfehlungen durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>3a</b>	(Albert, US et al. 2008; NICE 2009b)

Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Die Feinnadelaspiration soll nicht als Standardmethode zur Diagnosesicherung solider Tumoren an der Mamma eingesetzt werden.
Level of Evidence <b>2b</b>	(Albert, US et al. 2008; NCCN 2011; NICE 2009b)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	c. Die interventionell gesteuerte Gewebeentnahme zur histopathologischen Diagnosesicherung und Therapieplanung soll bei BIRADS-4/5-Befunden durch die bildgebende Methode erfolgen, in der der Befund am besten darstellbar und der Eingriff am wenigsten invasiv ist.
Level of Evidence <b>3a</b>	(Albert, US et al. 2008; NICE 2009b)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	d. Bei Vorliegen von Mikrokalk ohne begleitenden Herdbefund soll die stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie eingesetzt werden.
Level of Evidence <b>2b</b>	(Nothacker, M et al. 2007)
	e. Bei MRT-gesteuerter Gewebegewinnung soll die Vakuumbiopsie eingesetzt werden.
<b>GCP</b>	
	f. Nach minimalinvasiver bildgebungsgesteuerter Gewebentnahme soll die Ergebniskontrolle durch Korrelation der Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik mit dem histopathologischen Befund erfolgen.
<b>GCP</b>	(Albert, US et al. 2008; Del Turco, MR et al. 2010)
	g. Bei histopathologisch benignem Befund nach BIRADS 4 oder 5 sollte einmalig eine bildgebende Kontrolle mit der entsprechenden Untersuchungsmethode nach 6 - 12 Monaten erfolgen. Die Qualitätsanforderungen der S3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung sind einzuhalten.
<b>GCP</b>	(Albert, US et al. 2008)

Empfehlungsgrad <b>0</b>	h. Bei primär klinischem bzw. bildgebendem Verdacht auf befallene Lymphknoten in der Axilla kann zur Vermeidung überflüssiger axillärer Operationen eine bildgebungsgesteuerte minimalinvasive Biopsie zur feingeweblichen Diagnostik erfolgen.
Level of Evidence <b>3a</b>	(NICE 2009b)

<b>Stag-6</b>	<b>Offene Exzisionsbiopsie</b>
	a. Die primäre, offene diagnostische Exzisionsbiopsie sollte nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden, wenn eine bildgesteuerte Intervention nicht möglich oder risikoreich ist.
<b>GCP</b>	(Albert, US et al. 2008; Gruber, R et al. 2008)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Die präoperative Markierung soll bei nicht tastbaren Veränderungen grundsätzlich erfolgen. Der Nachweis einer adäquaten Resektion ist durch intraoperative Bildgebung zu erbringen.
Level of Evidence <b>3b</b>	(Albert, US et al. 2008)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	c. Bei der präoperativen Drahtmarkierung nicht tastbarer Befunde soll der Draht den Herd penetrieren und den Herd um weniger als 1 cm überragen. Wenn der Draht den Herd nicht penetriert, soll die Entfernung zwischen Draht und Herdrand $\leq 1$ cm sein. Bei nicht raumfordernden Prozessen kann eine Markierung des operationsrelevanten Zielvolumens sinnvoll sein.
Level of Evidence <b>3b</b>	(Albert, US et al. 2008)
	d. Das Operationsmaterial soll topographisch eindeutig markiert und ohne Inzision am gewonnenen Gewebematerial an den Pathologen gesandt werden.
<b>GCP</b>	(Albert, US et al. 2008)



	<p>e. Die intraoperative Dignitätsfestlegung durch Schnellschnitt soll nur ausnahmsweise erfolgen. Voraussetzungen für einen Schnellschnitt an Operationspräparaten der Mamma sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Läsion ist intraoperativ und im Präparat palpabel</li> <li>• die Läsion ist groß genug (im Allgemeinen &gt; 10 mm).</li> </ul>
<b>GCP</b>	(Albert, US et al. 2008)

<b>Stag-7</b>	<b>Staging</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen oder bei klinischem Verdacht auf Metastasierung soll bereits prätherapeutisch ein Staging mit folgenden Einzeluntersuchungen erfolgen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Röntgen-Thorax-Untersuchung</li> <li>• Leberonographie</li> <li>• Skelettszintigraphie.</li> </ul>
Level of Evidence <b>5</b>	(Alderson, PO et al. 1983; Crump, M et al. 1996; NICE 2009b; NZGG 2009)

### 4.3. Präinvasive Neoplasien

<b>Präinv-1</b>	<b>Therapeutisches Konzept bei präinvasiven Neoplasien</b>
	Das therapeutische Konzept bei präinvasiven Neoplasien soll nach Vorliegen des histologischen Befundes aus einer Stanz-/Vakuumbiopsie interdisziplinär (Radiodiagnostik, Operateur, Pathologie) erstellt werden.
<b>GCP</b>	(NCCN 2011)

<b>Präinv-2</b>	<b>Therapeutisches Konzept bei präinvasiven Neoplasien</b>
	Bei der Behandlung einer Patientin mit duktalem Carcinoma in situ (DCIS) ohne invasive Anteile sollen die Vor- und Nachteile verfügbarer Therapieformen bzw. deren Kombination erläutert werden. Dabei soll der relative und absolute Vorteil in Bezug auf die lokale Rezidivwahrscheinlichkeit und der fehlende Einfluss auf das Gesamtüberleben dargestellt werden.
<b>GCP</b>	(NICE 2009; NZGG 2009)

<b>Präinv-3</b>	<b>Operation</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Der Resektionsrand ist ein wichtiger prognostischer Faktor beim DCIS. Der tumorfreie Abstand zum Schnitttrand soll mindestens 2 mm betragen, wenn eine postoperative Bestrahlungsbehandlung erfolgt.
Level of Evidence <b>2b</b>	(Dunne, C et al. 2009; NICE 2009; NZGG 2009)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Eine Axilladisektion soll beim DCIS nicht durchgeführt werden. Eine Sentinel-Node-Biopsie soll nur durchgeführt werden, wenn eine sekundäre Sentinel-Node-Biopsie aus technischen Gründen nicht möglich ist.
Level of Evidence <b>1b</b>	(Christiaens, M et al. 2007; NZGG 2009)

<b>Präinv-4</b>		<b>Strahlentherapie</b>	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a.	Eine postoperative Bestrahlungsbehandlung nach brusterhaltender Operation wegen eines DCIS senkt die Rate an invasiven und nichtinvasiven Lokalrezidiven, ohne dass ein Einfluss auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden kann.	
Level of Evidence <b>1a</b>		(Bijker, N et al. 2006; Clarke, M et al. 2005; Cochrane: Goodwin, A et al. 2009; Cutuli, B et al. 2002; Cuzick, J et al. 2011; EBCTCG: Correa, C et al. 2010; Emdin, SO et al. 2006; Holmberg, L et al. 2008)	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b.	Die absolute Risikoreduktion der Lokalrezidivrate durch eine Strahlentherapie bei brusterhaltender Operation von DCIS hängt von individuellen Faktoren ab.	
Level of Evidence <b>1b</b>		(Baxter, NN et al. 2005; Boyages, J et al. 1999; Cochrane: Goodwin, A et al. 2009; Cuzick, J et al. 2011; EBCTCG: Correa, C et al. 2010; Houghton, J et al. 2003; Omlin, A et al. 2006; Shelley, W et al. 2006; Smith, BD et al. 2006)	

<b>Präinv-5</b>		<b>Medikamentöse Therapie</b>	
		Tamoxifen kann das ipsi- und kontralaterale Rezidivrisiko für ein DCIS senken. Ein Effekt auf das Überleben besteht nicht. Der adjuvante Einsatz von Tamoxifen soll nach Abwägen von Benefit und Nebenwirkungen individuell entschieden werden.	
<b>GCP</b>		(Fisher, B et al. 1999; Fisher, B et al. 2001; Houghton, J et al. 2003)	

## 4.4. Operative Therapie des invasiven Karzinoms

### 4.4.1. Generelle Empfehlung

<b>Operativ-1</b>	<b>Tumorresektion</b>
	a. Basis der Therapie für alle nicht fortgeschrittenen Mammakarzinome ist die Tumorresektion in sano (R0-Status).
<b>GCP</b>	(Blichert-Toft, M et al. 1998; Renton, SC et al. 1996)
	b. Der Resektionsrandstatus hat einen prognostischen Effekt beim invasiven Mammakarzinom. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Resektionsrandstatus (positiv vs. knapp vs. negativ) und der Lokalrezidivrate.
Level of Evidence <b>3a</b>	(Houssami, N et al. 2010)

<b>Operativ-2</b>	<b>Minimaler Sicherheitsabstand</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Aus diesem Grunde soll beim invasiven Mammakarzinom der minimale Sicherheitsabstand zwischen Tumor (invasives Karzinom und begleitendes DCIS) und Schnittrand mindestens 1 mm betragen.
Level of Evidence <b>3a</b>	(Houssami, N et al. 2010; NZGG 2009)

### 4.4.2. Brusterhaltende Therapie

<b>Operativ-3</b>	<b>Brusterhaltende Therapie</b>
	a. Ziel der operativen Therapie ist die Tumorentfernung. Dabei ist eine brusterhaltende Therapie (BET) mit nachfolgender Bestrahlungsbehandlung der gesamten Brust bezüglich des Überlebens der alleinigen modifiziert radikalen Mastektomie (MRM) gleichwertig.
Level of Evidence <b>1a</b>	(EBCTCG 1995; Fisher, B et al. 2001; Veronesi, U et al. 2002; Wald, NJ et al. 1995; Weaver, DL et al. 2000)

	b. Deshalb sollen alle Patientinnen über die Möglichkeit der brusterhaltenden Therapie (BET) und der modifiziert radikalen Mastektomie (MRM) mit der Möglichkeit einer primären oder sekundären Rekonstruktion aufgeklärt werden.
<b>GCP</b>	(NZGG 2009)

#### 4.4.3. Mastektomie

Operativ-4	Modifiziert radikale Mastektomie
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine modifiziert radikale Mastektomie soll bei folgenden Indikationen durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• diffuse, ausgedehnte Kalzifikation vom malignen Typ</li> <li>• Multizentrität</li> <li>• inkomplette Entfernung des Tumors (inkl. intraduktale Komponente), auch nach Nachresektion</li> <li>• inflammatorisches Mammakarzinom (auch nach erfolgreicher neoadjuvanter Therapie)</li> <li>• voraussichtlich nicht zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis bei brusterhaltender Therapie</li> <li>• Kontraindikationen zur Nachbestrahlung nach brusterhaltender Therapie</li> <li>• Wunsch der aufgeklärten Patientin</li> </ul>
Level of Evidence <b>2b</b>	(Fisher, B et al. 1994; NZGG 2009; Voogd, AC et al. 2001)

#### 4.4.4. Plastisch rekonstruktive Eingriffe

Operativ-5	Brustrekonstruktion
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Jede Patientin, bei der eine Mastektomie durchgeführt werden soll, soll über die Möglichkeit einer sofortigen oder späteren Brustrekonstruktion bzw. den Verzicht auf rekonstruktive Maßnahmen aufgeklärt werden; dabei sollte ein Kontakt zu Betroffenen bzw. Selbsthilfegruppen oder Selbsthilfeorganisationen angeboten werden.
Level of Evidence <b>2b</b>	(Lanitis, S et al. 2010; NICE 2009; Potter, S et al. 2011)

### 4.4.5. Operative Therapie der Axilla

Operativ-6	Operative Therapie der Axilla
	a. Die Bestimmung des histologischen Nodalstatus (pN-Status) ist Bestandteil der operativen Therapie des invasiven Mammakarzinoms. Diese soll mit Hilfe der Sentinellymphknoten-Entfernung (SLNB) erfolgen.
<b>GCP</b>	(Kuehn, T et al. 2005; Lyman, GH et al. 2005; NICE 2009; NZGG 2009)
	b. Die SLNB ist bei SLN-negativen Patientinnen hinsichtlich der lokalen Kontrolle gleichwertig mit der Axilladissektion.
Level of Evidence <b>1b</b>	(Krag, DN et al. 2010; NZGG 2009)
	c. Die Morbidität nach SLNB ist im Vergleich zur Axilladissektion signifikant reduziert.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Fleissig, A et al. 2006; Mansel, RE et al. 2006; NICE 2009; Veronesi, U et al. 2003)
	d. Bei Patientinnen, bei denen kein SLN detektiert wird, soll eine Axilladissektion durchgeführt werden.
<b>GCP</b>	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	e. Bei Patientinnen, die einen positiven SLN (Makrometastase) aufweisen, ist in der Regel eine axilläre Dissektion mit Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten aus den Levels I und II indiziert.
Level of Evidence <b>1b</b>	(NZGG 2009)
	f. Für Patientinnen mit pT1-pT2/cN0-Tumoren, die eine brusterhaltende Operation mit anschließender perkutaner Bestrahlung über tangential Gegenfelder (Tangentialbestrahlung) erhalten und einen oder zwei positive Sentinel-Lymphknoten aufweisen, besteht die Option, auf eine Axilladissektion zu verzichten.
<b>GCP</b>	(Giuliano, AE et al. 2010)

	g. Dieses Vorgehen setzt eine umfassende Patienteneinweisung und -aufklärung voraus. Die Prozess- und Ergebnisqualität sollen im Rahmen qualitätssichernder Maßnahmen prospektiv evaluiert werden.
<b>GCP</b>	
	h. Bei ausschließlicher Mikrometastasierung kann auf eine Axilladisektion verzichtet werden.
<b>GCP</b>	

<b>Operativ-7</b>	<b>Entfernung der Sentinellymphknoten</b>
	Wenn die Entfernung des Sentinellymphknotens durchgeführt wird, sollen die Qualitätskriterien der Fachgesellschaften eingehalten werden.
<b>GCP</b>	(Kuehn, T et al. 2005; Lyman, GH et al. 2005; NICE 2009)

## 4.5. Pathomorphologische Untersuchung

### 4.5.1. Vorbemerkungen

(keine Statements)

### 4.5.2. Allgemeine Grundsätze

<b>Patho-1</b>	<b>Allgemeine Grundsätze für Operationsmaterial</b>
	Das Operationsmaterial soll eindeutig topographisch markiert werden und ohne vorherige Gewebeentnahme durch den Kliniker/Operateur (oder andere) an den Pathologen übersendet werden.
<b>GCP</b>	(Amendoeira, I 2006; NCCN 2011)

<b>Patho-2</b>	<b>Histologische Klassifikation invasiver Karzinome</b>
	Alle invasiven Karzinome sollen histologisch klassifiziert werden (nach WHO 2003).
<b>GCP</b>	(Amendoeira, I 2006; NCCN 2011; NHMRC 2001; The Association of Breast Surgery at BASO RCoSoE 2005; WHO 2003)

<b>Patho-3</b>	<b>Grading invasiver Karzinome</b>
	Bei allen invasiven Mammakarzinomen soll ein Grading nach WHO (Elston und Ellis-Modifikation des Bloom und Richardson-Gradings (Elston, CW et al. 1991)) durchgeführt werden.
<b>GCP</b>	(Amendoeira, I 2006; NCCN 2011; NHMRC 2001; The Association of Breast Surgery at BASO RCoSoE 2005; UICC 2010; WHO 2003)

<b>Patho-4</b>	<b>Hormonrezeptor- (ER bzw. PgR) und HER2-Status invasiver Karzinome</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Beim invasiven Mammakarzinom sollen in der Primärdiagnostik der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie der HER2-Status bestimmt werden, vorzugsweise bereits an der Stanzbiopsie.
Level of Evidence <b>2a</b>	(Hammond, ME et al. 2010; ICSI 2005; NCCN 2011; NHMRC 2001; NICE 2009; NZGG 2009; Wolff, AC et al. 2007)



	b. Die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus soll immunhistochemisch erfolgen. Es ist jeweils der Prozentsatz positiver Tumorzellkerne und die durchschnittliche Färbeintensität anzugeben. Zusätzlich können Scores unter Nennung des Verfahrens (Allred (Quick)-Score, Immunreaktiver Score nach Remmele und Stegner) gebildet werden. Die Bewertung als ER- bzw PgR-positiv erfordert mindestens 1 % positive Tumorzellkerne.
<b>GCP</b>	(Hammond, ME et al. 2010; NCCN 2011; NICE 2009; NZGG 2009)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	c. Als Voraussetzung für die Trastuzumab-Therapie wird HER2-Positivität definiert als eine immunhistochemisch nachgewiesene Protein-Überexpression mit einem Score 3+ oder eine vorzugsweise mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder Chromogene-in-situ-Hybridisierung (CISH) nachgewiesene Genamplifikation.
Level of Evidence <b>1b</b>	(Carlson, RW et al. 2006; Crump M 2005; NCCN 2011; NCRI 2005; Nothacker, M et al. 2007; Wolff, AC et al. 2007)
	d. Bei der Bestimmung des Hormonrezeptor- und HER2-Status soll die Zuverlässigkeit der eingesetzten Nachweisverfahren sichergestellt sein. Dies beinhaltet die interne Testvalidierung, die Verwendung standardisierter Protokolle und interner Kontrollen sowie die regelmäßige erfolgreiche Teilnahme an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen.
<b>GCP</b>	(Carlson, RW et al. 2006; Hammond, ME et al. 2010; NCCN 2011; NICE 2009; NZGG 2009; Wolff, AC et al. 2007)

<b>Patho-5.1</b>	<b>Prognose und Prädiktion</b>
	Zur Einschätzung des Erkrankungsverlaufs (Prognose) und der voraussichtlichen Wirkung systemischer Therapien (Prädiktion) sollen die Eigenschaften des Tumors und die Situation der Patientin dokumentiert werden.  Als Prognosefaktoren sollen erhoben werden:
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. - pTNM-Status (Tumorgröße, axillärer Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung)
Level of Evidence <b>1a</b>	(Bundred, NJ 2001; Carter, CL et al. 1989; NCCN 2011; NZGG 2009; Page, DL et al. 1992; Page, DL et al. 1998; Rosen, PP et al. 1991; Rosen, PP et al. 1993)

Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. - Resektionsrand (R-Klassifikation) und Sicherheitsabstände
Level of Evidence <b>1b</b>	(Bundred, NJ 2001; Kurtz, JM et al. 1989; NCCN 2011; NICE 2009; NZGG 2009; Park, CC et al. 2000)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	c. - histologischer Typ
Level of Evidence <b>2b</b>	(Fisher, ER et al. 1990; NCCN 2011; NZGG 2009)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	d. - Grading.
Level of Evidence <b>2a</b>	(Elston, CW et al. 1991; NCCN 2011; NZGG 2009)
	Als Prognosefaktoren sollten erhoben werden:
	e. - Lymphgefäß- und Blutgefäßeinbruch (Lx, Vx)
Level of Evidence <b>2b</b>	(Colleoni, M et al. 2007; Gasparini, G et al. 1994; Kato, T et al. 2003; NCCN 2011; NZGG 2009)
	f. - Alter.
<b>GCP</b>	
Empfehlungsgrad <b>0</b>	g. Beim nodal-negativen Mammakarzinom kann die Bestimmung der Tumorkonzentrationen von uPA und PAI-1 mittels ELISA weitere prognostische Informationen liefern.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Harbeck, N et al. 2009; Harris, L et al. 2007; Janicke F et al. 2001; Look, MP et al. 2002)

	Für die adjuvante Therapie sollen folgende prädiktive Faktoren erhoben werden:
Empfehlungsgrad <b>A</b>	h. - Östrogen-/Progesteronrezeptorstatus für eine endokrine Systemtherapie
Level of Evidence <b>1a</b>	(Bundred, NJ 2001; EBCTCG 1992; EBCTCG 1998; NCCN 2011; Osborne, CK 1998)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	i. - HER2/neu-Status für eine zielgerichtete Anti-HER2-Therapie
Level of Evidence <b>1b</b>	(NCCN 2011; NICE 2009; Nothacker, M et al. 2007; NZGG 2009)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	j. - Menopausenstatus für den Einsatz einer antiöstrogenen Therapie.
Level of Evidence <b>1c</b>	(EBCTCG 2000; NCCN 2011)
	k. Der prognostische und prädiktive Wert des Proliferationsmarkers Ki-67 ist nicht ausreichend belegt. Außerhalb von Studien soll er daher nicht zur Subtypisierung ER-positiver Mammakarzinome (z. B. Ki-67 < 14 %: Luminal A; Ki-67 ≥ 14 %: Luminal B) als Entscheidungsgrundlage für die systemische Therapie klinisch angewendet werden.
<b>GCP</b>	(de Azambuja, E et al. 2007; Dowsett, M et al. 2011; Stuart-Harris, R et al. 2008; Yerushalmi, R et al. 2010)
	l. Der Einsatz von Analysen der Genexpression – PCR-basiert oder mittels Microarrays – zur Beurteilung der Prognose oder des Therapieansprechens (Prädiktion) ist für den Routineeinsatz nicht ausreichend validiert und kann daher nicht empfohlen werden.
<b>GCP</b>	(EGAPP Working Group 2009; Marchionni, L et al. 2008; Paik, S et al. 2004; Paik, S et al. 2006)

<b>Patho-5.2</b>	<b>Prädiktive Faktoren im Rahmen einer neoadjuvanten Systemtherapie</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Prädiktive Faktoren, die im Vorfeld einer neoadjuvanten Systemtherapie erhoben werden sollen, da sie einen signifikanten Vorhersagewert für das Eintreten einer pathologischen Komplettremission (pCR) besitzen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• cT</li> <li>• cN</li> <li>• histologischer Typ</li> <li>• histologisches Grading</li> <li>• ER- und PgR-Status</li> <li>• HER2-Status.</li> </ul>
Level of Evidence <b>1a</b>	(von Minckwitz, G et al. 2011)

<b>Patho-6</b>	<b>Schnellschnittuntersuchung</b>
	Die intraoperative Dignitätsfestlegung durch Schnellschnitt soll nur ausnahmsweise erfolgen. Voraussetzungen für einen Schnellschnitt an Operationspräparaten der Mamma sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Läsion ist intraoperativ und im Präparat palpabel</li> <li>• die Läsion ist groß genug (im Allgemeinen &gt; 10 mm)</li> </ul>
<b>GCP</b>	(Amendoeira, I 2006; NHMRC 2001; NZGG 2009; O'Higgins, N et al. 1998)

### 4.5.3. Perkutane Biopsien im Rahmen der interventionellen Diagnostik

(keine Statements)

### 4.5.4. Exzisionsbiopsien

(keine Statements)

### 4.5.5. Mastektomiepräparate

(keine Statements)

### 4.5.6. Lymphknoten

Patho-7	Lymphknotenstatus
	<p>Der Lymphknotenstatus wird anhand der histologischen Untersuchung aller entfernten Lymphknoten erhoben.</p> <p>Es sollen dabei obligat angegeben werden: Zahl entfernter und befallener Lymphknoten, Kapseldurchbruch, pN-Kategorie (nach TNM-Klassifikation, 7. Auflage UICC 2010).</p>
<b>GCP</b>	(ICSI 2005; NHMRC 2001; NZGG 2009; The Association of Breast Surgery at BASO RCoSoE 2005; UICC 2010)

## 4.6. Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms

### 4.6.1. Radiotherapie nach brusterhaltender operativer Therapie

RT-1	Radiotherapie nach brusterhaltender operativer Therapie (allgemein)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei invasivem Karzinom soll eine Bestrahlung der betroffenen Brust nach brusterhaltender Operation durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Clarke, M et al. 2005; EBCTCG 2011: Darby, S et al. 2011; EBMG 2006; Harnett, A et al. 2009; NZGG 2009; Peto, R 2006)

RT-2	Durchführung der Radiotherapie nach brusterhaltender operativer Therapie (BET)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Das Zielvolumen der perkutanen Nachbestrahlung soll die gesamte verbliebene Brust und die angrenzende Thoraxwand einschließen.
Level of Evidence <b>1a</b>	(EBCTCG 2011: Darby, S et al. 2011; EBMG 2006; NCCN 2007; NHMRC 2001; NICE 2009; NZGG 2009; SIGN 2005)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Die Dosis soll ca. 50 Gy bei konventioneller Fraktionierung betragen (5 × 1,8 - 2,0 Gy/Woche).
Level of Evidence <b>1a</b>	(Clarke, M et al. 2005; EBCTCG 2011: Darby, S et al. 2011; EBMG 2006; NCCN 2011; NHMRC 2001; Peto, R 2006; SIGN 2005)
Empfehlungsgrad <b>B</b>	c. Bei älteren Patientinnen ohne lokoregionären Lymphknotenbefall mit < 5 cm großen Tumoren, die keine Chemotherapie benötigen, können alternativ zur konventionell fraktionierten Strahlenbehandlung für die perkutane Homogenbestrahlung der Brust auch hypofraktionierte Schemata eingesetzt werden (z.B. 5 × 2,666 Gy pro Woche bis 40 Gy).
Level of Evidence <b>1a</b>	(Goldhirsch, A et al. 2011; Harnett, A 2010; NCCN 2011; NICE 2009; Smith, BD et al. 2011; Whelan, TJ et al. 2010)

Empfehlungsgrad <b>A</b>	d. Eine lokale Dosisaufsättigung (Boost-Bestrahlung) des Tumorbettes senkt die lokale Rezidivrate in der Brust, ohne dadurch einen Überlebensvorteil zu bewirken. Die Boost-Bestrahlung ist in der Regel indiziert. Die empfohlene Boost-Dosis beträgt (10-)16 Gy in konventioneller Fraktionierung (5 x 1,8 - 2,0 Gy/Woche).
Level of Evidence <b>1a</b>	(Antonini, N et al. 2007; Bartelink, H et al. 2007; Jones, HA et al. 2009; Livi, L et al. 2009; Poortmans, P 2007; Poortmans, PM et al. 2008; Poortmans, PM et al. 2009; Romestaing, P et al. 1997; Romestaing, P et al. 2009; Sautter-Bihl, ML et al. 2007; SIGN 2005)
Empfehlungsgrad <b>C</b>	e. Bei postmenopausalen Patientinnen mit sehr niedrigem Lokalrezidivrisiko (insbes. Alter > 60 Jahre, kleinen Tumoren und günstigen Prognosefaktoren) ist der absolute Vorteil der Boost-Bestrahlung geringer. In dieser Subgruppe kann ggf. auf eine Boost-Bestrahlung verzichtet werden.
Level of Evidence <b>2a</b>	(EBCTCG 2011: Darby, S et al. 2011; NZGG 2009)

#### 4.6.2. Teilbrustbestrahlung

<b>RT-3</b>	<b>Radiotherapie unter Beschränkung auf Teilbereiche der Brust (Teilbrustbestrahlung, PBI) als alleinige Bestrahlungsform einschließlich alleinige intraoperative Radiotherapie (IORT)</b>
	Die Teilbrustbestrahlung als alleinige intra- oder postoperative Bestrahlungsbehandlung stellt keinen Therapiestandard dar.
Level of Evidence <b>3b</b>	(NCCN 2006; NCCN 2007)

#### 4.6.3. Radiotherapie der Brustwand nach Mastektomie

<b>RT-4</b>	<b>Radiotherapie der Brustwand nach Mastektomie</b>
	a. Die postoperative Radiotherapie der Brustwand nach Mastektomie senkt das Risiko eines lokoregionalen Rezidivs.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Clarke, M et al. 2005; EBMG 2006; NCCN 2011; NHMRC 2001; NICE 2009; NZGG 2009; Peto, R 2006; Shafiq, J et al. 2007; SIGN 2005; Whelan, T et al. 2007)

	b. Bei Patientinnen mit hohem Lokalrezidivrisiko wird auch das Gesamtüberleben verbessert.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Clarke, M et al. 2005; Darby, S et al. 2009; Fernando, SA et al. 2007; GebSKI, V et al. 2006; Harris, EE 2008; Jagsi, R et al. 2009; Kyndi, M et al. 2008b; Kyndi, M et al. 2008a; NCCN 2011; NICE 2009; Nielsen, HM et al. 2006a; Nielsen, HM et al. 2006b; NZGG 2009; Overgaard, M et al. 2007; Peto, R 2006; Poortmans, P 2007; Rowell, NP 2009; Rowell, NP 2010; Voordeckers, M et al. 2009; Whelan, T et al. 2007)
	c. Bei folgenden Situationen ist daher die nachfolgende Strahlentherapie der Brustwand nach Mastektomie indiziert:
Empfehlungsgrad <b>A</b>	- T3/T4
Level of Evidence <b>1a</b>	(NCCN 2011; NICE 2009; NZGG 2009)
Empfehlungsgrad <b>B</b>	- pT3 pN0 R0 nur bei Vorliegen von sonstigen Risikofaktoren (Lymphgefäßinvasion, Grading G3, „close resection margin“, Prämenopausalstatus, Alter < 50 Jahre)
Level of Evidence <b>2b</b>	(Floyd, SR et al. 2009; Kunkler, I 2010; McCammon, R et al. 2008; Rowell, NP 2009; Russell, NS et al. 2009)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	- R1-/R2-Resektion und fehlender Möglichkeit der sanierenden Nachresektion
Level of Evidence <b>1a</b>	(NCCN 2011; NICE 2009; NZGG 2009)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	- pN+ (> 3 Lymphknoten)
Level of Evidence <b>1a</b>	(NCCN 2011; NICE 2009; NZGG 2009)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	d. Nach primärer (neoadjuvanter) systemischer Therapie soll sich die Indikation zur Radiotherapie nach der prätherapeutischen T- und N-Kategorie richten, unabhängig vom Ausmaß des Ansprechens auf die primäre systemische Therapie.
Level of Evidence <b>2a</b>	(Buchholz, TA et al. 2002; Buchholz, TA et al. 2008; Buchholz, TA 2009; Garg, AK et al. 2007; Goldhirsch, A et al. 2009; Huang, EH et al. 2006; Kaufmann, M et al. 2003; Kaufmann, M et al. 2010; NCCN 2007; NCCN 2011)



#### 4.6.4. Radiotherapie des regionalen Lymphabflusses

RT-5	Radiotherapie des regionalen Lymphabflusses
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Bei pN0-Situation soll eine Nachbestrahlung der regionalen Lymphabflussgebiete nicht durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>3b</b>	(NCCN 2011; NICE 2009)
	b. Eine Strahlentherapie der Axilla wird nur empfohlen bei:
Empfehlungsgrad <b>A</b>	- Resttumor in der Axilla
Level of Evidence <b>2b</b>	(NCCN 2011; NICE 2009; NZGG 2009; SIGN 2005; Truong, PT et al. 2004; Truong, PT et al. 2005)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	- eindeutigem klinischem Befall und nicht erfolgter Axilladisektion.
Level of Evidence <b>3b</b>	(NCCN 2011; NICE 2009; NZGG 2009)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	c. Der Nutzen einer Strahlentherapie der regionalen Lymphabflusswege bei Nachweis isolierter Tumorzellen oder von Mikrometastasen in regionären Lymphknoten (pNmic) ist nicht belegt, sodass diese nicht durchgeführt werden soll.
Level of Evidence <b>3b</b>	(de Boer, M et al. 2009; de Boer, M et al. 2010; Lupe, K et al. 2011; Tjan-Heijnen, VC et al. 2009; Truong, PT et al. 2008)
	d. Eine Strahlentherapie der Mammaria-interna-Lymphabflussregion soll nicht durchgeführt werden.
<b>GCP</b>	(NICE 2009; NZGG 2009)

	e. Eine Strahlentherapie der supra-/infraklavikulären Lymphabflusswege wird empfohlen bei:
Empfehlungsgrad <b>B</b>	- > 3 befallenen axillären Lymphknoten (> pN2a)
Level of Evidence <b>1b</b>	(NICE 2009; NZGG 2009)
Empfehlungsgrad <b>B</b>	- Befall des Levels III der Achselhöhle
Level of Evidence <b>3b</b>	(NZGG 2009; SIGN 2005)
Empfehlungsgrad <b>B</b>	- bei Indikation zur Bestrahlung der Achselhöhle (Resttumor in der Axilla)
Level of Evidence <b>3b</b>	(NZGG 2009; SIGN 2005)
	f. Die Indikation zur Strahlentherapie der regionalen Lymphabflusswege nach primärer systemischer Therapie ist abhängig zu machen von der prätherapeutischen Ausgangssituation und unabhängig vom Ansprechen der Tumormanifestationen auf die Systemtherapie.
Level of Evidence <b>3b</b>	(Buchholz, TA et al. 2002; Garg, AK et al. 2007; Huang, EH et al. 2006; Kaufmann, M et al. 2010; McGuire, SE et al. 2007; NCCN 2011)
	g. Falls die Indikation zur Bestrahlung von Lymphabflussgebieten gestellt wird, erfolgt die Strahlentherapie mit ca. 50 Gy in konventioneller Fraktionierung (5 x 1,8 - 2,0 Gy/Woche). Bei der Bestrahlung der supraklavikulären Lymphabflussregion sollte eine Einzeldosis von 1,8 Gy bevorzugt werden.
<b>GCP</b>	

#### 4.6.5. Radiotherapie des fortgeschrittenen bzw. inoperablen Tumors

RT-6	Radiotherapie bei lokal weit fortgeschrittenem Tumor und bei primärer Inoperabilität
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Für Patientinnen mit primär inoperablen bzw. inflammatorischen Karzinomen wird eine primäre Systemtherapie, gefolgt von Operation und postoperativer Strahlentherapie empfohlen.
Level of Evidence <b>1b</b>	(Kaufmann, M et al. 2003; Kaufmann, M et al. 2010; NCCN 2011; NICE 2009)
	b. Wird durch die Systemtherapie keine Operabilität erreicht, ist eine Strahlentherapie – eventuell auch in Kombination mit simultaner Systemtherapie – indiziert.
<b>GCP</b>	(Kaufmann, M et al. 2003; Kaufmann, M et al. 2010; NCCN 2007; NCCN 2011; Shenkier, T et al. 2004; Truong, PT et al. 2004)

#### 4.6.6. Therapiesequenz von Chemo-, Antikörper- sowie endokriner systemischer und Radiotherapie

RT-7	Therapiesequenz von Chemo- und Radiotherapie
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die Überlegenheit einer speziellen zeitlichen Sequenz von Chemo- und Radiotherapie ist nicht ausreichend belegt. Grundsätzlich ist die Sequenz postoperativ von dem dominierenden Rezidivrisiko abhängig, zumal der optimale Zeitpunkt nicht ausreichend abgesichert ist.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Cochrane: Hickey, BE et al. 2006; Kaufmann, M et al. 2010; NCCN 2011; NICE 2009; Poortmans, P 2007; Recht, A 2003; Recht, A 2010; Rouesse, J et al. 2006; Tsoutsou, PG et al. 2010)

RT-8	Therapiesequenz von Antikörper- und Radiotherapie
	Die simultane Applikation von Trastuzumab zur Strahlentherapie kann verantwortet werden, sofern keine Bestrahlung des Mammaria interna-Lymphabflusses vorgesehen ist.
<b>GCP</b>	(Azria, D et al. 2010b; Balduzzi, A et al. 2010; Belkacemi, Y et al. 2008; Chargari, C et al. 2011a; Chargari, C et al. 2011b; Halyard, MY et al. 2009; Kirova, YM et al. 2009; Romond, EH et al. 2005; Shaffer, R et al. 2009)

<b>RT-9</b>	<b>Therapiesequenz von endokriner System- und Radiotherapie</b>
	Endokrine Therapieformen können simultan zur Radiotherapie oder sequenziell durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Ahn, PH et al. 2005; Harris, EE et al. 2005; Hoeller, U et al. 2007; Pierce, LJ et al. 2005; Whelan, T et al. 2005)

## 4.7. Systemische adjuvante Therapie (endokrine, Chemo-, Antikörpertherapie)

<b>Adj-1</b>	<b>Diagnostik vor Chemotherapiebeginn</b>
	Vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie sollte bei cN0 eine Sentinel-Node-Biopsie durchgeführt werden, bei cN1 kann die Diagnose auch durch Stanzbiopsie oder Feinnadelpunktion erfolgen.
<b>GCP</b>	

<b>Adj-2</b>	<b>Medikamentöse Behandlung der Primärerkrankung</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die medikamentöse Behandlung der Primärerkrankung wird in Form einer Chemotherapie, einer endokrinen Therapie, einer Anti-HER2-Antikörpertherapie oder in einer Kombination bzw. Sequenz dieser Therapieformen vor oder nach der Operation durchgeführt.
Level of Evidence <b>1a</b>	(EBCTCG 2005; NCCN 2006)

<b>Adj-3</b>	<b>Rezidivrate und Mortalität</b>
	Durch die systemische Therapie lassen sich die Rezidivrate und die Mortalität reduzieren. Dies gilt für die Polychemotherapie, insbesondere bei Gabe von Anthrazyklinen und Taxanen, die medikamentöse Ausschaltung der Ovarialfunktion, Tamoxifen, Aromatasehemmer und Trastuzumab. Das absolute Ausmaß dieser Effekte ist abhängig vom Risiko der Erkrankung.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Cochrane: Ferguson, T et al. 2007; EBCTCG 1998; EBCTCG 2005; EBCTCG 2011; NIH 2001)

<b>Adj-4</b>	<b>Supportive Begleittherapie</b>
	Integraler Bestandteil aller systemischen Therapien ist eine optimale supportive Begleittherapie (z. B. Granulopoese-stimulation, Antiemesis, Versorgung mit Perücken etc.). Alle Patientinnen sollen über mögliche Nebenwirkungen und Spätfolgen aufgeklärt werden und Prophylaxemaßnahmen angeboten bekommen.
<b>GCP</b>	(NICE 2009)

Adj-5	Systemische Therapie bei älteren Patientinnen
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Ältere* Patientinnen sollten eine den jüngeren Patientinnen vergleichbare systemische adjuvante Therapie erhalten. Die veränderte Organfunktion und Komorbiditäten sind bei der Indikationsstellung und Durchführung adjuvanter Therapiemaßnahmen zu berücksichtigen.  * Als "älter" gelten alle Patientinnen > 65 Jahre. Entscheidend für die Auswahl der adjuvanten Therapie sind die Organfunktionen und die Komorbiditäten.
Level of Evidence <b>1a</b>	(EBCTCG 2011)

#### 4.7.1. Auswahl der adjuvanten Therapie und Risikoeinstufung

(keine Statements)

#### 4.7.2. Endokrine Therapie

Adj-6	Indikationen für eine endokrine Therapie
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Bei Patientinnen mit östrogen- und/oder progesteronrezeptor-positiven Tumoren ist eine endokrine Behandlung indiziert.
Level of Evidence <b>1a</b>	(EBCTCG 1998; EBCTCG: Davies, C et al. 2011; Fisher, B et al. 1997; NICE 2009; Thuerlimann B et al. 2001)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Diese soll erst nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden.
Level of Evidence <b>1a</b>	(EBCTCG 1998; EBCTCG: Davies, C et al. 2011; Fisher, B et al. 1997; NICE 2009; Thuerlimann B et al. 2001)

Adj-7	Therapie bei prämenopausalen Patientinnen
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei prämenopausalen Patientinnen ist Tamoxifen die endokrine Therapie der Wahl. Die antiöstrogene Therapie mit Tamoxifen 20 mg pro Tag soll über eine Zeitdauer von 5 Jahren bzw. bis zum Rezidiv erfolgen.
Level of Evidence <b>1a</b>	(EBCTCG 1998; EBCTCG: Davies, C et al. 2011)

Adj-8	Therapie bei postmenopausalen Patientinnen
	a. Bei der sicher postmenopausalen Frau sind Aromatasehemmer der 3. Generation dem Tamoxifen hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens überlegen.
Level of Evidence <b>1b</b>	(Burstein, HJ et al. 2010; NZGG 2009)
	b. Es können folgende endokrine Therapieschemata zum Einsatz kommen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 Jahre Tamoxifen</li> <li>• 5 Jahre Aromatasehemmer</li> <li>• 2 – 3 Jahre Tamoxifen gefolgt von Aromatasehemmern bis zu einer Gesamttherapiedauer von 5 Jahren</li> <li>• 2 – 3 Jahre Aromatasehemmer gefolgt von Tamoxifen bis zu einer Gesamttherapiedauer von 5 Jahren</li> <li>• 5 Jahre Tamoxifen gefolgt von 5 Jahren Aromatasehemmern</li> </ul>
<b>GCP</b>	

### 4.7.3. Chemotherapie

Adj-9	Adjuvante Chemotherapie bei rezeptornegativen Tumoren
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Alle Patientinnen mit rezeptornegativen Tumoren (pN0 und pN+) sollen eine adjuvante Chemotherapie erhalten.
Level of Evidence <b>1a</b>	(EBCTCG 2011; NICE 2009; NZGG 2009)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Eine Chemotherapie soll in den empfohlenen Dosierungen verabreicht werden.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Budman, DR et al. 1998; EBCTCG 2011; Fisher, B et al. 1997; French Adjuvant Study Group 2001; Fumoleau, P et al. 2003)
	c. Bei Unterdosierung oder Reduktion der Zyklen droht ein Effektivitätsverlust.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Bonadonna, G et al. 1995; Budman, DR et al. 1998; Cady, B et al. 1993; Fisher, B et al. 1990; French Adjuvant Study Group 2001)

Adj-10	Verabreichung der Zytostatika
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Zytostatika sollen zeitlich simultan oder sequenziell verabreicht werden. Bei erhöhtem Rezidivrisiko sollen dosisdichte Therapien eingesetzt werden.
Level of Evidence <b>1b</b>	(Bonadonna, G et al. 1995; Citron, ML et al. 2003; Eiermann, W et al. 2011; Francis, P et al. 2008; Moebus, V et al. 2010; NIH 2001)

Adj-11	Indikationen für eine adjuvante Chemotherapie
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie sollte gestellt werden bei <ul style="list-style-type: none"> <li>• HER2-positiven Tumoren</li> <li>• endokrin nicht sensitiven Tumoren (ER und PR negativ)</li> <li>• nodal-positiven Tumoren oder nodal-negativen Tumoren mit hohem Rezidivrisiko</li> <li>• G III</li> <li>• jungem Erkrankungsalter (&lt; 35 Jahre).</li> </ul>
Level of Evidence <b>1a</b>	(Cochrane: Ferguson, T et al. 2007; EBCTCG 2005; EBCTCG 2011; EBM Reviews 2003; NIH 2001; NZGG 2009)

Adj-12	Taxanhaltige adjuvante Standard-Chemotherapie
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die adjuvante Chemotherapie sollte ein Taxan enthalten. Eine anthrazyklin- und taxanhaltige adjuvante Standard-Chemotherapie dauert 18 - 24 Wochen.
Level of Evidence <b>1b</b>	(Bria, E et al. 2006; Citron, ML et al. 2003; Clavarezza, M et al. 2006; Cochrane: Ferguson, T et al. 2007; Estevez, LG et al. 2007; Henderson, IC et al. 2003; Mamounas, EP et al. 2005; Roche, H et al. 2006)

#### 4.7.4. Neoadjuvante (primär systemische) Therapie (NACT oder PST)

Adj-13	Neoadjuvante systemische Therapie
	Eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie wird als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes angesehen.
<b>GCP</b>	(Brito, RA et al. 2001; Fisher, B et al. 1997; Kaufmann, M et al. 2006; von Minckwitz, G et al. 2011)



Adj-14	Neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie
Empfehlungsgrad <b>0</b>	a. Ist eine Chemotherapie indiziert, kann diese vor der Operation (neoadjuvant) oder danach (adjuvant) durchgeführt werden. Beide Verfahren sind hinsichtlich des Gesamtüberlebens gleichwertig. Die neoadjuvante Therapie kann zu einer höheren Rate an brusterhaltenden Therapien führen.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Kaufmann, M et al. 2006; von Minckwitz, G et al. 2011)
	b. Der Effekt ist bei hormonrezeptornegativen Karzinomen am größten.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Bear, HD et al. 2006; von Minckwitz, G et al. 2005; von Minckwitz, G et al. 2011)
	c. Eine Resektion in den neuen Tumorgrenzen ist möglich, wenn eine R0-Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand erreicht werden kann.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Kaufmann, M et al. 2003; von Minckwitz, G et al. 2011)

Adj-15	Primäre Hormontherapie bei postmenopausalen Patientinnen
	Eine primäre Hormontherapie stellt eine Option für postmenopausale Patientinnen mit rezeptorpositivem und HER2-negativem Tumor dar, bei denen eine Operation kontraindiziert ist oder eine Operation abgelehnt wird.
<b>GCP</b>	

Adj-16	Neoadjuvante Chemotherapiekombination
	Wenn neoadjuvant eine Chemotherapiekombination zum Einsatz kommt, sollte diese ein Anthrazyklin und ein Taxan (bei HER2-Positivität Trastuzumab) enthalten. Die Dauer der präoperativen Therapie sollte 6-8 Zyklen (entspr. 18-24 Wochen) betragen.
<b>GCP</b>	(von Minckwitz, G et al. 2011)

### 4.7.5. Antikörpertherapie

Adj-17	Indikationen für eine Antikörpertherapie
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Patientinnen mit HER2-überexprimierenden Tumoren mit einem Durchmesser $\geq 1$ cm (immunohistochemisch Score 3+ und/oder ISH-positiv) sollen eine (neo-)adjuvante Behandlung mit Trastuzumab über 1 Jahr erhalten.
Level of Evidence <b>1b</b>	(NICE 2009; NZGG 2009)
Empfehlungsgrad <b>B</b>	b. Die adjuvante Behandlung mit Trastuzumab sollte vorzugsweise simultan mit der Taxan-Phase der adjuvanten Chemotherapie begonnen werden.
Level of Evidence <b>2a</b>	(Petrelli, F et al. 2011)
	c. Wenn die Indikation für eine Chemotherapie bei Tumoren $< 10$ mm vorliegt, sollte zusätzlich Trastuzumab gegeben werden.
<b>GCP</b>	

### 4.7.6. Bisphosphonate

(keine Statements)

## **4.8. Management von primär lokal/lokoregional fortgeschrittenen Tumoren**

(keine Statements)

## 5. Das rezidierte oder metastasierte Mammakarzinom

### 5.1. Definition und Prognose

(keine Statements)

### 5.2. Diagnostik des lokalen/lokoregionalen Rezidivs

(keine Statements)

### 5.3. Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs

#### 5.3.1. Lokales (intramammäres) Rezidiv

<b>Rez-1</b>	<b>Lokales (intramammäres) Rezidiv</b>
	a. Beim intramammären Rezidiv (DCIS/invasives Karzinom) wird durch die sekundäre Mastektomie die beste lokale Tumorkontrolle erzielt.
<b>GCP</b>	(Borner, M et al. 1994; Dalberg, K et al. 1998)
Empfehlungsgrad <b>0</b>	b. Bei günstiger Ausgangssituation, z. B. DCIS oder invasives Karzinom mit langem rezidivfreiem Intervall und fehlendem Hautbefall kann in vertretbaren Fällen organerhaltend operiert werden.
Level of Evidence <b>4a</b>	(Deutsch, M 2002; Haffty, BG et al. 1996; Kurtz, JM et al. 1991; Whelan, T et al. 1994)
	c. Bei brusterhaltender Operation sollte die Möglichkeit einer Re-Bestrahlung (Teilbrustbestrahlung) geprüft werden.
<b>GCP</b>	

	d. Bei organerhaltender Operation soll die Patientin auf ein erhöhtes Risiko für ein erneutes intramammäres Rezidiv hingewiesen werden.
<b>GCP</b>	

### 5.3.2. Lokalrezidiv nach Mastektomie

<b>Rez-2</b>	<b>Lokalrezidiv nach Mastektomie</b>
	Ein isoliertes Thoraxwandrezidiv soll nach Möglichkeit operativ vollständig (R0) entfernt werden.
<b>GCP</b>	(Schmoor, C et al. 2000)

### 5.3.3. Lokoregionale Rezidive und isolierte supraklavikuläre Lymphknotenrezidive

<b>Rez-3</b>	<b>Isoliertes regionales Rezidiv</b>
	Im Fall eines isolierten regionalen Rezidivs soll eine lokale Kontrolle der Erkrankung durch Operation/Radiotherapie angestrebt werden.
<b>GCP</b>	

### 5.3.4. Medikamentöse Therapie

<b>Rez-4</b>	<b>Postoperative Systemtherapie</b>
	Der Wert einer postoperativen Systemtherapie nach Resektion eines lokoregionalen Rezidivs ist hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht belegt. Es liegen Hinweise vor, dass das krankheitsfreie Intervall durch eine Systemtherapie verlängert werden kann.
<b>GCP</b>	(Cochrane: Rauschecker, H et al. 2001; Cochrane: Rauschecker, HHF et al. 2008; Haffty, BG et al. 1996)

### 5.3.5. Strahlentherapie

Rez-5	Bestrahlung nach Rezidivoperation
	a. Eine Bestrahlung nach Rezidivoperation sollte interdisziplinär diskutiert und entschieden werden. Eine postoperative Radiotherapie kann durchgeführt werden, wenn keine vorangegangene Radiotherapie erfolgt war oder das Lokalrezidiv nicht radikal operiert wurde (R1 - 2).
<b>GCP</b>	(Aberizk, WJ et al. 1986)
	b. Bei inoperablem Lokalrezidiv kann eine palliative Radiotherapie zur Symptomkontrolle sinnvoll sein.
<b>GCP</b>	(Jones, EL et al. 2005; Karasawa, K et al. 2003; Semrau, S et al. 2006; Sherar, M et al. 1997)

## 5.4. Fernmetastasen

### 5.4.1. Allgemeine Prinzipien

<b>Met-1</b>	<b>Aufklärung der Patientin über Therapieoptionen</b>
	Die Patientin mit nachgewiesenen Fernmetastasen des Mammakarzinoms ist besonders ausführlich über Therapieoptionen aufzuklären und in die Entscheidung mit einzubeziehen. Einer Forderung der Patientin nach Informationen über alle relevanten verfügbaren Maßnahmen, inklusive supportiver und komplementärer Behandlungsmöglichkeiten, sollte nachgekommen werden.
<b>GCP</b>	(NICE 2009)

<b>Met-2</b>	<b>Kriterien für die Therapiewahl</b>
	Die Therapiewahl erfolgt krankheitsadaptiert und individualisiert nach den Erwartungen, Wertvorstellungen und Wünschen der Patientin, dem Beschwerdebild, der Komorbidität, dem Alter und Allgemeinzustand, der Aggressivität der Erkrankung und Lokalisation der Metastasen, der Art der adjuvanten und palliativen Vorbehandlung, dem HER2-Status, dem Hormonrezeptorstatus und dem Menopausenstatus.
<b>GCP</b>	

<b>Met-3</b>	<b>Prognostische und prädiktive Faktoren</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Folgende prognostische und prädiktive Faktoren sollen vor dem Einsatz einer Therapie des metastasierten Mammakarzinoms erhoben werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• der Hormonrezeptorstatus für eine Hormontherapie</li> <li>• der HER2-Status für eine Therapie mit Anti-HER2-Wirkstoffen</li> <li>• eine Knochenmetastasierung für den Einsatz von Bisphosphonaten oder ggf. einem Rankligand-Inhibitor</li> <li>• die vorausgegangene Wirkung einer chemo-endokrinen Therapie für weitere systemische und lokale Therapien</li> <li>• der Performance-Status für den Effekt und die Sinnhaftigkeit einer Chemotherapie.</li> </ul>
Level of Evidence <b>1a</b>	(Andersson, M et al. 1999; Cheung, KL et al. 1997; Hortobagyi, GN et al. 1996; NICE 2009)

## 5.4.2. Diagnostik bei Fernmetastasierung

(keine Statements)

## 5.4.3. Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

### 5.4.3.1. Systemische endokrine Therapie

<b>Met-4</b>	<b>Systemische endokrine Therapie</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die endokrine Therapie ist die Therapie der Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus.
Level of Evidence <b>1b</b>	(Fossati, R et al. 1998; NICE 2009; Stockler M et al. 1997; Stockler, M et al. 2000)

<b>Met-5</b>	<b>Kontraindikationen, die gegen eine endokrine Therapie sprechen</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die endokrine Therapie ist nicht indiziert bei: <ul style="list-style-type: none"> <li>• der Notwendigkeit des Erreichens einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs</li> <li>• negativem Hormonrezeptorstatus</li> <li>• Hirnmetastasierung (keine ausreichende/suffiziente Therapie).</li> </ul>
Level of Evidence <b>1b</b>	(Fossati, R et al. 1998; NICE 2009; Stockler M et al. 1997; Stockler, M et al. 2000)

<b>Met-6</b>	<b>Kombinierte chemo-endokrine Therapie</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine kombinierte chemo-endokrine Therapie wird nicht empfohlen. Sie kann zwar die Remissionsraten erhöhen, führt aber auch zu gesteigerter Toxizität ohne Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Cochrane: Carrick, S et al. 2005; Sledge, GW, Jr. et al. 2000)



### 5.4.3.2. Endokrine Therapie der prämenopausalen Patientin

Met-7	Ovarialsuppression und Tamoxifen bei prämenopausalen Patientinnen
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei prämenopausalen Patientinnen ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion (GnRH-Analoga, Ovariectomie, Radiomenolyse) in Kombination mit Tamoxifen die Therapie der ersten Wahl.
Level of Evidence <b>1b</b>	(Klijn, JG et al. 2001; NBOCC 2010a; NICE 2009)

Met-8	Weitere Therapien bei prämenopausalen Patientinnen
Empfehlungsgrad <b>0</b>	In der Folge kann in der Prämenopause eine Ovarialsuppression in Kombination mit einem Aromatasehemmer zum Einsatz kommen. Einen weiteren Schritt stellt die Behandlung mit hoch dosierten Gestagenen (MA/MPA) dar.
Level of Evidence <b>2c</b>	(NICE 2009; Taylor, CW et al. 1998; von Minckwitz G et al. 1991)

### 5.4.3.3. Endokrine Therapie der postmenopausalen Patientin

Met-9	Aromatasehemmer bei postmenopausalen Patientinnen
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Als erster endokriner Behandlungsschritt bei Metastasierung soll bei postmenopausalen Patientinnen ein Aromatasehemmer eingesetzt werden, wenn adjuvant ausschließlich Tamoxifen oder keine adjuvante endokrine Therapie erfolgt ist.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Cochrane: Gibson, L et al. 2009; Ellis MJ et al. 2000; Fossati, R et al. 1998; Hayes, DF et al. 1995; Mouridsen H et al. 2001a; Mouridsen, H et al. 2001b; NICE 2009)

Met-10	Behandlungskaskade bei postmenopausalen Patientinnen
	Weitere Schritte in der endokrinen Behandlungskaskade bei postmenopausalen Patientinnen stellen je nach Vorbehandlung der Einsatz von Antiöstrogenen, Östrogenrezeptor-Antagonisten, der Wechsel des Aromataseinhibitors von einem steroidal auf einen nicht steroidal Aromataseinhibitor oder vice versa oder der Einsatz von hoch dosierten Gestagenen dar.
<b>GCP</b>	(Fossati, R et al. 1998; Robertson, JF et al. 2003)

#### 5.4.4. Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

<b>Met-11</b>	<b>Kriterien vor einer Chemotherapie</b>
	Vor Durchführung einer Chemotherapie sollen der Allgemeinzustand und die Komorbidität der Patientin erhoben und die Compliance abgeschätzt werden.
<b>GCP</b>	

<b>Met-12</b>	<b>Toxizitätsbeurteilung</b>
	Während der Therapie soll 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 soll eine Evaluation des Therapieeffektes mindestens alle 6 - 12 Wochen entsprechend der klinischen Erfordernisse/Studien erfolgen. Eine zytostatische Erhaltungstherapie verbessert nicht das Überleben, erhöht aber die Toxizität. Daher wird nur bei Progression (Zunahme der Symptomatik und/oder Progression des Tumorgeschehens) eine zytostatische Therapie empfohlen.
<b>GCP</b>	

<b>Met-13</b>	<b>Beendigung der Chemotherapie</b>
	Eine sofortige Beendigung der Therapie sollte bei Progression oder nicht tolerabler Toxizität erfolgen.
<b>GCP</b>	

<b>Met-14</b>	<b>Polychemotherapie</b>
	a. Eine Polychemotherapie kann gegenüber einer Monochemotherapie zu einem geringen Überlebensvorteil führen, ist jedoch häufig mit einer höheren Rate an Toxizitäten verbunden.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Cochrane: Carrick, S et al. 2005; Cochrane: Carrick, S et al. 2009; Fossati, R et al. 1998)

Empfehlungsgrad <b>B</b>	b. Bei geringen Beschwerden und langsamem Tumorwachstum bzw. Ineffektivität einer endokrinen Therapie ist eine Monochemotherapie sinnvoll. Bei stärkeren Beschwerden und raschem Wachstum bzw. aggressivem Tumorverhalten, d.h. bei hohem Remissionsdruck, sollte eine Polychemotherapie durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Cochrane: Carrick, S et al. 2005; Fossati, R et al. 1998)

<b>Met-15</b>	<b>Monotherapie</b>
	Als Monotherapie können z. B. folgende Substanzen zum Einsatz kommen: Anthrazykline (auch in liposomaler Form), Alkylantien, Anthrachinone, Taxane, Vinorelbin, Fluorpyrimidine, Platinkomplexe und Halichondrin. Bei einer Polychemotherapie können diese Zytostatika untereinander bzw. mit weiteren Substanzen kombiniert werden. Die höchsten Remissionsraten werden mit einem Taxan in Kombination mit einem Anthrazyklin oder Antimetaboliten erreicht. Es sollte geprüft werden, ob Patientinnen in Studien eingebracht werden können.
<b>GCP</b>	(Cochrane: Carrick, S et al. 2005; Fossati, R et al. 1998)

<b>Met-16</b>	<b>Weitere Chemotherapien</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Nach Ausschöpfung von Anthrazyklin- und Taxan-Therapien sollten der Patientin weitere Chemotherapien, z. B. zur Stabilisierung des Krankheitsgeschehens oder Linderung von Beschwerden, nicht vorenthalten werden.
Level of Evidence <b>2b</b>	(Feher O et al. 2002; NBOCC 2010a; Vogel, C et al. 1999)

<b>Met-17</b>	<b>Dosisintensivierte und Hochdosistherapien</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Dosisintensivierte und Hochdosistherapien zeigen keine Verbesserung des Überlebens und sollen daher nicht zum Einsatz kommen.
Level of Evidence <b>1b</b>	(Cochrane: Farquhar, C et al. 2005; Stadtmauer, EA et al. 2000)

## 5.4.5. Gezielte Therapien (targeted therapies)

### 5.4.5.1. HER2-Inhibitoren (Trastuzumab, Lapatinib)

<b>Met-18</b>	<b>Hormonrezeptorstatus und HER2-Status</b>
	Im Vorfeld einer Therapie sollte - falls möglich - eine Histologie der metastasenverdächtigen Läsion gewonnen werden, um Dignität sowie ggf. Hormonrezeptorstatus und HER2-Status erneut zu bestimmen.
<b>GCP</b>	(NICE 2009)

<b>Met-19</b>	<b>Anti-HER2-Therapie</b>
	a. Eine Indikationsstellung für Anti-HER2-Wirkstoffe ergibt sich bei HER2-überexprimierenden Tumoren in Kombination mit einer Chemotherapie oder nach Remissionsinduktion als Monotherapie oder nach Vorbehandlung mit Taxanen bzw. Anthrazyklinen mit einem nicht-kreuzresistenten Chemotherapeutikum.
<b>GCP</b>	(Burstein, HJ et al. 2001; NBOCC 2010a; Seidman, AD et al. 2001; Slamon DJ et al. 2001)
	b. Bei einer Progression unter einer Trastuzumab-Therapie sollte eine Folgetherapie weiterhin eine Anti-HER2-gerichtete Therapie enthalten.
Level of Evidence <b>2b</b>	(NBOCC 2010a)

<b>Met-20</b>	<b>Überwachung der Herzfunktion</b>
	Eine Überwachung der Herzfunktion ist vor Beginn und während einer Therapie mit potenziell kardiotoxischen Substanzen unerlässlich.
<b>GCP</b>	

### 5.4.5.2. Antiangiogenese: VEGF-Inhibitoren (Bevacizumab)

Met-21	Einsatz von Bevacizumab
	Bei Einsatz von Paclitaxel oder Capecitabine als zytostatische Erstlinientherapie bei metastasiertem Mammakarzinom kann zur Verbesserung des Therapieerfolges zusätzlich Bevacizumab eingesetzt werden.
<b>GCP</b>	(NBOCC 2010a; Robert, NJ et al. 2011)

### 5.4.6. Spezielle Behandlung von Skelettmastasen

#### 5.4.6.1. Indikationen zur Strahlentherapie

Met-22	Indikationen zur Strahlentherapie
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Strahlentherapie soll zur lokalen Therapie bei symptomatischen oder frakturgefährdeten Knochenmetastasen eingesetzt werden. Indikationen zur Strahlentherapie sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>• lokale Schmerzsymptomatik</li> <li>• Stabilitätsgefährdung (ggf. in Kombination mit operativer Stabilisierung)</li> <li>• Mobilitäts- und Funktionseinschränkungen, insbesondere neurologische Symptome (Notfall: Rückenmarkskompression)</li> <li>• pathologische Frakturen (sofern nicht operativ versorgbar)</li> <li>• postoperativ nach chirurgischer Behandlung von Knochenmetastasen, wenn keine R0-Resektion erreicht werden konnte.</li> </ul>
Level of Evidence <b>1a</b>	(Hoskin PJ et al. 2001; NICE 2009; Roos, DE et al. 2000; Steenland, E et al. 1999)

#### 5.4.6.2. Operative Therapie

Met-23	Operative Therapie
	Die operative Therapie von Skelettmastasen erfolgt zur Schmerzbehandlung, zur Wiederherstellung oder zum Erhalt von Funktion und Stabilität sowie der Lebensqualität. Die Entscheidung zur Operation ist in Abhängigkeit von der Dringlichkeit und vom Therapieziel ggf. interdisziplinär durch Operateur (Chirurg, Orthopäde, Neurochirurg), Radioonkologen, betreuenden onkologisch versierten Facharzt und Schmerztherapeuten festzulegen.
<b>GCP</b>	(Ali, SM et al. 2003; Wunder, JS et al. 2003)

<b>Met-24</b>	<b>Indikationen zur operativen Therapie</b>
	<p>Indikationen zur operativen Therapie sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pathologische Frakturen (vor allem im Bereich der unteren Extremitäten und des Azetabulums)</li> <li>• instabile pathologische Wirbelkörperfrakturen</li> <li>• progrediente spinale oder radikuläre Kompressionen (strahlentherapeutische Option beachten)</li> <li>• drohende Frakturen der unteren Extremitäten.</li> </ul>
<b>GCP</b>	(Ali, SM et al. 2003; Brown et al. 2003; Clohisy, DR 2003; Fourney et al. 2003; Kelly, CM et al. 2003; Koizumi, M et al. 2003; Walker, MP et al. 2003; Wunder, JS et al. 2003)

#### 5.4.6.3. Bisphosphonate/Rankligand-Inhibitor-Therapie

<b>Met-25</b>	<b>Bisphosphonate/Rankligand-Inhibitor-Therapie</b>
	<p>Indikationen zur Bisphosphonat-Therapie sind: Hyperkalzämie, metastasenbedingter Knochenschmerz, osteolytische Metastasen und die tumortheraieinduzierte manifeste Osteoporose. Alternativ kann auch eine Rankligand-Inhibitor-Therapie eingesetzt werden.</p>
<b>GCP</b>	(Conte, PF et al. 1996; Hortobagyi, GN et al. 1998; NICE 2009; O'Rourke, N et al. 1995; Rosen, LS et al. 2001; Stopeck, AT et al. 2010; Theriault, RL et al. 1999)

#### 5.4.6.4. Spezielle Behandlung von Hirnmetastasen

<b>Met-26</b>	<b>Behandlung von Hirnmetastasen</b>
<p>Empfehlungsgrad <b>0</b></p>	<p>Eine isolierte Hirnmetastase kann, insbesondere bei kontrollierter extrazerebraler Erkrankung, durch Operation oder stereotaktische Einzelbestrahlung (RC) bzw. fraktionierte Bestrahlung (SFRT) behandelt werden.</p>
<p>Level of Evidence <b>2a</b></p>	<p>(NICE 2009)</p>

<b>Met-27</b>	<b>Multiple Hirnmetastasen</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei multiplen Hirnmetastasen soll eine perkutane Bestrahlungsbehandlung des gesamten Hirnschädels (Ganzhirnbestrahlung), unterstützt durch Steroidmedikation bei Vorliegen eines perifokalen Ödems, eingesetzt werden, um bestehende neurologische Symptome zu kontrollieren.
Level of Evidence <b>2a</b>	(Cochrane: Hart, MG et al. 2004; Kondziolka, D et al. 1999)

### 5.4.7. Spezielle Behandlungen viszeraler Metastasen

<b>Met-28</b>	<b>Behandlung von viszerale Metastasen</b>
	Bei Vorliegen viszeraler Metastasen (Leber/Lunge/andere) kann in Einzelfällen eine lokale Therapie indiziert sein, Voraussetzungen dafür sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine disseminierten Metastasen</li> <li>• Metastasen in lediglich einem Lungen- oder Leberlappen; bei Befall beider Lappen keine Operationsindikation</li> <li>• Auftreten der Metastase nicht vor einem Jahr nach Primärbehandlung.</li> </ul>
<b>GCP</b>	(Bathe, OF et al. 1999; Vogl, TJ et al. 1999)

#### 5.4.7.1. Lebermetastasen

(keine Statements)

#### 5.4.7.2. Lungenmetastasen

(keine Statements)

#### 5.4.7.3. Maligner Pleuraerguss

<b>Met-29</b>	<b>Maligner Pleuraerguss</b>
	Bei Auftreten einer Pleurakarzinose mit symptomatischer Ergussbildung kann eine Pleurodese indiziert sein.
<b>GCP</b>	(Cardillo, G et al. 2002)

---

#### **5.4.7.4. Haut- und Weichteilmetastasen**

(keine Statements)



## 6. Behandlung, Betreuung, Begleitung

### 6.1. Generelles Konzept

(keine Statements)

### 6.2. Psychosoziale Aspekte und Psychoonkologie

#### 6.2.1. Grundprinzipien der psychoonkologischen Versorgung

Psych-1	Psychoonkologische Hilfestellungen
	a. Psychoonkologische Maßnahmen sind Bestandteil des Gesamtkonzeptes der onkologischen Therapie.
Level of Evidence <b>1b</b>	(Cochrane: Edwards, AG et al. 2004; NICE 2009b; Sheard, T et al. 1999)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Alle Patientinnen und ihre Angehörigen sollen frühzeitig über Möglichkeiten psychoonkologischer Hilfestellungen informiert werden.
Level of Evidence <b>1b</b>	(NICE 2009b)

## 6.2.2. Psychoonkologische Versorgungskonzepte und Interventionen

Psych-2	Psychoonkologische Interventionen
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die nachfolgend genannten psychoonkologischen Interventionen sollen am individuellen Bedarf der Patientinnen orientiert angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entspannungsverfahren</li> <li>• Psychoedukative Interventionen</li> <li>• Psychotherapeutische Einzelinterventionen</li> <li>• Psychotherapeutische Gruppeninterventionen</li> <li>• Psychotherapeutische Paarinterventionen.</li> </ul>
Level of Evidence <b>1a</b>	(Faller, H et al. Metaanalyse in press)

Psych-3	Kontinuität der psychoonkologischen Betreuung
	Zur Gewährleistung einer Kontinuität der psychoonkologischen Betreuung nach der stationären Behandlung soll die Patientin über weiterführende ambulante und nachsorgende Angebote der professionellen Helfer und Selbsthilfe informiert werden.
<b>GCP</b>	(NICE 2009a)

Psych-4	Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die Lebensqualität der Patientin sollte im Krankheitsverlauf regelmäßig beurteilt werden.
Level of Evidence <b>2a</b>	(Lemieux, J et al. 2011; Velikova, G et al. 1999; Velikova, G et al. 2004)

### 6.3. Supportivtherapie

Supp-1	Körperliche Aktivität
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Patientin soll auf körperliche Aktivität während der Chemo- und Strahlentherapie hingewiesen werden, da diese sich positiv auf die körperliche Fitness der Patientinnen auswirkt und somit das Ausführen von täglichen Aktivitäten (ADL) erleichtert.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Cochrane: Markes, M et al. 2006)

## 6.4. Rehabilitation

Reha-1	Rehabilitationsmaßnahmen
	Die Tumorerkrankung und deren Therapie durch Operation, Strahlentherapie und systemische Therapie können zu Störungen unterschiedlichen Schweregrades führen, die gezielte rehabilitative Maßnahmen im somatischen und psychosozialen Bereich erfordern. Die Patientinnen sollen über die Möglichkeiten ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen sowie weiterer Ansprüche, die sich aus dem Sozialrecht ergeben, frühzeitig informiert werden. Bei der Indikationsstellung und der Empfehlung zur Rehabilitationsart sollen die Wünsche der Patientinnen berücksichtigt werden.
<b>GCP</b>	(DRV Bund 2009)

Reha-2	Kraft- und Ausdauertraining
	Krafttraining allein oder in Kombination mit Ausdauertraining in der Reha-Phase eignet sich zur Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Cheema, B et al. 2008)

Reha-3	Bewegungsprogramme
	Bewegungsprogramme sind geeignet, eine Fatigue (Müdigkeit) aufgrund einer Krebserkrankung zu reduzieren.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Cochrane: Cramp, F et al. 2008)

Reha-4	Physiotherapie
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine postoperative Physiotherapie zur Mobilisation des Schultergelenks soll frühzeitig beginnen.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Chan, DN et al. 2010; Cochrane: McNeely, ML et al. 2010)

<b>Reha-5</b>	<b>Lymphödeme</b>
	Bei Lymphödemem ist die kombinierte Physiotherapie (Hautpflege, manuelle Lymphdrainage, Bewegungstherapie und Kompressionsbandagen) eine geeignete Behandlungsmethode.
<b>GCP</b>	(Devoogdt, N et al. 2010)

## 6.5. Nachsorge mit Rezidiv- und Metastasendiagnostik und Therapiebegleitung

### 6.5.1. Ziele

Nach-1	Nachsorge zum Mammakarzinom
	Die Nachsorge zum Mammakarzinom beginnt mit der abgeschlossenen lokoregionären Primärbehandlung. Sie besteht aus Anamnese, körperlicher Untersuchung, ärztlicher Beratung, Betreuung und Begleitung sowie bildgebender Diagnostik zur Erkennung eines lokoregionären Rezidivs. Bei auffälligem Befund ist die Nachsorge symptomorientiert zu konzipieren.
<b>GCP</b>	(Cochrane: Rojas, MP et al. 2005; Grunfeld, E et al. 2005; Gulliford, T et al. 1997; Hurria, A et al. 2003; Khatcheressian, JL et al. 2006; NBOCC 2010b; Palli, D et al. 1999; Pestalozzi, BC et al. 2005; Rosselli, DT et al. 1994)

Nach-2	Interdisziplinäre Betreuung und Begleitung
	Die Patientin benötigt im Rahmen der Nachsorge eine intensive interdisziplinäre Betreuung und Begleitung. Dabei sind nach Bedarf onkologisch versierte Fachärzte und auch andere Berufsgruppen, zum Beispiel Psychoonkologen, Physiotherapeuten, onkologische Fachkrankenschwestern, Breast Care Nurses, u. a. m. mit einzubeziehen. Der Patientin sind je nach individuellem Bedarf Informationen über die Möglichkeiten der weiteren Behandlung und Betreuung zu vermitteln.
<b>GCP</b>	(NBOCC 2010b; Selby, P et al. 1996)

### 6.5.2. Untersuchungen zum lokoregionalen/intramammären Rezidiv beziehungsweise kontralateralen Mammakarzinom

Nach-3	Apparative Diagnostik nach BET
	Bei symptomfreien Frauen nach abgeschlossener brusterhaltender Therapie ist zur Rezidivdiagnostik die regelmäßig vorzunehmende apparative Diagnostik (Mammographie, Sonographie) im Bereich der ipsilateralen Brust unverzichtbar.
<b>GCP</b>	(Grunfeld, E et al. 2002; Khatcheressian, JL et al. 2006; Loprinzi, CL 2004)

<b>Nach-4</b>	<b>Mammographiekontrollen</b>
	Bei allen Patientinnen sind jährlich Mammographiekontrollen (ggf. ergänzt durch Mammasonographie) der kontralateralen Brust durchzuführen.
<b>GCP</b>	(Geller, BM et al. 2003; Johnson, RC et al. 2000; Jubelirer, SJ 1998; Kollias, J et al. 2000)

### 6.5.3. Untersuchung auf Metastasen

<b>Nach-5</b>	<b>Intensivierte apparative und labortechnische Diagnostik</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine intensivierte apparative und labortechnische Diagnostik mit Röntgen-Thorax, Knochenszintigrafie, CT, PET oder MRT sowie Blutbildbestimmung, Serum-Biochemie oder Tumormarkerbestimmung gehören zur Metastasendiagnostik, nicht zur Standard-Nachsorge und sind nur bei klinischen Auffälligkeiten indiziert.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Aguiar-Bujanda, D et al. 2004; Bornhak, S et al. 2007; Cochrane: Rojas, MP et al. 2000; Cochrane: Rojas, MP et al. 2005; GIVIO Investigators 1994; Hayes, DF 2007; NBOCC 2010b)

### 6.5.4. Diagnostik und Therapie von Neben- und Folgewirkungen der Primär- und Langzeittherapien

<b>Nach-6</b>	<b>Aufklärung über Lymphödeme</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Alle Patientinnen mit axillärer Lymphadenektomie sollen über die Optionen der Erkennung, Prophylaxe und Behandlung eines postoperativen Lymphödems aufgeklärt werden.
Level of Evidence <b>1b</b>	(Armer, J et al. 2004; Bani, HA et al. 2007; Francis, WP et al. 2006; Golshan, M et al. 2003; Hamner, JB et al. 2007; Harris, SR et al. 2001; Hayes, S et al. 2005; Moseley, AL et al. 2007; NICE 2009; Sanjuan, A et al. 2005; Torrenga, H et al. 2004)

### 6.5.5. Häufigkeit der Nachuntersuchungen

<b>Nach-7</b>	<b>Nachsorgeintervalle</b>
	Die Nachsorgeuntersuchungen sollen in den ersten 3 Jahren nach der lokalen Primärtherapie vierteljährlich, im 4. und 5. Jahr halbjährlich und ab dem 6. Jahr jährlich erfolgen. Früherkennungsuntersuchungen sind miteinzuschließen.
<b>GCP</b>	(Khatcheressian, JL et al. 2006)

<b>Nach-8</b>	<b>Körperliche Aktivität</b>
	Patientinnen sollen zu körperlicher Aktivität (> 2 - 3 h/Woche) und zur Normalisierung des Körpergewichts (bei erhöhtem BMI) im Rahmen der Nachsorge motiviert werden. Hilfestellungen sollten vermittelt werden.
<b>GCP</b>	(Grunfeld, E et al. 2005; Hauner D. et al. 2011; Voskuil, DW et al. 2010)

<b>Nach-9</b>	<b>Motivation der Patientin</b>
	Essentieller Bestandteil der Nachsorge ist die stetige Motivation der Patientin zur regelmäßigen Einnahme der zur adjuvanten Therapie verordneten Medikamente, insbesondere der endokrinen Therapie (z. B. Tamoxifen oder Aromatasehemmer). Die Patientin ist eingehend nach Verträglichkeit bzw. Nebenwirkungen der Therapie zu befragen. Beschwerden sind mit geeigneten Maßnahmen zu behandeln.
<b>GCP</b>	



## 6.6. Palliativmedizin

<b>Pall-1</b>	<b>Palliativmedizinische Maßnahmen</b>
	Palliativmedizinische Maßnahmen sind Bestandteil des Gesamtkonzeptes der onkologischen Versorgung.
<b>GCP</b>	

<b>Pall-2</b>	<b>Information der Patientin und ihrer Angehörigen</b>
	Die Patientin und ihre Angehörigen sollen über die Möglichkeiten palliativmedizinischer Maßnahmen und Versorgungsstrukturen informiert werden.
<b>GCP</b>	

## 6.7. Komplementäre Therapie

Kompl-1	Komplementäre und alternative Therapien
	Alle Patientinnen sollten befragt werden, ob sie komplementäre und/oder alternative Therapien in Anspruch nehmen. Patientinnen, die solche Verfahren einsetzen, sollen auf mögliche Risiken und ggf. auf Interaktionen mit Standardtherapien hingewiesen werden.
<b>GCP</b>	

### 6.7.1. Diagnostik

Kompl-2	Diagnostische Maßnahmen komplementärer Therapiekonzepte
	Die im Rahmen von komplementären und alternativen Therapiekonzepten angebotenen diagnostischen Maßnahmen, die auf wissenschaftlich nicht belegten Konzepten und/oder falschen Interpretationen von Zusammenhängen der Körperfunktionen basieren, sollten nicht empfohlen werden.
<b>GCP</b>	

Kompl-3	Nahrungsergänzungsmittel
	Während einer Chemo-, Hormon- oder Strahlentherapie sollten Nahrungsergänzungsmittel (Mikronährstoffe), wie zum Beispiel Vitamine und Spurenelemente, möglichst über die natürliche Ernährung und entsprechend des physiologischen Bedarfs zugeführt werden.
<b>GCP</b>	(S3 Leitlinie Magenkarzinom 2011)

### 6.7.2. Misteltherapie

Kompl-4	Misteltherapie
	Eine Misteltherapie verlängert das Überleben von Patientinnen mit Mammakarzinom nicht, eine Verbesserung der Lebensqualität ist nach derzeitiger Datenlage fraglich.
Level of Evidence <b>1a</b>	(Cochrane: Horneber, MA et al. 2008)

**6.7.3. Traditionelle Chinesische Medizin (TCM)**

(keine Statements)

**6.7.4. Cimicifuga (Traubensilberkerze)**

(keine Statements)

**6.7.5. Homöopathie**

(keine Statements)

**6.7.6. Meditation und Mindfulness-based stress reduction**

(keine Statements)

**6.7.7. Alternative Methoden**

<b>Kompl-5</b>	<b>Alternative Therapieverfahren</b>
	Alternative Therapieverfahren sollten Patientinnen nicht empfohlen werden. In einer einfühlsamen Beratungssituation sollte die Patientin wertneutral, kompetent und umfassend über den Schaden und Nutzen einer solchen Therapie informiert werden.
<b>GCP</b>	

## 6.8. Dokumentation

<b>Doku-1</b>	<b>Dokumentation von Befunden, Behandlungen und Verläufen</b>
	Befunde, Behandlungen, primär und im Krankheitsverlauf, sowie relevante Verlaufereignisse sollen von Kliniken, niedergelassenen Ärzten und Instituten, die die Versorgung tragen, dokumentiert, bei Bedarf jederzeit genutzt und regelmäßig ausgewertet werden.
<b>GCP</b>	

## 7. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren, die gemäß einer standardisierten Methodik von den starken (A) Empfehlungen dieser Leitlinie abgeleitet wurden, finden sich in der Langversion dieser Leitlinie.

## 8. Referenzen

- Aberick W. J., Silver B., Henderson I. C., Cady B., Harris J. R. The use of radiotherapy for treatment of isolated locoregional recurrence of breast carcinoma after mastectomy. *Cancer* 1986; 58(6):1214-1218.
- Aguiar-Bujanda D., Bohn-Sarmiento U., Aguiar-Morales J. False elevation of serum CA 15-3 levels in patients under follow-up for breast cancer. *Breast J* 2004; 10(4):375-376.
- Ahn P. H., Vu H. T., Lannin D., Obedian E., DiGiovanna M. P., Burtness B., Haffty B. G. Sequence of radiotherapy with tamoxifen in conservatively managed breast cancer does not affect local relapse rates. *J Clin Oncol* 2005; 23(1):17-23.
- Albert U.S., Schulz K., Alt D., et al. Eine Leitlinie für Leitlinien: methodische Erstellung und Anwendung der Leitlinie Fraueninformation. *Zentralbl Gynaekol* 2003; 125:484-493.
- Albert U.S., und die Mitglieder der Planungskommission und Arbeitsgruppenleiter der Konzentrierten Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, 1. Aktualisierung 2008. München: Zuckschwerdt Verlag, 2008.
- Alderson P. O., Adams D. F., McNeil B. J., Sanders R., Siegelman S. S., Finberg H. J., Hessel S. J., Abrams H. L. Computed tomography, ultrasound, and scintigraphy of the liver in patients with colon or breast carcinoma: a prospective comparison. *Radiology* 1983; 149(1):225-230.
- Ali S. M., Harvey H. A., Lipton A. Metastatic breast cancer: overview of treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2003;(415 Suppl):S132-S137.
- Amendoeira I. Quality assurance guidelines for pathology: Open biopsy and resection specimens. In: Perry NM, editor. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. Office for Official Publications of the European Communities, 2006: 256-311.
- Andersson M., Madsen E. L., Overgaard M., Rose C., Dombernowsky P., Mouridsen H. T. 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.
- Antonini N., Jones H., Horiot J. C., Poortmans P., Struikmans H., Van den Bogaert W., Barillot I., Fourquet A., Jager J., Hoogenraad W., Collette L., Pierart M., Hart G., Bartelink H. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007; 82(3):265-271.
- Armer J., Fu M. R., Wainstock J. M., Zagar E., Jacobs L. K. Lymphedema following breast cancer treatment, including sentinel lymph node biopsy. *Lymphology* 2004; 37(2):73-91.
- Azria D., Betz M., Bourcier C., Sozzi W. J., Ozsahin M. Identifying patients at risk for late radiation-induced toxicity. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010.
- Balduzzi A., Leonardi M. C., Cardillo A., Orecchia R., Dellapasqua S., Iorfida M., Goldhirsch A., Colleoni M. Timing of adjuvant systemic therapy and radiotherapy after breast-conserving surgery and mastectomy. *Cancer Treat Rev* 2010; 36(6):443-450.
- Bani H. A., Fasching P. A., Lux M. M., Rauh C., Willner M., Eder I., Loehberg C., Schrauder M., Beckmann M. W., Bani M. R. Lymphedema in breast cancer survivors: assessment and information provision in a specialized breast unit. *Patient Educ Couns* 2007; 66(3):311-318.
- Bartelink H., Horiot J. C., Poortmans P. M., Struikmans H., Van den Bogaert W., Fourquet A., Jager J. J., Hoogenraad W. J., Oei S. B., Warlam-Rodenhuis C. C., Pierart M., Collette L. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(22):3259-3265.
- Bathe O. F., Kaklamanos I. G., Moffat F. L., Boggs J., Franceschi D., Livingstone A. S. Metastasectomy as a cytoreductive strategy for treatment of isolated pulmonary and hepatic metastases from breast cancer. *Surg Oncol* 1999; 8(1):35-42.

- Baxter N. N., Virnig B. A., Durham S. B., Tuttle T. M. Radiation after lumpectomy for DCIS to reduce the risk of invasive breast cancer: a population-based study [Meeting Abstracts]. *J Clin Oncol* 2005;(23):516.
- Belkacemi Y., Fourquet A., Cutuli B., Bourgier C., Hery M., Ganem G., Marsiglia H., Namer M., Gligorov J., Azria D. Radiotherapy for invasive breast cancer: guidelines for clinical practice from the French expert review board of Nice/Saint-Paul de Vence. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 79(2):91-102.
- Belkacemi Y., Gligorov J., Ozsahin M., Marsiglia H., de Lafontan B., Laharie-Mineur H., Aimard L., Antoine E. C., Cutuli B., Namer M., Azria D. Concurrent trastuzumab with adjuvant radiotherapy in HER2-positive breast cancer patients: acute toxicity analyses from the French multicentric study. *Ann Oncol* 2008; 19(6):1110-1116.
- Bermejo-Perez M. J., Marquez-Calderon S., Llanos-Mendez A. Effectiveness of preventive interventions in BRCA1/2 gene mutation carriers: a systematic review. *Int J Cancer* 2007; 121(2):225-231.
- Bijker N., Meijnen P., Peterse J. L., Bogaerts J., Van Hoorebeek, I, Julien J. P., Gennaro M., Rouanet P., Avril A., Fentiman I. S., Bartelink H., Rutgers E. J. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006; 24(21):3381-3387.
- Blichert-Toft M., Smola M. G., Cataliotti L., O'Higgins N. Principles and guidelines for surgeons--management of symptomatic breast cancer. On behalf of the European Society of Surgical Oncology. *Ann Chir Gynaecol* 1998; 87(1):101-109.
- Bonadonna G., Zambetti M., Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-year results. *JAMA* 1995; 273(7):542-547.
- Borner M., Bacchi M., Goldhirsch A., Greiner R., Harder F., Castiglione M., Jungi W. F., Thurlimann B., Cavalli F., Obrecht J. P. First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 1994; 12(10):2071-2077.
- Bornhak S., Heidemann E., Herschlein H. J., Simon W., Merkle E., Widmaier G., Ernst R., Greulich M., Bittner R., Kieninger G., Merkle P., Strosche H., Karg C., Wellhaeusser U., Aulitzky W., Schmidt B., Metzger H., Hahn M., Stauch A., Meisner C., Selbmann H. K., Regelmann C., Brinkmann F. Symptom-oriented follow-up of early breast cancer is not inferior to conventional control. Results of a prospective multicentre study. *Onkologie* 2007; 30(8-9):443-449.
- 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.
- Bria E., Nistico C., Cuppone F., Carlini P., Ciccarese M., Milella M., Natoli G., Terzoli E., Cognetti F., Giannarelli D. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer* 2006; 106(11):2337-2344.
- Brito R. A., Valero V., Buzdar A. U., Booser D. J., Ames F., Strom E., Ross M., Theriault R. L., Frye D., Kau S. W., Asmar L., McNeese M., Singletary S. E., Hortobagyi G. N. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2001; 19(3):628-633.
- 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]
- Bruera E., Willey J. S., Palmer J. L., Rosales M. Treatment decisions for breast carcinoma: patient preferences and physician perceptions. *Cancer* 2002; 94(7):2076-2080.
- Buchholz T. A. Radiation therapy for early-stage breast cancer after breast-conserving surgery. *N Engl J Med* 2009; 360(1):63-70.
- Buchholz T. A., Lehman C. D., Harris J. R., Pockaj B. A., Khouri N., Hylton N. F., Miller M. J., Whelan T., Pierce L. J., Esserman L. J., Newman L. A., Smith B. L., Bear H. D., Mamounas E. P. Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: a National Cancer Institute conference. *J Clin Oncol* 2008; 26(5):791-797.
- Buchholz T. A., Tucker S. L., Masullo L., Kuerer H. M., Erwin J., Salas J., Frye D., Strom E. A., McNeese M. D., Perkins G., Katz A., Singletary S. E., Hunt K. K., Buzdar A. U., Hortobagyi G. N. Predictors of local-

- regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. *J Clin Oncol* 2002; 20(1):17-23.
- Budman D. R., Berry D. A., Cirincione C. T., Henderson I. C., Wood W. C., Weiss R. B., Ferree C. R., Muss H. B., Green M. R., Norton L., Frei E., III. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(16):1205-1211.
- Bundred N. J. Prognostic and predictive factors in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2001; 27(3):137-142.
- Burstein H. J., Kuter I., Campos S. M., Gelman R. S., Tribou L., Parker L. M., Manola J., Younger J., Matulonis U., Bunnell C. A., Partridge A. H., Richardson P. G., Clarke K., Shulman L. N., Winer E. P. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(10):2722-2730.
- Burstein H. J., Prestrud A. A., Seidenfeld J., Anderson H., Buchholz T. A., Davidson N. E., Gelmon K. E., Giordano S. H., Hudis C. A., Malin J., Mamounas E. P., Rowden D., Solky A. J., Sowers M. R., Stearns V., Winer E. P., Somerfield M. R., Griggs J. J. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(23):3784-3796.
- Butow P., Harrison J. D., Choy E. T., Young J. M., Spillane A., Evans A. Health professional and consumer views on involving breast cancer patients in the multidisciplinary discussion of their disease and treatment plan. *Cancer* 2007; 110(9):1937-1944.
- Cady B., Stone M. D., Wayne J. New therapeutic possibilities in primary invasive breast cancer. *Ann Surg* 1993; 218(3):338-347.
- Calderon-Margalit R., Paltiel O. Prevention of breast cancer in women who carry BRCA1 or BRCA2 mutations: a critical review of the literature. *Int J Cancer* 2004; 112(3):357-364.
- 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; 21(2):302-305.
- Carlson R. W., Moench S. J., Hammond M. E., Perez E. A., Burstein H. J., Allred D. C., Vogel C. L., Goldstein L. J., Somlo G., Gradishar W. J., Hudis C. A., Jahanzeb M., Stark A., Wolff A. C., Press M. F., Winer E. P., Paik S., Ljung B. M. HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4 Suppl 3:S1-22.
- Carter C. L., Allen C., Henson D. E. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63(1):181-187.
- Chan D. N., Lui L. Y., So W. K. Effectiveness of exercise programmes on shoulder mobility and lymphoedema after axillary lymph node dissection for breast cancer: systematic review. *J Adv Nurs* 2010; 66(9):1902-1914.
- Chargari C., Kirov K. M., Bollet M. A., Magne N., Vedrine L., Cremades S., Beuzeboc P., Fourquet A., Kirova Y. M. Cardiac toxicity in breast cancer patients: from a fractional point of view to a global assessment. *Cancer Treat Rev* 2011a; 37(4):321-330.
- Chargari C., Levy A., Vedrine L., Magne N. Current trials of cytotoxic and targeted agents in breast cancer: the caveat of radiotherapy. *Ann Oncol* 2011b; 22(5):1243-1244.
- Cheema B., Gaul C. A., Lane K., Fiatarone Singh M. A. Progressive resistance training in breast cancer: a systematic review of clinical trials. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109(1):9-26.
- Cheung K. L., Willsher P. C., Pinder S. E., Ellis I. O., Elston C. W., Nicholson R. I., Blamey R. W., Robertson J. F. Predictors of response to second-line endocrine therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 45(3):219-224.
- Christiaens, M., Vlayen, J., and Gailly, J. Scientific support of the College of Oncology: a national clinical practice guideline for breast cancer. KCE Report 63A, Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), Brüssel. 2007.
- Citron M. L., Berry D. A., Cirincione C., Hudis C., Winer E. P., Gradishar W. J., Davidson N. E., Martino S., Livingston R., Ingle J. N., Perez E. A., Carpenter J., Hurd D., Holland J. F., Smith B. L., Sartor C. I., Leung E. H., Abrams J., Schilsky R. L., Muss H. B., 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; 21(8):1431-1439.
- Clarke M., Collins R., Darby S., Davies C., Elphinstone P., Evans E., Godwin J., Gray R., Hicks C., James S., MacKinnon E., McGale P., McHugh T., Peto R., Taylor C., Wang Y. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366(9503):2087-2106.
- Clavarezza M., Del Mastro L., Venturini M. Taxane-containing chemotherapy in the treatment of early breast cancer patients. *Ann Oncol* 2006; 17 Suppl 7:vii22-vii26.
- Clohisy D. R. Metastatic bone disease: future directions. *Clin Orthop Relat Res* 2003;(415 Suppl):S95-S99.
- Cochrane: Carrick S., Parker S., Thornton C. E., Gherzi D., Simes J., Wilcken N. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD003372.
- Cochrane: Carrick S., Parker S., Wilcken N., Gherzi D., Marzo M., Simes J. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD003372.
- Cochrane: Cramp F., Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD006145.
- Cochrane: Edwards A. G., Hailey S., Maxwell M. Psychological interventions for women with metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD004253.
- Cochrane: Farquhar C., Marjoribanks J., Basser R., Hetrick S., Lethaby A. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD003142.
- Cochrane: Ferguson T., Wilcken N., Vagg R., Gherzi D., Nowak A. K. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD004421.
- Cochrane: Gibson L., Lawrence D., Dawson C., Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD003370.
- Cochrane: Goodwin A., Parker S., Gherzi D., Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD000563.
- Cochrane: Hart M. G., Grant R., Walker M., Dickinson H. O. Surgical resection and whole brain radiation therapy versus whole brain radiation therapy alone for single brain metastases. *Cochrane Database of Systematic Review* 2004;(4):CD003292.
- Cochrane: Hickey B. E., Francis D., Lehman M. H. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD005212.
- Cochrane: Horneber M. A., Bueschel G., Huber R., Linde K., Rostock M. Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD003297.
- Cochrane: Lostumbo L., Carbine N. E., Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD002748.
- Cochrane: Markes M., Brockow T., Resch K.L. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;(4. Art. No.: CD005001).
- Cochrane: McNeely M. L., Campbell K., Ospina M., Rowe B. H., Dabbs K., Klassen T. P., Mackey J., Courneya K. Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(6):CD005211.
- Cochrane: Rauschecker H., Clarke M., Gatzemeier W., Recht A. Systemic therapy for treating locoregional recurrence in women with breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD002195.
- Cochrane: Rauschecker H. H. F., Clarke M. J., Gatzemeier W., Recht A. Systemic therapy for treating locoregional recurrence in women with breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Review* 2008.
- Cochrane: Rojas M. P., Telaro E., Russo A., Fossati R., Confalonieri C., Liberati A. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD001768.

- Cochrane: Rojas M. P., Telaro E., Russo A., Moschetti I., Coe L., Fossati R., Palli D., del Roselli T. M., Liberati A. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD001768.
- Colleoni M., Rotmensz N., Maisonneuve P., Sonzogni A., Pruneri G., Casadio C., Luini A., Veronesi P., Intra M., Galimberti V., Torrissi R., Andrighetto S., Ghisini R., Goldhirsch A., Viale G. Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer. *Ann Oncol* 2007; 18(10):1632-1640.
- Conte P. F., Latreille J., Mauriac L., Calabresi F., Santos R., Campos D., Bonnetterre J., Francini G., Ford J. M. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from a multinational randomized controlled trial. The Aredia Multinational Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996; 14(9):2552-2559.
- Crump M. The role of trastuzumab (Herceptin) in the treatment of women with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. Practice Guideline Report #1-15 Version 2.2004. 2005.
- Crump M., Goss P. E., Prince M., Girouard C. Outcome of extensive evaluation before adjuvant therapy in women with breast cancer and 10 or more positive axillary lymph nodes. *J Clin Oncol* 1996; 14(1):66-69.
- Cutuli B., Cohen-Solal-le Nir C., de Lafontan B., Mignotte H., Fichet V., Fay R., Servent V., Giard S., Charra-Brunaud C., Lemanski C., Auvray H., Jacquot S., Charpentier J. C. Breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ of the breast: the French Cancer Centers' experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(4):868-879.
- Cuzick J., Sestak I., Pinder S. E., Ellis I. O., Forsyth S., Bundred N. J., Forbes J. F., Bishop H., Fentiman I. S., George W. D. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(1):21-29.
- Dalberg K., Mattsson A., Sandelin K., Rutqvist L. E. Outcome of treatment for ipsilateral breast tumor recurrence in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 49(1):69-78.
- Darby, S. and on Behalf of the Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group University of Oxford, GB. Overview of the randomised trials of radiotherapy in early breast cancer. SABCS 2009; Minisymposium 3, 1. [MS3-1], Slides of the oral presentation at the 32nd Annual SABCS 2009: [www.sabcs.org/](http://www.sabcs.org/). 2009.
- de Azambuja E., Cardoso F., de Castro G., Jr., Colozza M., Mano M. S., Durbecq V., Sotiriou C., Larsimont D., Piccart-Gebhart M. J., Paesmans M. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007; 96(10):1504-1513.
- de Boer M., van Deurzen C. H., van Dijck J. A., Borm G. F., van Diest P. J., Adang E. M., Nortier J. W., Rutgers E. J., Seynaeve C., Menke-Pluymers M. B., Bult P., Tjan-Heijnen V. C. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(7):653-663.
- de Boer M., van Dijck J. A., Bult P., Borm G. F., Tjan-Heijnen V. C. Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(6):410-425.
- Del Turco M. R., Ponti A., Bick U., Biganzoli L., Cserni G., Cutuli B., Decker T., Dietel M., Gentilini O., Kuehn T., Mano M. P., Mantellini P., Marotti L., Poortmans P., Rank F., Roe H., Scaffidi E., van der Hage J. A., Viale G., Wells C., Welnicka-Jaskiewicz M., Wengstom Y., Cataliotti L. Quality indicators in breast cancer care. *Eur J Cancer* 2010; 46(13):2344-2356.
- Deutsch M. Repeat high-dose external beam irradiation for in-breast tumor recurrence after previous lumpectomy and whole breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(3):687-691.
- Devoogdt N., Van Kampen M., Geraerts I., Coremans T., Christiaens M. R. Different physical treatment modalities for lymphoedema developing after axillary lymph node dissection for breast cancer: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 149(1):3-9.
- Domchek S. M., Friebel T. M., Neuhausen S. L., Wagner T., Evans G., Isaacs C., Garber J. E., Daly M. B., Eeles R., Matloff E., Tomlinson G. E., Van't Veer L., Lynch H. T., Olopade O. I., Weber B. L., Rebbeck T. R. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7(3):223-229.
- Dowsett M., Nielsen T. O., A'hern R., Bartlett J., Coombes R. C., Cuzick J., Ellis M., Henry N. L., Hugh J. C., Lively T., McShane L., Paik S., Penault-Llorca F., Prudkin L., Regan M., Salter J., Sotiriou C., Smith

- I. E., Viale G., Zujewski J. A., Hayes D. F. Assessment of ki67 in breast cancer: recommendations from the international ki67 in breast cancer working group. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(22):1656-1664.
- DRV Bund. Deutsche Rentenversicherung Bund. Reha-Therapiestandards Brustkrebs. Leitlinie für die medizinische Rehabilitation der Rentenversicherung. 2009.
- Dunne C., Burke J. P., Morrow M., Kell M. R. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009; 27(10):1615-1620.
- EBCTCG. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *New England Journal of Medicine* 1995; 333(22):1444-1455.
- EBCTCG. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 352(9132):930-942.
- EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2005; 365:1687-1717.
- EBCTCG. Comparisons between different polychemotherapy regimes for early breast cancer: meta-analysis of long-term outcome among 100000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2011; Published online December 6, 2011.
- EBCTCG 2011: Darby S., McGale P., Correa C., Taylor C., Arriagada R., Clarke M., Cutter D., Davies C., Ewertz M., Godwin J., Gray R., Pierce L., Whelan T., Wang Y., Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9804):1707-1716.
- EBCTCG: Correa C., McGale P., Taylor C., Wang Y., Clarke M., Davies C., Peto R., Bijker N., Solin L., Darby S. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 2010(41):162-177.
- EBCTCG: Davies C., Godwin J., Gray R., Clarke M., Cutter D., Darby S., McGale P., Pan H. C., Taylor C., Wang Y. C., Dowsett M., Ingle J., Peto R. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9793):771-784.
- EBM Reviews. Multi-agent chemotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. *Cochrane Database of Systematic Review* 2003; 3. [DKG-R]
- EBMG. Evidence-Based Medicine Guidelines 2006. Article ID: evd02580 (025.023). 2006.
- EGAPP Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: can tumor gene expression profiling improve outcomes in patients with breast cancer? *Genet Med* 2009; 11(1):66-73.
- Eiermann W., Pienkowski T., Crown J., Sadeghi S., Martin M., Chan A., Saleh M., Sehdev S., Provencher L., Semiglazov V., Press M., Sauter G., Lindsay M. A., Riva A., Buyse M., Drevot P., Taupin H., Mackey J. R. Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(29):3877-3884.
- Elkin E. B., Kim S. H., Casper E. S., Kissane D. W., Schrag D. Desire for information and involvement in treatment decisions: elderly cancer patients' preferences and their physicians' perceptions. *J Clin Oncol* 2007; 25(33):5275-5280.
- Ellis MJ, Hayes DF, Lippman ME. Treatment of metastatic breast cancer. *Cancer* 2000;749-797. [AGO]
- Elston C. W., Ellis I. O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19(5):403-410.
- Emdin S. O., Granstrand B., Ringberg A., Sandelin K., Arnesson L. G., Nordgren H., Anderson H., Garmo H., Holmberg L., Wallgren A. SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncol* 2006; 45(5):536-543.

- Estevez L. G., Munoz M., Alvarez I., Fernandez Y., Garcia-Mata J., Ruiz-Borrego M., Tusquets I., Segui M. A., Rodriguez-Lescure A., Adrover E., Lluch A. Evidence-based use of taxanes in the adjuvant setting of breast cancer. A review of randomized phase III trials. *Cancer Treat Rev* 2007.
- Evans D. G., Baildam A. D., Anderson E., Brain A., Shenton A., Vasen H. F., Eccles D., Lucassen A., Pichert G., Hamed H., Moller P., Maehle L., Morrison P. J., Stoppat-Lyonnet D., Gregory H., Smyth E., Niederacher D., Nestle-Kramling C., Campbell J., Hopwood P., Laloo F., Howell A. Risk reducing mastectomy: outcomes in 10 European centres. *J Med Genet* 2009; 46(4):254-258.
- Fehér 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]
- Fernando S. A., Edge S. B. Evidence and controversies in the use of post-mastectomy radiation. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5(3):331-338.
- Fisher B., Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *World J Surg* 1994; 18(1):63-69.
- Fisher B., Anderson S., Wickerham D. L., DeCillis A., Dimitrov N., Mamounas E., Wolmark N., Pugh R., Atkins J. N., Meyers F. J., Abramson N., Wolter J., Bornstein R. S., Levy L., Romond E. H., 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* 1997a; 15(5):1858-1869.
- Fisher B., Brown A., Mamounas E., Wieand S., Robidoux A., Margolese R. G., Cruz A. B., Jr., Fisher E. R., Wickerham D. L., Wolmark N., DeCillis A., Hoehn J. L., Lees A. W., Dimitrov N. V. 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* 1997b; 15(7):2483-2493.
- Fisher B., Brown A. M., Dimitrov N. V., Poisson R., Redmond C., Margolese R. G., Bowman D., Wolmark N., Wickerham D. L., Kardinal C. G. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990; 8(9):1483-1496.
- Fisher B., Dignam J., Wolmark N., DeCillis A., Emir B., Wickerham D. L., Bryant J., Dimitrov N. V., Abramson N., Atkins J. N., Shibata H., Deschenes L., Margolese R. G. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997c; 89(22):1673-1682.
- Fisher B., Dignam J., Wolmark N., Wickerham D. L., Fisher E. R., Mamounas E., Smith R., Begovic M., Dimitrov N. V., Margolese R. G., Kardinal C. G., Kavanah M. T., Fehrenbacher L., Oishi R. H. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353(9169):1993-2000.
- Fisher B., Land S., Mamounas E., Dignam J., Fisher E. R., Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin Oncol* 2001; 28(4):400-418.
- Fleissig A., Fallowfield L. J., Langridge C. I., Johnson L., Newcombe R. G., Dixon J. M., Kissin M., Mansel R. E. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 95(3):279-293.
- Floyd S. R., Taghian A. G. Post-mastectomy radiation in large node-negative breast tumors: does size really matter? *Radiother Oncol* 2009; 91(1):33-37.
- Ford S., Schofield T., Hope T. Observing decision-making in the general practice consultation: who makes which decisions? *Health Expect* 2006; 9(2):130-137.
- 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.

- Fourney, 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]
- Francis P., Crown J., Di Leo A., Buyse M., Balil A., Andersson M., Nordenskjold B., Lang I., Jakesz R., Vorobiof D., Gutierrez J., van Hazel G., Dolci S., Jamin S., Bendahmane B., Gelber R. D., Goldhirsch A., Castiglione-Gertsch M., Piccart-Gebhart M. Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02-98 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(2):121-133.
- Francis W. P., Abghari P., Du W., Rymal C., Suna M., Kosir M. A. Improving surgical outcomes: standardizing the reporting of incidence and severity of acute lymphedema after sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection. *Am J Surg* 2006; 192(5):636-639.
- 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]
- Fumoleau P., Kerbrat P., Romestaing P., Fargeot P., Bremond A., Namer M., Schraub S., Goudier M. J., Mihura J., Monnier A., Clavere P., Serin D., Seffert P., Pourny C., Facchini T., Jacquin J. P., Sztermer J. F., 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; 21(2):298-305.
- Garg A. K., Oh J. L., Oswald M. J., Huang E., Strom E. A., Perkins G. H., Woodward W. A., Yu T. K., Tereffe W., Meric-Bernstam F., Hahn K., Buchholz T. A. Effect of postmastectomy radiotherapy in patients <35 years old with stage II-III breast cancer treated with doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(5):1478-1483.
- Gasparini G., Weidner N., Bevilacqua P., Maluta S., Dalla Palma P., Caffo O., Barbareschi M., Boracchi P., Marubini E., Pozza F. Tumor microvessel density, p53 expression, tumor size, and peritumoral lymphatic vessel invasion are relevant prognostic markers in node-negative breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1994; 12(3):454-466.
- Gebski V., Lagleva M., Keech A., Simes J., Langlands A. O. Survival effects of postmastectomy adjuvant radiation therapy using biologically equivalent doses: a clinical perspective. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(1):26-38.
- Geller B. M., Kerlikowske K., Carney P. A., Abraham L. A., Yankaskas B. C., Taplin S. H., Ballard-Barbash R., Dignan M. B., Rosenberg R., Urban N., Barlow W. E. Mammography surveillance following breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 81(2):107-115.
- 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(20):1587-1592.
- Goldhirsch A., Ingle J. N., Gelber R. D., Coates A. S., Thurlimann B., Senn H. J. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20(8):1319-1329.
- Goldhirsch A., Wood W. C., Coates A. S., Gelber R. D., Thurlimann B., Senn H. J. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22(8):1736-1747.
- Golshan M., Martin W. J., Dowlatshahi K. Sentinel lymph node biopsy lowers the rate of lymphedema when compared with standard axillary lymph node dissection. *Am Surg* 2003; 69(3):209-211.
- Gruber R., Bernt R., Helbich T. H. [Cost-effectiveness of percutaneous core needle breast biopsy (CNBB) versus open surgical biopsy (OSB) of nonpalpable breast lesions: metaanalysis and cost evaluation for German-speaking countries]. *Rofo* 2008; 180(2):134-142.
- Grunfeld E., Dhesy-Thind S., Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: follow-up after treatment for breast cancer (summary of the 2005 update). *CMAJ* 2005; 172(10):1319-1320.
- Grunfeld E., Noorani H., McGahan L., Paszat L., Coyle D., van Walraven C., Joyce J., Sawka C. Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: a systematic review. *Breast* 2002; 11(3):228-235.



- Gulliford T., Opomu M., Wilson E., Hanham I., Epstein R. Popularity of less frequent follow up for breast cancer in randomised study: initial findings from the hotline study. *BMJ* 1997; 314(7075):174-177.
- Haffty B. G., Reiss M., Beinfield M., Fischer D., Ward B., McKhann C. Ipsilateral breast tumor recurrence as a predictor of distant disease: implications for systemic therapy at the time of local relapse. *J Clin Oncol* 1996; 14(1):52-57.
- Harbeck N, Schmitt M., Meisner C., Friedel C., Untch M., Schmidt M., Lisboa B., Sweep C., Jänicke F., Thomssen C. Final 10-year analysis of prospective multicenter Chemo N0 trial for validation of ASCO-recommended biomarkers uPA/PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;(27):15s (suppl; abstr. 511).
- Halyard M. Y., Pisansky T. M., Dueck A. C., Suman V., Pierce L., Solin L., Marks L., Davidson N., Martino S., Kaufman P., Kutteh L., Dakhil S. R., Perez E. A. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *J Clin Oncol* 2009; 27(16):2638-2644.
- Hammond M. E., Hayes D. F., Dowsett M., Allred D. C., Hagerty K. L., Badve S., Fitzgibbons P. L., Francis G., Goldstein N. S., Hayes M., Hicks D. G., Lester S., Love R., Mangu P. B., McShane L., Miller K., Osborne C. K., Paik S., Perlmutter J., Rhodes A., Sasano H., Schwartz J. N., Sweep F. C., Taube S., Torlakovic E. E., Valenstein P., Viale G., Visscher D., Wheeler T., Williams R. B., Wittliff J. L., Wolff A. C. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(16):2784-2795.
- Hamner J. B., Fleming M. D. Lymphedema therapy reduces the volume of edema and pain in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(6):1904-1908.
- Harnett A. Fewer fractions of adjuvant external beam radiotherapy for early breast cancer are safe and effective and can now be the standard of care. Why the UK's NICE accepts fewer fractions as the standard of care for adjuvant radiotherapy in early breast cancer. *Breast* 2010; 19(3):159-162.
- Harnett A., Smallwood J., Titshall V., Champion A. Diagnosis and treatment of early breast cancer, including locally advanced disease--summary of NICE guidance. *BMJ* 2009; 338:b438.
- Harris E. E. Cardiac mortality and morbidity after breast cancer treatment. *Cancer Control* 2008; 15(2):120-129.
- Harris E. E., Christensen V. J., Hwang W. T., Fox K., Solin L. J. Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23(1):11-16.
- Harris L., Fritsche H., Mennel R., Norton L., Ravdin P., Taube S., Somerfield M. R., Hayes D. F., Bast R. C., Jr. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(33):5287-5312.
- Harris S. R., Hugi M. R., Olivetto I. A., Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 11. Lymphedema. *CMAJ* 2001; 164(2):191-199.
- Hauner D., Janni W., Rack B., Hauner H. The effect of overweight and nutrition on prognosis in breast cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(47):795-801.
- Hayes D. F. Clinical practice. Follow-up of patients with early breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356(24):2505-2513.
- Hayes D. F., Henderson I. C., Shapiro C. L. Treatment of metastatic breast cancer: present and future prospects. *Semin Oncol* 1995; 22(2 Suppl 5):5-19.
- Hayes S., Cornish B., Newman B. Comparison of methods to diagnose lymphoedema among breast cancer survivors: 6-month follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89(3):221-226.
- Henderson I. C., Berry D. A., Demetri G. D., Cirincione C. T., Goldstein L. J., Martino S., Ingle J. N., Cooper M. R., Hayes D. F., Tkaczuk K. H., Fleming G., Holland J. F., Duggan D. B., Carpenter J. T., Frei E., III, Schilsky R. L., Wood W. C., Muss H. B., 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; 21(6):976-983.
- Hoeller U., Borgmann K., Feyer P., Souchon R. [On the interaction of adjuvant radiotherapy and tamoxifen treatment for breast cancer]. *Strahlenther Onkol* 2007; 183(10):535-544.

- Holmberg L., Garmo H., Granstrand B., Ringberg A., Arnesson L. G., Sandelin K., Karlsson P., Anderson H., Emdin S. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2008; 26(8):1247-1252.
- Honrado E., Osorio A., Palacios J., Benitez J. Pathology and gene expression of hereditary breast tumors associated with BRCA1, BRCA2 and CHEK2 gene mutations. *Oncogene* 2006; 25(43):5837-5845.
- Hortobagyi G. N., Piccart-Gebhart M. J. Current management of advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23(5 Suppl 11):1-5.
- Hortobagyi G. N., Theriault R. L., Lipton A., Porter L., Blayney D., Sinoff C., Wheeler H., Simeone J. F., Seaman J. J., Knight R. D., Heffernan M., Mellars K., Reitsma D. J. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16(6):2038-2044.
- 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]
- Houghton J., George W. D., Cuzick J., Duggan C., Fentiman I. S., Spittle M. 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.
- Houssami N., Ciatto S., Macaskill P., Lord S. J., Warren R. M., Dixon J. M., Irwig L. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(19):3248-3258.
- Houssami N., Hayes D. F. Review of preoperative magnetic resonance imaging (MRI) in breast cancer: should MRI be performed on all women with newly diagnosed, early stage breast cancer? *CA Cancer J Clin* 2009; 59(5):290-302.
- Houssami N., Macaskill P., Marinovich M. L., Dixon J. M., Irwig L., Brennan M. E., Solin L. J. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer* 2010; 46(18):3219-3232.
- Huang E. H., Strom E. A., Perkins G. H., Oh J. L., Chen A. M., Meric-Bernstam F., Hunt K. K., Sahin A. A., Hortobagyi G. N., Buchholz T. A. Comparison of risk of local-regional recurrence after mastectomy or breast conservation therapy for patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiation stratified according to a prognostic index score. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(2):352-357.
- Hurria A., Hudis C. Follow-up care of breast cancer survivors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 48(1):89-99.
- ICSI. Health Care Guideline: Breast Cancer Treatment. 2005.
- Jagsi R., Pierce L. Postmastectomy radiation therapy for patients with locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19(4):236-243.
- 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.
- Johnson R. C., Banerjee D., Webster D. J. Mastectomy follow-up by biennial mammograms: is it worthwhile? *Breast* 2000; 9(2):93-95.
- Jones H. A., Antonini N., Hart A. A., Peterse J. L., Horiot J. C., Collin F., Poortmans P. M., Oei S. B., Collette L., Struikmans H., Van den Bogaert W. F., Fourquet A., Jager J. J., Schinagl D. A., Warlam-Rodenhuis C. C., Bartelink H. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(30):4939-4947.
- Jones E. L., Oleson J. R., Prosnitz L. R., Samulski T. V., Vujaskovic Z., Yu D., Sanders L. L., Dewhirst M. W. Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23(13):3079-3085.
- Jubelirer S. J. Surveillance testing in patients with early stage breast cancer: a review. *W V Med J* 1998; 94(1):14-17.

- Karasawa K., Katsui K., Seki K., Kohno M., Hanyu N., Nasu S., Muramatsu H., Maebayashi K., Mitsuhashi N., Haga S., Kimura T., Takahashi I. Radiotherapy with concurrent docetaxel for advanced and recurrent breast cancer. *Breast Cancer* 2003; 10(3):268-274.
- Kato T., Kameoka S., Kimura T., Nishikawa T., Kobayashi M. The combination of angiogenesis and blood vessel invasion as a prognostic indicator in primary breast cancer. *Br J Cancer* 2003; 88(12):1900-1908.
- Kaufmann M., Hortobagyi G. N., Goldhirsch A., Scholl S., Makris A., Valagussa P., Blohmer J. U., Eiermann W., Jackesz R., Jonat W., Lebeau A., Loibl S., Miller W., Seeber S., Semiglazov V., Smith R., Souchon R., Stearns V., Untch M., von Minckwitz G. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24(12):1940-1949.
- Kaufmann M., Morrow M., von Minckwitz G., Harris J. R. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer* 2010; 116(5):1184-1191.
- Kaufmann M., von Minckwitz G., Smith R., Valero V., Gianni L., Eiermann W., Howell A., Costa S. D., Beuzeboc P., Untch M., Blohmer J. U., Sinn H. P., Sittek R., Souchon R., Tulusan A. H., Volm T., Senn H. J. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003; 21(13):2600-2608.
- Kelly C. M., Wilkins R. M., Eckardt J. J., Ward W. G. Treatment of metastatic disease of the tibia. *Clin Orthop Relat Res* 2003;(415 Suppl):S219-S229.
- Khatcheressian J. L., Wolff A. C., Smith T. J., Grunfeld E., Muss H. B., Vogel V. G., Halberg F., Somerfield M. R., Davidson N. E. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 2006; 24(31):5091-5097.
- Kirova Y. M., Causa L., Granger B., Savignoni A., Dendale R., Campana F., Tournat H., Pierga J. Y., Fourquet A., Bollet M. A. [Monocentric evaluation of the skin and cardiac toxicities of the concomitant administration of trastuzumab and radiotherapy]. *Cancer Radiother* 2009; 13(4):276-280.
- Klemperer D., Lang B., Koch K., Bastian H., Brunsmann F., Burkhardt M., Dierks M. L., Ehrmann U., Günther J., Härter M., Mühlhauser I., Sängler S., Simon D., Steckelberg A. Gute Praxis Gesundheitsinformation. *Z Evid Fortbild Qual Gesundh wesen (ZEFQ)* 2010;66-68.
- Klijn J. G., Blamey R. W., Boccardo F., Tominaga T., Duchateau L., Sylvester R. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19(2):343-353.
- Koizumi M., Yoshimoto M., Kasumi F., Ogata E. Comparison between solitary and multiple skeletal metastatic lesions of breast cancer patients. *Ann Oncol* 2003; 14(8):1234-1240.
- Kollias J., Evans A. J., Wilson A. R., Ellis I. O., Elston C. W., Blamey R. W. Value of contralateral surveillance mammography for primary breast cancer follow-up. *World J Surg* 2000; 24(8):983-987.
- Kondziolka D., Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:427-434. [DKG-N]
- Krag D. N., Anderson S. J., Julian T. B., Brown A. M., Harlow S. P., Costantino J. P., Ashikaga T., Weaver D. L., Mamounas E. P., Jalovec L. M., Frazier T. G., Noyes R. D., Robidoux A., Scarth H. M., Wolmark N. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(10):927-933.
- Kuehn T., Bembenek A., Decker T., Munz D. L., Sautter-Bihl M. L., Untch M., Wallwiener D. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer* 2005; 103(3):451-461.
- Kunkler I. Adjuvant chest wall radiotherapy for breast cancer: black, white and shades of grey. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36(4):331-334.
- Kurtz J. M., Amalric R., Brandone H., Ayme Y., Jacquemier J., Pietra J. C., Hans D., Pollet J. F., Bressac C., Spitalier J. M. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989; 63(10):1912-1917.



- Kurtz J. M., Jacquemier J., Amalric R., Brandone H., Ayme Y., Hans D., Bressac C., Spitalier J. M. Is breast conservation after local recurrence feasible? *Eur J Cancer* 1991; 27(3):240-244.
- Kyndi M., Sorensen F. B., Knudsen H., Alsner J., Overgaard M., Nielsen H. M., Overgaard J. Impact of BCL2 and p53 on postmastectomy radiotherapy response in high-risk breast cancer. A subgroup analysis of DBCG82 b&c. *Acta Oncol* 2008a; 47(4):608-617.
- Kyndi M., Sorensen F. B., Knudsen H., Overgaard M., Nielsen H. M., Overgaard J. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008b; 26(9):1419-1426.
- Lakhani S. R., Jacquemier J., Sloane J. P., Gusterson B. A., Anderson T. J., van de Vijver M. J., Farid L. M., Venter D., Antoniou A., Storer-Isser A., Smyth E., Steel C. M., Haites N., Scott R. J., Goldgar D., Neuhausen S., Daly P. A., Ormiston W., McManus R., Scherneck S., Ponder B. A., Ford D., Peto J., Stoppa-Lyonnet D., Bignon Y. J., Struwing J. P., Spurr N. K., Bishop D. T., Klijn J. G., Devilee P., Cornelisse C. J., Lasset C., Lenoir G., Barkardottir R. B., Egilsson V., Hamann U., Chang-Claude J., Sobol H., Weber B., Stratton M. R., Easton D. F. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(15):1138-1145.
- Lakhani S. R., Reis-Filho J. S., Fulford L., Penault-Llorca F., van der V, Parry S., Bishop T., Benitez J., Rivas C., Bignon Y. J., Chang-Claude J., Hamann U., Cornelisse C. J., Devilee P., Beckmann M. W., Nestle-Kramling C., Daly P. A., Haites N., Varley J., Lalloo F., Evans G., Maugard C., Meijers-Heijboer H., Klijn J. G., Olah E., Gusterson B. A., Pilotti S., Radice P., Scherneck S., Sobol H., Jacquemier J., Wagner T., Peto J., Stratton M. R., McGuffog L., Easton D. F. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res* 2005; 11(14):5175-5180.
- Lanitis S., Tekkis P. P., Sgourakis G., Dimopoulos N., Al Mufti R., Hadjiminis D. J. Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Surg* 2010; 251(4):632-639.
- Lemieux J., Goodwin P. J., Bordeleau L. J., Lauzier S., Theberge V. Quality-of-life measurement in randomized clinical trials in breast cancer: an updated systematic review (2001-2009). *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(3):178-231.
- Livi L., Borghesi S., Saieva C., Fambrini M., Iannafi A., Greto D., Paiar F., Scoccianti S., Simontacchi G., Bianchi S., Cataliotti L., Biti G. Benefit of radiation boost after whole-breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(4):1029-1034.
- Look M. P., van Putten W. L., Duffy M. J., Harbeck N., Christensen I. J., Thomssen C., Kates R., Spyrtos F., Ferno M., Eppenberger-Castori S., Sweep C. G., Ulm K., Peyrat J. P., Martin P. M., Magdelenat H., Brunner N., Duggan C., Lisboa B. W., Bendahl P. O., Quillien V., Daver A., Ricolleau G., Meijer-Van Gelder M. E., Manders P., Fiets W. E., Blankenstein M. A., Broet P., Romain S., Daxenbichler G., Windbichler G., Cufer T., Borstnar S., Kueng W., Beex L. V., Klijn J. G., O'Higgins N., Eppenberger U., Janicke F., Schmitt M., Foekens J. A. 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.
- Loprinzi C. L. Follow-up care after breast cancer treatment. *Mayo Clin Womens Healthsource* 2004; 8(suppl 1-2).
- Lupe K., Truong P. T., Alexander C., Speers C., Tyldesley S. Ten-year locoregional recurrence risks in women with nodal micrometastatic breast cancer staged with axillary dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(5):e681-e688.
- Lyman G. H., Giuliano A. E., Somerfield M. R., Benson A. B., III, Bodurka D. C., Burstein H. J., Cochran A. J., Cody H. S., III, Edge S. B., Galper S., Hayman J. A., Kim T. Y., Perkins C. L., Podoloff D. A., Sivasubramaniam V. H., Turner R. R., Wahl R., Weaver D. L., Wolff A. C., Winer E. P. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(30):7703-7720.
- Madjar H. Role of Breast Ultrasound for the Detection and Differentiation of Breast Lesions. *Breast Care (Basel)* 2010; 5(2):109-114.
- Madjar H., Mundinger A., Degenhardt F., Duda V., Hacklöer B. J., Osmers R. Qualitätskontrolle in der Mamma-Sonographie. *Ultraschall in Med* 2003; 24:190-194.

- Madjar H., Ohlinger R., Mundinger A., Watermann D., Frenz J. P., Bader W., Schulz-Wendtland R., Degenhardt F. BI-RADS-analogue DEGUM criteria for findings in breast ultrasound--consensus of the DEGUM Committee on Breast Ultrasound. *Ultraschall Med* 2006; 27(4):374-379.
- Mamounas E. P., Bryant J., Lembersky B., Fehrenbacher L., Sedlacek S. M., Fisher B., Wickerham D. L., Yothers G., Soran A., Wolmark N. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005; 23(16):3686-3696.
- Mansel R. E., Fallowfield L., Kissin M., Goyal A., Newcombe R. G., Dixon J. M., Yiangou C., Horgan K., Bundred N., Monypenny I., England D., Sibbering M., Abdullah T. I., Barr L., Chetty U., Sinnott D. H., Fleissig A., Clarke D., Ell P. J. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(9):599-609.
- Marchionni L., Wilson R. F., Wolff A. C., Marinopoulos S., Parmigiani G., Bass E. B., Goodman S. N. Systematic review: gene expression profiling assays in early-stage breast cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148(5):358-369.
- McCammon R., Finlayson C., Schwer A., Rabinovitch R. Impact of postmastectomy radiotherapy in T3N0 invasive carcinoma of the breast: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer* 2008; 113(4):683-689.
- McGuire S. E., Gonzalez-Angulo A. M., Huang E. H., Tucker S. L., Kau S. W., Yu T. K., Strom E. A., Oh J. L., Woodward W. A., Tereffe W., Hunt K. K., Kuerer H. M., Sahin A. A., Hortobagyi G. N., Buchholz T. A. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(4):1004-1009.
- Moebus V., Jackisch C., Lueck H. J., du Bois A., Thomssen C., Kurbacher C., Kuhn W., Nitz U., Schneeweiss A., Huober J., Harbeck N., von Minckwitz G., Runnebaum I. B., Hinke A., Kreienberg R., Konecny G. E., Untch M. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *J Clin Oncol* 2010; 28(17):2874-2880.
- Moseley A. L., Carati C. J., Piller N. B. A systematic review of common conservative therapies for arm lymphoedema secondary to breast cancer treatment. *Ann Oncol* 2007; 18(4):639-646.
- 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 Canc Res Treat* 2001a; 69. [CANADA]
- Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y., Perez-Carrion R., Boni C., Monnier A., Apffelstaedt J., Smith R., Sleeboom H. P., Janicke F., Pluzanska A., Dank M., Becquart D., Bapsy P. P., Salminen E., Snyder R., Lassus M., Verbeek J. A., Staffler B., Chaudri-Ross H. A., Dugan M. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001b; 19(10):2596-2606.
- NBOCC. National Breast and Ovarian Cancer Center: Recommendations for use of Chemotherapy for the treatment of advanced breast cancer, NBOCC, Surry Hills. 2010a.
- NBOCC. National Breast and Ovarian Cancer Centre. Recommendations for follow-up of women with early breast cancer, NBOCC, Surry Hills. 2010b.
- NCCN. Practice Guidelines in Oncology - Version 2. 2006.
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer - Version V.1. 2007.
- NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer. V. 2.2011. 2011.
- NCRI. UK Clinical Guidelines for the use of adjuvant Trastuzumab (Herceptin®) with or following chemotherapy in HER2-positive Early breast Cancer. 2005.
- NHMRC. Clinical Practice Guidelines for the management of early breast cancer. 2001.
- NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009a.
- NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009b.

- Nielsen H. M., Overgaard M., Grau C., Jensen A. R., Overgaard J. Loco-regional recurrence after mastectomy in high-risk breast cancer--risk and prognosis. An analysis of patients from the DBCG 82 b&c randomization trials. *Radiother Oncol* 2006a; 79(2):147-155.
- Nielsen H. M., Overgaard M., Grau C., Jensen A. R., Overgaard J. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol* 2006b; 24(15):2268-2275.
- NIH. 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]
- Nothacker M., Duda V., Hahn M., Warm M., Degenhardt F., Madjar H., Weinbrenner S., Albert U. S. Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer* 2009; 9:335.
- Nothacker, M., Lelgemann, M., Giersiepen, K., and Weinbrenner, S. Evidenzbericht 2007 zur S3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland. 2007.
- NZGG. New Zealand Guidelines Group: Management of early breast cancer. Wellington: 2009.
- O'Higgins N., Linos D. A., Blichert-Toft M., Cataliotti L., de Wolf C., Rochard F., Rutgers E. J., Roberts P., Mattheiem W., da Silva M. A., Holmberg L., Schulz K. D., Smola M. G., Mansel R. E. European guidelines for quality assurance in the surgical management of mammographically detected lesions. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24(2):96-98.
- O'Rourke N., McCloskey E., Houghton F., Huss H., Kanis J. A. Double-blind, placebo-controlled, dose-response trial of oral clodronate in patients with bone metastases. *J Clin Oncol* 1995; 13(4):929-934.
- Omlin A., Amichetti M., Azria D., Cole B. F., Fournier P., Poortmans P., Naehrig D., Miller R. C., Krengli M., Gutierrez Miguelez C., Morgan D., Goldberg H., Scandolaro L., Gastelblum P., Ozsahin M., Dohr D., Christie D., Oppitz U., Abacioglu U., Gruber G. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol* 2006; 7(8):652-656.
- Osborne C. K. Steroid hormone receptors in breast cancer management. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 51(3):227-238.
- Overgaard M., Nielsen H. M., Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol* 2007; 82(3):247-253.
- Page D. L., Jensen R. A., Simpson J. F. Routinely available indicators of prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 51(3):195-208.
- Page D. L., Rogers L. W. Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum Pathol* 1992; 23(10):1095-1097.
- Paik S., Shak S., Tang G., Kim C., Baker J., Cronin M., Baehner F. L., Walker M. G., Watson D., Park T., Hiller W., Fisher E. R., Wickerham D. L., Bryant J., Wolmark N. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(27):2817-2826.
- Paik S., Tang G., Shak S., Kim C., Baker J., Kim W., Cronin M., Baehner F. L., Watson D., Bryant J., Costantino J. P., Geyer C. E., Jr., Wickerham D. L., Wolmark N. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(23):3726-3734.
- Palli D., Russo A., Saieva C., Ciatto S., Rosselli Del T., Distante V., Pacini P. Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up. *JAMA* 1999; 281(17):1586.
- Park C. C., Mitsumori M., Nixon A., Recht A., Connolly J., Gelman R., Silver B., Hetelekidis S., Abner A., Harris J. R., Schnitt S. J. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 2000; 18(8):1668-1675.

- Pestalozzi B. C., Luporsi-Gely E., Jost L. M., Bergh J. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer. *Ann Oncol* 2005; 16 Suppl 1:i7-i9.
- Peto R. Highlights from the 2005/6 EBCTCG worldwide overview of every women in all the trials in early breast cancer. 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2006; *Abstract book # 40*.
- Petrelli F., Barni S. Meta-analysis of concomitant compared to sequential adjuvant trastuzumab in breast cancer: the sooner the better. *Med Oncol* 2011.
- Pierce L. J., Hutchins L. F., Green S. R., Lew D. L., Gralow J. R., Livingston R. B., Osborne C. K., Albain K. S. Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(1):24-29.
- Politi M. C., Han P. K., Col N. F. Communicating the uncertainty of harms and benefits of medical interventions. *Med Decis Making* 2007; 27(5):681-695.
- Poortmans P. Evidence based radiation oncology: breast cancer. *Radiother Oncol* 2007; 84(1):84-101.
- Poortmans P. M., Collette L., Bartelink H., Struikmans H., Van den Bogaert W. F., Fourquet A., Jager J. J., Hoogenraad W., Muller R. P., Dubois J. B., Bolla M., Van Der Hulst M., Warlam-Rodenhuis C. C., Pierart M., Horiot J. C. The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of EORTC 22881-10882 "boost versus no boost" trial. *Cancer Radiother* 2008; 12(6-7):565-570.
- Poortmans P. M., Collette L., Horiot J. C., Van den Bogaert W. F., Fourquet A., Kuten A., Noordijk E. M., Hoogenraad W., Mirimanoff R. O., Pierart M., Van Limbergen E., Bartelink H. Impact of the boost dose of 10 Gy versus 26 Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomised EORTC boost trial. *Radiother Oncol* 2009; 90(1):80-85.
- Potter S., Brigid A., Whiting P. F., Cawthorn S. J., Avery K. N., Donovan J. L., Blazeby J. M. Reporting clinical outcomes of breast reconstruction: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(1):31-46.
- Recht A. Integration of systemic therapy and radiation therapy for patients with early-stage breast cancer treated with conservative surgery. *Clin Breast Cancer* 2003; 4(2):104-113.
- Recht A. Radiotherapy, antihormonal therapy, and personalised medicine. *Lancet Oncol* 2010; 11(3):215-216.
- Renton S. C., Gazet J. C., Ford H. T., 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.
- Robert N. J., Dieras V., Glaspy J., Brufsky A. M., Bondarenko I., Lipatov O. N., Perez E. A., Yardley D. A., Chan S. Y., Zhou X., Phan S. C., O'Shaughnessy J. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(10):1252-1260.
- Robertson J. F., Osborne C. K., Howell A., Jones S. E., Mauriac L., Ellis M., Kleeberg U. R., Come S. E., 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.
- Roche H., Fumoleau P., Spielmann M., Canon J. L., Delozier T., Serin D., Symann M., Kerbrat P., Soulie P., Eichler F., Viens P., Monnier A., Vindevoghel A., Campone M., Goudier M. J., Bonnetterre J., Ferrero J. M., Martin A. L., Geneve J., Asselain B. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24(36):5664-5671.
- Romestaing P., Belot A., Hennequin C. Ten-year results of a randomized trial of internal mammary chain irradiation after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75 (Suppl. 3) p S1 [Abstract 1].
- Romestaing P., Lehingue Y., Carrie C., Coquard R., Montbarbon X., Ardiet J. M., Mamelle N., Gerard J. P. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997; 15(3):963-968.
- Romond E. H., Perez E. A., Bryant J., Suman V. J., Geyer C. E., Jr., Davidson N. E., Tan-Chiu E., Martino S., Paik S., Kaufman P. A., Swain S. M., Pisansky T. M., Fehrenbacher L., Kutteh L. A., Vogel V. G.,

- Visscher D. W., Yothers G., Jenkins R. B., Brown A. M., Dakhil S. R., Mamounas E. P., Lingle W. L., Klein P. M., Ingle J. N., Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16):1673-1684.
- Roos D. E., O'Brien P. C., Smith J. G., Spry N. A., Hoskin P. J., Burmeister B. H., Turner S. L., Bernshaw D. M. A role for radiotherapy in neuropathic bone pain: preliminary response rates from a prospective trial (Trans-tasman radiation oncology group, TROG 96.05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(4):975-981.
- Rosen L. S., Gordon D., Kaminski M., Howell A., Belch A., Mackey J., Apffelstaedt J., Hussein M., Coleman R. E., Reitsma D. J., Seaman J. J., Chen B. L., Ambros Y. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7(5):377-387.
- Rosen P. P., Groshen S., Kinne D. W. Prognosis in T2N0M0 stage I breast carcinoma: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1991; 9(9):1650-1661.
- Rosen P. P., Groshen S., Kinne D. W., Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993; 11(11):2090-2100.
- Rosselli Del Turco, Palli D., Cariddi A., Ciatto S., Pacini P., Distanti V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA* 1994; 271(20):1593-1597.
- Rouesse J., de la Lande B., Bertheault-Cvitkovic F., Serin D., Graic Y., Combe M., Leduc B., Lucas V., Demange L., Nguyen T. D., Castera D., Krzisch C., Villet R., Mouret-Fourme E., Garbay J. R., Nogues C. A phase III randomized trial comparing adjuvant concomitant chemoradiotherapy versus standard adjuvant chemotherapy followed by radiotherapy in operable node-positive breast cancer: final results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(4):1072-1080.
- Rowell N. P. Radiotherapy to the chest wall following mastectomy for node-negative breast cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2009; 91(1):23-32.
- Rowell N. P. Are mastectomy resection margins of clinical relevance? A systematic review. *Breast* 2010; 19(1):14-22.
- Russell N. S., Kunkler I. H., van Tienhoven G., Canney P. A., Thomas J., Bartlett J., van de Vijver M. J., Belkacemi Y., Yarnold J. R., Barrett-Lee P. J. Postmastectomy radiotherapy: will the selective use of postmastectomy radiotherapy study end the debate? *J Clin Oncol* 2009; 27(6):996-997.
- S3 Leitlinie Magenkarzinom. Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagoastralen Übergangs. 2011.
- Sanjuan A., Vidal-Sicart S., Zanon G., Pahisa J., Velasco M., Fernandez P. L., Santamaria G., Farrus B., Munoz M., Albanell J., Pons F., Vanrell J. A. Clinical axillary recurrence after sentinel node biopsy in breast cancer: a follow-up study of 220 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(8):932-936.
- Sautter-Bihl M. L., Budach W., Dunst J., Feyer P., Haase W., Harms W., Sedlmayer F., Souchon R., Wenz F., Sauer R. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer I: breast-conserving therapy. *Strahlenther Onkol* 2007; 183(12):661-666.
- Schmoor C., Sauerbrei W., Bastert G., Schumacher M. Role of isolated locoregional recurrence of breast cancer: results of four prospective studies. *J Clin Oncol* 2000; 18(8):1696-1708.
- Seidman A. D., Fournier M. N., Esteva F. J., Tan L., Kaptain S., Bach A., Panageas K. S., Arroyo C., Valero V., Currie V., Gilewski T., Theodoulou M., Moynahan M. E., Moasser M., Sklarin N., Dickler M., D'Andrea G., Cristofanilli M., Rivera E., Hortobagyi G. N., Norton L., Hudis C. A. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol* 2001; 19(10):2587-2595.
- Selby P., Gillis C., Haward R. Benefits from specialised cancer care. *Lancet* 1996; 348(9023):313-318.
- Semrau S., Gerber B., Reimer T., Klautke G., Fietkau R. Concurrent radiotherapy and taxane chemotherapy in patients with locoregional recurrence of breast cancer. A retrospective analysis. *Strahlenther Onkol* 2006; 182(10):596-603.
- Shaffer R., Tyldesley S., Rolles M., Chia S., Mohamed I. Acute cardiotoxicity with concurrent trastuzumab and radiotherapy including internal mammary chain nodes: a retrospective single-institution study. *Radiother Oncol* 2009; 90(1):122-126.



- Shafiq J., Delaney G., Barton M. B. An evidence-based estimation of local control and survival benefit of radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol* 2007; 84(1):11-17.
- Sheard T., Maguire P. The effect of psychological interventions on anxiety and depression in cancer patients: results of two meta-analyses. *Br J Cancer* 1999; 80(11):1770-1780.
- Shelley, W., McCready, D., Holloway, C., Trudeau, M., Sinclair, S., and the Breast Cancer Disease Site Group. Management of ductal carcinoma in situ of the breast: a clinical practice guideline. 2006.
- Shenkier T., Weir L., Levine M., Olivotto I., Whelan T., Reyno L. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ* 2004; 170(6):983-994.
- Sherar M., Liu F. F., Pintilie M., Levin W., Hunt J., Hill R., Hand J., Vernon C., van Rhoon G., van der Zee J., Gonzalez D. G., 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(2):371-380.
- SIGN. SIGN 84: Management of breast cancer in women. 2005.
- 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]
- Sledge G. W., Jr., Hu P., Falkson G., Tormey D., Abeloff M. Comparison of chemotherapy with chemohormonal therapy as first-line therapy for metastatic, hormone-sensitive breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2000; 18(2):262-266.
- Smith B. D., Bentzen S. M., Correa C. R., Hahn C. A., Hardenbergh P. H., Ibbott G. S., McCormick B., McQueen J. R., Pierce L. J., Powell S. N., Recht A., Taghian A. G., Vicini F. A., White J. R., Haffty B. G. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(1):59-68.
- Smith B. D., Haffty B. G., Buchholz T. A., Smith G. L., Galusha D. H., Bekelman J. E., Gross C. P. Effectiveness of radiation therapy in older women with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(18):1302-1310.
- Stadtmauer E. A., O'Neill A., Goldstein L. J., Crilley P. A., Mangan K. F., Ingle J. N., Brodsky I., Martino S., Lazarus H. M., Erban J. K., Sickles C., Glick J. H. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. Philadelphia Bone Marrow Transplant Group. *N Engl J Med* 2000; 342(15):1069-1076.
- Steenland E., Leer J. W., van Houwelingen H., Post W. J., van den Hout W. B., Kievit J., de Haes H., Martijn H., Oei B., Vonk E., Steen-Banasik E., Wiggeraad R. G., Hoogenhout J., Warlam-Rodenhuis C., van Tienhoven G., Wanders R., Pomp J., van Reijn M., van Mierlo, I, Rutten E. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 1999; 52(2):101-109.
- 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]
- Stockler M., Wilcken N. R., Ghersi D., Simes R. J. Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2000; 26(3):151-168.
- Stopeck A. T., Lipton A., Body J. J., Steger G. G., Tonkin K., de Boer R. H., Lichinitser M., Fujiwara Y., Yardley D. A., Viniegra M., Fan M., Jiang Q., Dansey R., Jun S., Braun A. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28(35):5132-5139.
- Taylor C. W., Green S., Dalton W. S., Martino S., Rector D., Ingle J. N., Robert N. J., Budd G. T., Paradelo J. C., Natale R. B., Bearden J. D., Mailliard J. A., Osborne C. K. 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.
- The Association of Breast Surgery at BASO RCoSoE. Guidelines for the management of symptomatic breast disease. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31 Suppl 1:1-21.

- Theriault R. L., Lipton A., Hortobagyi G. N., Leff R., Gluck S., Stewart J. F., Costello S., Kennedy I., Simeone J., Seaman J. J., Knight R. D., Mellars K., Heffernan M., Reitsma D. J. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17(3):846-854.
- 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]
- Tjan-Heijnen V. C., de Boer M. Minimal lymph node involvement and outcome of breast cancer. The results of the Dutch MIRROR study. *Discov Med* 2009; 8(42):137-139.
- Torrenza H., Fabry H., van der S., Jr., van Diest P. J., Pijpers R., Meijer S. Omitting axillary lymph node dissection in sentinel node negative breast cancer patients is safe: a long term follow-up analysis. *J Surg Oncol* 2004; 88(1):4-7.
- Truong P. T., Olivotto I. A., Kader H. A., Panades M., Speers C. H., Berthelet E. Selecting breast cancer patients with T1-T2 tumors and one to three positive axillary nodes at high postmastectomy locoregional recurrence risk for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(5):1337-1347.
- Truong P. T., Olivotto I. A., Whelan T. J., Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 16. Locoregional post-mastectomy radiotherapy. *CMAJ* 2004; 170(8):1263-1273.
- Truong P. T., Vinh-Hung V., Cserni G., Woodward W. A., Tai P., Vlastos G. The number of positive nodes and the ratio of positive to excised nodes are significant predictors of survival in women with micrometastatic node-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44(12):1670-1677.
- Tsoutsou P. G., Belkacemi Y., Gligorov J., Kuten A., Boussem H., Bese N., Koukourakis M. I. Optimal sequence of implied modalities in the adjuvant setting of breast cancer treatment: an update on issues to consider. *Oncologist* 2010; 15(11):1169-1178.
- Turnbull L., Brown S., Harvey I., Olivier C., Drew P., Napp V., Hanby A., Brown J. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375(9714):563-571.
- UICC. TNM Classification of malignant tumours (Sobin,L.; Gospodarowicz,M.; Wittekind,C., eds.). 7 ed. Wiley-Liss, New York: 2010.
- Velikova G., Booth L., Smith A. B., Brown P. M., Lynch P., Brown J. M., Selby P. J. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(4):714-724.
- Velikova G., Wright E. P., Smith A. B., Cull A., Gould A., Forman D., Perren T., Stead M., Brown J., Selby P. J. Automated collection of quality-of-life data: a comparison of paper and computer touch-screen questionnaires. *J Clin Oncol* 1999; 17(3):998-1007.
- 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(16):1227-1232.
- Veronesi U., Paganelli G., Viale G., Luini A., Zurrada S., Galimberti V., Intra M., Veronesi P., Robertson C., Maisonneuve P., Renne G., De Cicco C., De Lucia F., Gennari R. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(6):546-553.
- 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.
- Vogl T. J., Muller P. K., Mack M. G., Straub R., Engelmann K., Neuhaus P. Liver metastases: interventional therapeutic techniques and results, state of the art. *Eur Radiol* 1999; 9(4):675-684.
- 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]

- von Minckwitz G., Untch M., Nuesch E., Loibl S., Kaufmann M., Kummel S., Fasching P. A., Eiermann W., Blohmer J. U., Costa S. D., Mehta K., Hilfrich J., Jackisch C., Gerber B., du Bois A., Huober J., Hanusch C., Konecny G., Fett W., Stickeler E., Harbeck N., Muller V., Juni P. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125(1):145-156.
- Voogd A. C., Nielsen M., Peterse J. L., Blichert-Toft M., Bartelink H., Overgaard M., van Tienhoven G., Andersen K. W., Sylvester R. J., van Dongen J. A. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19(6):1688-1697.
- Voordeckers M., Vinh-Hung V., Lamote J., Bretz A., Storme G. Survival benefit with radiation therapy in node-positive breast carcinoma patients. *Strahlenther Onkol* 2009; 185(10):656-662.
- Voskuil D. W., van Nes J. G., Junggeburst J. M., van de Velde C. J., van Leeuwen F. E., de Haes J. C. Maintenance of physical activity and body weight in relation to subsequent quality of life in postmenopausal breast cancer patients. *Ann Oncol* 2010; 21(10):2094-2101.
- Wald N. J., Murphy P., Major P., Parkes C., Townsend J., Frost C. UKCCCR multicentre randomised controlled trial of one and two view mammography in breast cancer screening. *BMJ* 1995; 311(7014):1189-1193.
- Walker M. P., Yaszemski M. J., Kim C. W., Talac R., Currier B. L. Metastatic disease of the spine: evaluation and treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2003;(415 Suppl):S165-S175.
- Weaver D. L., Krag D. N., Ashikaga T., Harlow S. P., O'Connell M. Pathologic analysis of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast carcinoma: a multicenter study. *Cancer* 2000; 88(5):1099-1107.
- Whelan T., Clark R., Roberts R., Levine M., Foster G. Ipsilateral breast tumor recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality: results from a randomized trial. Investigators of the Ontario Clinical Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30(1):11-16.
- Whelan T., Darby S., Taylor C., McGale P., Ewertz M. Overviews of randomized trials of radiotherapy in early breast cancer. *ASCO's Annual Meeting Educational Book* 2007;3-6.
- Whelan T., Levine M. Radiation therapy and tamoxifen: concurrent or sequential? That is the question. *J Clin Oncol* 2005; 23(1):1-4.
- Whelan T. J., Pignol J. P., Levine M. N., Julian J. A., MacKenzie R., Parpia S., Shelley W., Grimard L., Bowen J., Lukka H., Perera F., Fyles A., Schneider K., Gulavita S., Freeman C. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(6):513-520.
- 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.
- Wolff A. C., Hammond M. E., Schwartz J. N., Hagerty K. L., Allred D. C., Cote R. J., Dowsett M., Fitzgibbons P. L., Hanna W. M., Langer A., McShane L. M., Paik S., Pegram M. D., Perez E. A., Press M. F., Rhodes A., Sturgeon C., Taube S. E., Tubbs R., Vance G. H., van de, V, Wheeler T. M., Hayes D. F. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(1):118-145.
- Wunder J. S., Ferguson P. C., Griffin A. M., Pressman A., Bell R. S. Acetabular metastases: planning for reconstruction and review of results. *Clin Orthop Relat Res* 2003;(415 Suppl):S187-S197.