

# Evidenzbasierte Empfehlungen zur Behandlung von lokoregionär und fernmetastasierten Mammakarzinomen

Der Konsens der AGO-Organisationskommission „Mamma“

## *Evidence-Based Recommendations on Treating Locoregional and Distant Metastases of Carcinomas of the Breast*

### Zielsetzung

Die Organisationskommission „Mamma“ der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) hat sich die Erarbeitung von Empfehlungen zur Therapie von Mammakarzinomen zur Aufgabe gemacht. Zielsetzung war die Definition des aktuellen evidenzbasierten Wissensstandes zu lokal rezidivierten und metastasierten Mammakarzinom Erkrankungen. Zu aktuellen Aspekten wurden Kernaussagen formuliert und nach zweierlei Gesichtspunkten bewertet:

- Festlegung des Evidenzniveaus (Level of Evidence, LOE) nach Sichtung der aktuellen Literatur und Bewertung der verfügbaren Datenqualität.
- Festlegung des Empfehlungsgrades entsprechend der Konsistenz der Ergebnisse verschiedener Untersuchungen und des klinischen Stellenwertes.

Die Definition des Evidenzniveaus basiert auf den aktuellen Empfehlungen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) [1], die Empfehlungsgrade auf den modifizierten Empfehlungen der Canadian Task Force on Preventive Health Care [2] (Tab.1).

Für die Anwendung von Tumormarkern zur Prognose und Prädiktion von Therapieeffekten wurde die Einteilung von Hayes [3] angewandt (Tab. 2).

### Vorgehensweise

Die Themensammlung und Auswahl der Referenten erfolgte durch die Mitglieder der AGO-Organisationskommission „Mamma“ (s. Appendix). Jeder Referent formulierte zu dem ihm zugeteilten Thema die 5 wesentlichen und aktuellen Fragen. Antworten zu jeder Frage wurden auf je einem Dia zusammengestellt und vorab allen Mitgliedern der Organisationskommission zugänglich gemacht. Anlässlich eines Arbeitstreffens in Assmannshausen am 11. und 12. Januar 2002 wurden die Dias von dem jeweiligen Referenten kurz präsentiert, anschließend inhaltlich diskutiert und das Evidenzniveau und der Empfehlungsgrad bestimmt. Die erforderlichen Korrekturen der Dias wurden vom Sprecher der Organisationsgruppe durchgeführt und bis zur abschließenden Zustimmung und Freigabe durch alle Mitglieder der Organisationsgruppe und beteiligter Experten (Anhang 1) diskutiert. Der fertiggestellte Diasatz (abzurufen unter [www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)) stellt die Grundlage für das vorliegende Manuskript dar.

### Institutsangaben

- <sup>1</sup> Universitäts-Frauenklinik Frankfurt
- <sup>2</sup> Klinik für Senologie Osnabrück
- <sup>3</sup> Universitäts-Frauenklinik Düsseldorf
- <sup>4</sup> CCG-Klinik GmbH Mannheim
- <sup>5</sup> Universitäts-Frauenklinik Tübingen
- <sup>6</sup> Universitäts-Frauenklinik Homburg/Saar
- <sup>7</sup> Mammazentrum Hamburg, Brustklinik im Diakonissen- und Krankenhaus Jerusalem
- <sup>8</sup> Universitäts-Frauenklinik Hamburg
- <sup>9</sup> Universitäts-Frauenklinik Rostock
- <sup>10</sup> Johanniter-Krankenhaus Bonn
- <sup>11</sup> Universitäts-Frauenklinik rechts der Isar München
- <sup>12</sup> Universitäts-Frauenklinik Ulm
- <sup>13</sup> Universitäts-Frauenklinik Bochum
- <sup>14</sup> Klinikum St. Marien Amberg
- <sup>15</sup> Universitäts-Frauenklinik Bonn
- <sup>16</sup> Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart
- <sup>17</sup> Universitäts-Frauenklinik Groß Hadern München

### Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. G. von Minckwitz · Sprecher der Organisationskommission „Mamma“ · Universitätsklinikum Frankfurt · Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe · Theodor-Stern-Kai 7 · 60590 Frankfurt · Tel.: 0 69/63 01 70 24 · Fax: 0 69/63 01 79 38 · E-mail: [minckwitz@em.uni-frankfurt.de](mailto:minckwitz@em.uni-frankfurt.de)

### Bibliografie

Zentralbl Gynakol 2002; 124: 284–292 © J. A. Barth Verlag in Georg Thieme Verlag KG · ISSN 0044-4197

Tab. 1 Evidenzniveaus (Level of Evidence, LOE) und Empfehlungsgrade zur Bewertung von Therapieempfehlungen

Niveau (LOE)	Voraussetzungen für die Evidenz
I	Metaanalyse von multiplen, gut geplanten, kontrollierten Studien. Eine randomisierte Studie mit niedrigem falsch positiven und niedrigem falsch negativen Fehler (hohe Power)
II	mindestens eine gut geplante, kontrollierte experimentelle Studie oder randomisierte Studien mit hohem falsch positiven und/oder hohem falsch negativen Fehler (niedrige Power)
III	gut geplante, nicht randomisierte, kontrollierte Einzelgruppen, Prä-post-Kohorten, Zeit- oder Fall-Kontroll-Studien
IV	gut geplante, vergleichende oder korrelierende, deskriptive oder Fallstudien
V	Fallberichte und klinische Beispiele

  

Grad	Voraussetzung für die Empfehlung
A	Hohe Evidenz die Empfehlung zu unterstützen, dass eine Intervention/Behandlung in einer spezifischen Situation regelmäßig eingesetzt werden sollte.
B	Mäßiggradige Evidenz die Empfehlung zu unterstützen, dass eine Intervention/Behandlung in einer spezifische Situation regelmäßig eingesetzt werden sollte.
C	Unzureichende Evidenz, eine Intervention/Behandlung für eine spezifischen Situation zu empfehlen oder von ihr abzuraten. Empfehlung aus anderen Gründen.
D	Mäßiggradige Evidenz die Empfehlung zu unterstützen, dass eine Intervention/Behandlung in einer spezifischen Situation unterlassen werden sollte.
E	Hohe Evidenz die Empfehlung zu unterstützen, dass eine Intervention/Behandlung in einer spezifischen Situation unterlassen werden sollte.

Tab. 2 Evidenzniveaus (Level of Evidence, LOE) und Bewertung der Einsatzmöglichkeit („Utility score“, US) zur Bewertung von prognostischen und prädiktiven Tumormarkern [3]

II	prospektive Studie, Marker sekundäres Studienziel
III	große retrospektive Studien
IV	kleine retrospektive Studie, „matched pair“-Analyse etc.
V	kleine Pilotstudien, Korrelation mit anderen bekannten Markern

  

Score	Einsatzmöglichkeit
0	Daten zeigen keinen Nutzen
+/-	Daten lassen einen Nutzen vermuten – routinemäßiger Einsatz des Markers nicht empfohlen
+	Daten zeigen einen Nutzen – aber: hohe Korrelation mit bekannten Markern, keine klinische Konsequenz oder niedriges Evidenzniveau – routinemäßiger Einsatz des Markers nicht empfohlen
++	Marker hat in ausgewählten Situationen einen klinischen Nutzen
+++	Marker kann als alleiniges Kriterium für eine klinische Entscheidung benutzt werden

Im Unterschied zu früheren Expertentreffen [4] fand ein Konsensfindungsprozess nach formellen Regeln statt.

### Lokoregionäre Rezidive

Lokoregionäre Rezidive werden definiert als das Wiederauftreten von Mammakarzinomen in der ipsilateralen Brust, an der ipsilateralen Thoraxwand inklusive der darüber liegenden Haut,

Tab. 3 Indikationsstellung für Therapien lokoregionär metastasierter Mammakarzinome mit Empfehlungsgrad A

Therapie	Indikationsstellung mit Empfehlungsgrad A	Level of Evidence
großzügige Exzision	Thoraxwand- oder Axillarezidiv nach Mastektomie mit Ziel der R0-Resektion	II
Radiatio Thoraxwand	Thoraxwandrezidiv nach Exzision	II
Radiatio supra/infraklavikulär	Supra/infraklavikuläres Rezidiv (mit und ohne vorheriger Exzision)	II
Tamoxifen/Aromatasehemmer	Thoraxwand oder regionäres Lymphknotenrezidiv mit positivem Rezeptorstatus in der Postmenopause	II

Tab. 4 Prognosefaktoren beim Auftreten eines Lokalrezidivs

Faktor	Level of Evidence	Utility Score
Anzahl der primär befallenen Lymphknoten	I	+++
Länge des krankheitsfreien Intervalls bis zum Rezidiv	I	+++
Grading (am Rezidivgewebe bestimmt)	I	++
Hormonrezeptorstatus (Primärtumor oder Rezidiv)	I	++

den regionären Lymphknoten der Axilla, der supra- und infraklavikulär Region und entlang der Mammaria-interna-Gefäße. Eine Zusammenfassung der wichtigsten Therapieempfehlungen gibt Tab. 3.

In-Brust-Rezidive treten mit einer Häufigkeit von 8 (2–20%) nach brusterhaltender Operation und Restbrustbestrahlung auf [5]. Das mediane 5-Jahres-Überleben beträgt 65 (45–79%). Rezidive der Thoraxwand nach Mastektomie treten in 4 (2–20%) und Rezidive in der Axilla in 1 (0,1–8%) auf und weisen ein 5-Jahres-Überleben von 50 (24–78%) bzw. 55 (31–77%) auf. Multiple lokoregionäre Rezidive werden in 16 (8–19%) beobachtet und sind mit einem 5-Jahres-Überleben von 21 (18–23%) verbunden [6].

Faktoren, die den Verlauf nach einem lokoregionären Rezidiv bestimmen sind in Tab. 4 dargestellt [7].

Vor der Therapieplanung sollte zur Untersuchung der Tumorausbreitung ein komplettes Re-Staging inklusive CT-Thorax/Hals durchgeführt werden (LOE: V, GR: +++) [8].

Die Therapie von In-Brust-Rezidiven besteht primär in einer operativen Intervention. Die Mastektomie erzielt hierbei die höchste Tumorkontrolle (LOE: III, GR: B) [9]. Eine erneute Exzision im Gesunden bei Erhaltung der Brust weist mit oder ohne Bestrahlung eine schlechtere lokale Tumorkontrolle auf. Dies wirkt sich jedoch nicht als Nachteil auf das Gesamtüberleben aus. Die Indikation zur Re-Exzision sollte individuell gestellt werden, z. B. nach einem langen rezidivfreien Intervall, keinem Hautbefall und einem großen Abstand zur primären Tumorkontrolle (LOE: IV, GR: B) [10]. Die Re-Exzision kann eine Lappenplastik notwendig machen.

Die postoperative, medikamentöse Therapie kann bei rezeptorpositiven Tumoren in einer endokrinen Therapie bestehen, es existieren Hinweise dafür, dass das rezidivfreie Überleben, aber nicht das gesamte Überleben verbessert werden kann (LOE: IV, GR: B) [11]. Eine postoperative Chemotherapie kann in Einzelfällen erwogen werden (LOE: III, GR: C) [6].

Die operative Therapie eines Thoraxwand- oder Axillarezidivs nach Mastektomie besteht in einer großzügigen Exzision (LOE: II, GR: A). Ziel ist die vollständige Entfernung des Rezidivgewebes (R0-Resektion), dies kann im Einzelfall auch die Resektion von Anteilen der Thoraxwand notwendig machen [12]. Postoperativ sollte eine Bestrahlung der Thoraxwand und der supraclaviculären Lymphknoten erfolgen (LOE: II, GR: A) [13]. Bei einem Axillarezidiv ist aufgrund einer hohen Morbidität auf eine Bestrahlung zu verzichten (LOE: II, GR: D).

Bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren sollte postoperativ eine endokrine Therapie begonnen werden. Diese besteht in der Postmenopause in Abhängigkeit von der adjuvanten Therapie in der Gabe von Tamoxifen oder Aromataseinhibitoren (LOE: II, GR: A) [14] und in der Prämenopause in der Gabe von GnRH-Analoga mit oder ohne Tamoxifen (LOE: IV, GR: B) [15]. Auch durch eine Chemotherapie ist eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle und des Gesamtüberlebens möglich (LOE: II, GR: B) [16]. Sie ist in Abhängigkeit von der Primärbehandlung zu wählen.

Weitere Maßnahmen, insbesondere bei operativ nicht sanierbaren Befunden, bestehen in der topischen Applikation von Miltefosin (LOE: II, GR: B) [17] oder mit ungesicherter Effektivität in einer Hyperthermie alleine oder in Kombination mit einer Radio- oder Chemotherapie (LOE: III, GR: C) [18] bzw. einer intraarteriellen Chemotherapie (LOE: III, GR: C) [19].

## Metastasierte Mammakarzinome

### Zielsetzung und Auswahl der Behandlung

Metastasierte Mammakarzinome sind nach heutigem Kenntnisstand im Allgemeinen nicht heilbar. Deshalb sollte die Therapieführung individualisiert und krankheitsadaptiert nach dem Grundsatz „So wenig wie nötig“ erfolgen. Eine Übersicht der wichtigsten Therapieempfehlungen geben Tab. 5 und 6.

Ziele der palliativen Therapie bestehen in der Linderung tumorbedingter Beschwerden, im langfristigen Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit als auch einer hohen Lebensqualität sowie in der Lebensverlängerung.

Die Therapiewahl erfolgt unter Einbezug folgender Faktoren. Der Stellenwert der Faktoren kann in der individuellen klinischen Situation unterschiedlich sein, so dass eine Aufzählung nach Priorität nicht möglich ist.

- Alter
- Beschwerdebild
- HER2-Status
- Hormonrezeptorstatus
- Menopausenstatus
- Metastasierungsmuster
- Progredienz der Erkrankung
- vorausgegangene Therapien (adjuvant/palliativ).

Tab. 5 Indikationsstellung für systemische Therapien metastasierter Mammakarzinome mit Empfehlungsgrad A

Therapie	Indikationsstellung mit Empfehlungsgrad A	Level of Evidence
Hormontherapie	Therapie der ersten Wahl bei hormonempfindlicher Erkrankung	I
nicht steroidale Aromatasehemmer	erste Behandlung bei hormonempfindlicher, metastasierter Erkrankung in der Postmenopause	I
GnRH-Agonisten (Ovarektomie) + Tamoxifen	erste Behandlung bei hormonempfindlicher, metastasierter Erkrankung in der Prämenopause	I V
Trastuzumab + Paclitaxel	erste Behandlung bei HER2 positiver, hormonunempfindlicher, -resistenter, metastasierter Erkrankung	I
Bisphosphonate	Hyperkalzämie, metastasenbedingter Knochenschmerz, osteolytische Metastasen	I I

Tab. 6 Indikationsstellung für systemische Therapien metastasierter Mammakarzinome mit Empfehlungsgrad B

Therapie	Indikationsstellung mit Empfehlungsgrad B	Level of Evidence
Tamoxifen	erste Behandlung bei hormonempfindlicher, metastasierter Erkrankung in der Postmenopause	I
	Behandlung bei hormonempfindlicher, metastasierter Erkrankung nach dem Einsatz von Aromatasehemmern in der Postmenopause	V
Gestagene	Behandlung bei hormonempfindlicher, metastasierter Erkrankung nach dem Einsatz von Aromatasehemmern in der Postmenopause	V
GnRH-Agonisten (Ovarektomie) + Aromatasehemmer	Behandlung bei hormonempfindlicher, metastasierter Erkrankung nach dem Einsatz von GnRH (Ovarektomie) + Tamoxifen in der Prämenopause	V
intermittierende Chemotherapie	Durchführung der Chemotherapie nur solange therapeutischer Index günstig	III
Monochemotherapie (Taxane, Anthrazykline, Anthrazene, Vinorelbin)	bei langsamem, nicht lebensbedrohlichem Progress bei hormonunempfindlicher, -resistenter, metastasierter Erkrankung	I
Polychemotherapie (Anthrazyklin + Taxan, Anthrazyklin + Cyclophosphamid +/- 5-Fluorouracil, CMF)	bei hohem Remissionsdruck (ausgeprägte Symptomatik, drohender Organausfall) einer metastasierten Erkrankung	I
Trastuzumab	Behandlung nach Anthrazyklinen und Taxanen bei HER2-positiver metastasierter Erkrankung	III
Bisphosphonate	manifeste durch die Tumortherapie induzierte Osteoporose	II

Nur wenige prädiktive Faktoren zur Vorhersage des Effekts palliativer Therapien sind bisher bestätigt (Tab. 7).

### Endokrine Therapie

Hormone stellen die Therapie der ersten Wahl beim positiven oder unbekanntem Hormonrezeptorstatus dar (LOE: I, GR: A) [20]. Eine Ausnahme bilden Patienten mit hohem Remissions-

Tab. 7 Prädiktive Faktoren für den Effekt palliativer Therapien

prädiktiver Faktor	Vorhersage des Effekts einer Therapie mit	Level of Evidence	Utility Score
Hormonrezeptorstatus	Hormonen	I	+++
HER2-Status	Trastuzumab	I	+++
Knochenmetastasierung	Bisphosphonaten	I	+++
vorausgegangenes Ansprechen auf eine Chemo- und/oder endokrine Therapie	weitere systemische Behandlung	II	+++
Performance-Status	Chemotherapie	II	+++

druck (ausgeprägte Symptomatik, drohender Organausfall). Der HER2-Status hat keinen Einfluss auf die Indikationsstellung zur Hormontherapie.

In der Postmenopause stellen die Aromatasehemmer der dritten Generation den ersten Behandlungsschritt dar (LOE: I, GR: A) [14, 21]. In randomisierten Studien konnte die Überlegenheit gegenüber Tamoxifen gezeigt werden. In der Prämenopause stehen folgende Optionen zur Verfügung: GnRH-Agonisten + Tamoxifen (LOE: II, GR: A) [15], Ovariectomie + Tamoxifen (LOE: V, GR: A) sowie GnRH-Agonisten/Ovariectomie + Aromatasehemmer (LOE: IV, GR: C) [22]. Die Ovariectomie und eine medikamentöse Therapie mit GnRH-Agonisten sind als gleichwertig anzusehen (LOE: III) [23].

Nach Versagen einer ersten endokrinen Palliativtherapie mit Aromatasehemmern können in der Postmenopause Tamoxifen (LOE: V, GR: B) als auch Gestagene (LOE: V, GR: B) eingesetzt werden. In der Prämenopause kann die Gabe von GnRH-Agonisten/Ovariectomie in Kombination mit einem Aromatasehemmer erfolgen (LOE: V, GR: B).

Eine kombinierte Chemo-/Hormontherapie erhöht sowohl die Remissionsrate aber auch die Toxizität. Sie führt jedoch nicht zu einer Verlängerung des progressionsfreien oder Gesamtüberlebens (LOE: I, GR: E) [24].

### Zytostatische Therapie

Eine Monotherapie weist im Allgemeinen einen günstigen therapeutischen Index auf. Dieser ergibt sich aus der Wirkung (+), Toxizität (-) und Lebensqualität (-) unter einer solchen Therapie. Die Monotherapie ist indiziert bei einer langsamen, nicht lebensbedrohlichen Progression und Ineffektivität einer endokrinen Therapie (LOE: I, GR: B) [25]. Die Polychemotherapie weist einen ungünstigeren therapeutischen Index auf [Wirkung (++)], Toxizität (--) , Lebensqualität (--)]. Sie ist indiziert bei einem hohen Remissionsdruck (ausgeprägte Symptomatik, drohender Organausfall). Die höhere Remissionsrate setzt sich aber nur in einen geringen Überlebensvorteil um (ca. 5 % nach 2 Jahren) (LOE: I, GR: B) [25].

Vor Durchführung einer Chemotherapie ist die Compliance der Patientin abzuschätzen (vor allem bei älteren Patienten, bei Patientinnen mit reduziertem Allgemeinzustand oder Patientinnen mit relevanten Komorbiditäten). Während der Therapie müssen eine regelmäßige subjektive als auch objektive Toxizitätsbeurteilungen erfolgen. Die Dosierung der Chemotherapie sollte gemäß

publizierten Protokollen erfolgen. Ein repräsentativer Parameter (Leitmetastase, Tumormarker, Symptome) sollte vor Therapiebeginn und anschließend ca. alle 2 Monate zur Evaluation des Therapieeffektes erneut untersucht werden.

Die zytostatische Therapie sollte durchgeführt werden, solange der therapeutische Index günstig ist. Eine intermittierende Therapie (LOE: III, GR: B) ist einer Erhaltungstherapie (LOE: III, GR: D) vorzuziehen. Die Therapie sollte bei Anhalt für ein Fortschreiten der Erkrankung sowie bei ausgeprägter, intolerabler Toxizität auf keinen Fall fortgesetzt werden (LOE: III, GR: E).

Die Substanzwahl ist in der Palliation abhängig von dem Allgemeinzustand und dem Alter der Patientin, der Aggressivität der Erkrankung und Lokalisation der Metastasierung sowie der Art der adjuvanten bzw. palliativen Vorbehandlung.

Als Monotherapien werden empfohlen:

- Taxane (T) (Docetaxel, Paclitaxel) (LOE: I, GR: B) [26]
- Anthrazykline bzw. Anthrazenderivate (A) (Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron) (LOE: I, GR: B) [27, 28] und
- Vinorelbin (LOE: III, GR: B) [29].

Als Polychemotherapie können zum Einsatz kommen (LOE: I, GR: B):

- die Kombination von A und T,
- die Kombination von A, Cyclophosphamid +/- 5-Fluorouracil oder
- CMF (bei reduzierter Therapierbarkeit).

Nach Versagen von Anthrazyklin und Taxan können folgende Substanzen eingesetzt werden (alphabetisch und nicht nach Effektivität sortiert):

- Capecitabine (LOE: III)
- CMF (LOE: III)
- experimentelle Therapiestudien (LOE: I)
- Gemcitabine (LOE: III)
- Liposomales Doxorubicin (LOE: I)
- Taxane (LOE: III)
- Vinorelbine (LOE: I)

Eine Hochdosistherapie sollte derzeit nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden (LOE: I, GR: D) [30]. Die verfügbaren Daten beziehen sich vor allem auf Chemotherapie-sensible Tumoren. Hierbei profitieren Patienten mit einer partiellen Remission nicht, der Effekt der Hochdosistherapie bei Patienten in kompletter Remission ist ungeklärt.

### Immuntherapie

Einzig bisher zugelassene Immuntherapie beim metastasierten Mammakarzinom ist Trastuzumab (Herceptin). Weitere Immuntherapien, passiv mit Antikörpern gegen EGF-R, nicht spezifischen Antikörpern gegen HER2 oder aktiv mit autologem Tumormaterial (ASI) sowie mit synthetischen Tumormuzinen (Theratope) befinden sich im Stadium der klinischen Entwicklung.

Der Nachweis einer HER2-Überexpression ist Voraussetzung für eine Therapie mit Trastuzumab (LOE: I, klinischer Nutzen: +++ [31]). Die Bestimmung sollte routinemäßig mittels einer validierten immunhistochemischen Methode erfolgen. Bei der Befun-

dung sollte ein Score erhoben werden. Bei zweifach positivem immunhistochemischen Befund ist eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) durchzuführen. Dies wird ebenfalls im Rahmen von Studien empfohlen. Andere Bestimmungsmethoden (HER2 im Serum, PCR, Elisa etc.) sind als experimentell anzusehen.

Die Anwendung von Trastuzumab wird bei HER2-positiver Erkrankung empfohlen als First-line-Therapie in Kombination mit Paclitaxel (LOE: I, GR: A) [32] oder als Monotherapie nach Vorbehandlung mit einem Taxan und einem Antrazyklin (LOE: III, GR: B) [33]. Ein möglichst früher Einsatz von Trastuzumab ist vorteilhaft (LOE: II, GR: A) [32]. Die Behandlung mit Trastuzumab sollte bis zum erneuten Fortschreiten der Erkrankung durchgeführt werden (LOE: I, GR: A) [32]. Die Fortsetzung der Behandlung nach einem Progress ist individuell zu entscheiden (LOE: V, GR: C). Hinweise einer Wirksamkeit von Trastuzumab gibt es für die Kombination mit Doxorubicin (Cave: Kardiotoxizität, deshalb nur in Studien), Epirubicin (mögliche Kardiotoxizität, Durchführung nur in Studien), Paclitaxel (zugelassen), Docetaxel, Cis- oder Carboplatin und Vinorelbine. Zwei Nebenwirkungen von Trastuzumab erfordern besondere Aufmerksamkeit: die Entwicklung einer Herzinsuffizienz und das Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion. Risikofaktoren hierfür sind eine kardiale Vorbelastung, ein Alter >60 Jahre, eine Anthrazyklinvorbehandlung, eine sehr hohe Tumorlast und eine tumorbedingte Dyspnoe. Eine engmaschige klinische und ultrasonographische Kontrolle der Herzfunktion ist deshalb zu empfehlen (LOE: IV, GRA) [34].

### Bisphosphonate

Die Wirkweise der Bisphosphonate ist bislang nicht vollständig geklärt [35]. Es kommt zur Anlagerung und Speicherung ammineralisierter Knochenmatrix. Diskutiert wird die Apoptoseinduktion von Osteoklasten, die Apoptoseinduktion von Tumorzellen, eine Veränderungen der Adhäsionseigenschaften und eine Induktion der Antiangiogenese. Folgende Indikationen bestehen für Bisphosphonate:

- Hyperkalzämie (LOE: I, GR: A),
- metastasenbedingter Knochenschmerz bei osteolytischen und osteoplastischen Metastasen (LOE: I, GR: A),
- osteolytische Metastasen (LOE: I, GR: A),
- manifeste durch die Tumortherapie induzierte Osteoporose (LOE: II, GR: B),
- asymptomatische osteoplastische Metastasen (LOE: IV; GR: C) und
- Prävention von Knochenmetastasen bei Auftreten anderer distanter Lokalisationen (LOE: II, GR: C)

### Palliative operative Therapie viszeraler und Knochenmetastasen

Viszerale Metastasen sollten nur im Einzelfall operativ angegangen werden [36]. Sowohl für eine Leberteilresektion (LOE: III, GR: C) als auch eine Lungenteilresektion (LOE: III, GR: C) muss bei der Operationsplanung eine R0-Resektion erreichbar erscheinen. Die laserinduzierte Thermotherapie (LITT) ist als experimentell anzusehen (LOE: V, GR: C) [37].

Aufgrund von Metastasen frakturgefährdeter Knochen sollte mittels Osteosynthesen stabilisiert werden (LOE: V, GR: A).

## Besondere Lokalisation

### Hirnmetastasen

Hirnmetastasen weisen eine schlechte Prognose auf (LOE: III, klinischer Nutzen: +++ [38]. Derzeit überleben 12% der Erkrankten das erste Jahr nach Diagnosestellung, 4–8% das 2. Jahr und ungefähr 2% das 5. Jahr. Günstige Prognosefaktoren bei manifesten Hirnmetastasen sind eine singuläre Raumforderung, keine extrakraniellen Filiae, langes Intervall seit Primärdiagnose und ein positiver Hormonrezeptorstatus (LOE: III, klinischer Nutzen: ++ [39, 40]. Die Behandlung von ZNS-Metastasen umfasst Steroide (LOE: II, GR: A), bei Krämpfen den Einsatz von Phenytoin (LOE: II, GR: A), die bioptische Sicherung (in ca. 15% handelt es sich nicht um Mammakarzinometastasen) (LOE: IV, GR: B). Lokalisierte (einzelne/wenige) Metastasen sollten operativ entfernt werden (LOE: III, GR: C) [41]. Dissimierte Metastasen sollten nicht operiert werden (LOE: III, GR: E) [42]. Die Bestrahlung nach einer Operation oder als primäre Behandlungsmaßnahme kann stereotaktisch (LOE: IV, GR: B) erfolgen oder das gesamte Gehirn einbeziehen (LOE: II, GR: A) [40]. Der Einsatz einer Chemotherapie kann im Individualfall erwogen werden (LOE: III, GR: C) [43].

### Pleuraerguss

Bei 46% aller metastasierten Mammakarzinome kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einem Pleuraerguss. Andererseits sind ca. 30% aller Pleuraergüsse durch ein Mammakarzinom bedingt. Der Pleuraerguss ist als Zeichen der Generalisierung der Erkrankung anzusehen. Wenn es sich um die erste und alleinige Fernmetastase handelt, ist die Prognose besser als bei viszerale Metastasen. Diagnostiziert wird der Pleuraerguss aufgrund der Symptomatik (Husten, Dyspnoe, Schmerzen) und bildgebenden Untersuchungen (Röntgenthorax, Ultraschall, CT). Mittels Zytologie lassen sich in bis zu 81% maligne Zellen im Erguss nachweisen. Die Nachweisrate ist bei thorakoskopischer Biopsie noch höher.

Die lokale Therapie besteht in der Thorakoskopie und einer Talkum-Pleurodesis (LOE: III, GR: A) [44]. Sie zeigt die höchste Effektivität im Vergleich zu Antibiotika oder Zytostatika. Während der Thorakoskopie können Verklebungen gelöst und eine bessere Verteilung des Talkums erzielt werden. Die Indikationsstellung ist in Abhängigkeit von der Symptomatik, der Ergussmenge und dem zu erwartenden Ansprechen der systemischen Therapie zu stellen.

### Aszites

Bei Aszites, der zu ausgeprägten Symptomen führt, ist eine Entlastungspunktion notwendig (LOE: V, GR: A). Die lokale Applikation von Zytostatika (LOE: V, GR: C) hat keinen Vorteil gegenüber einer systemischen medikamentösen Therapie gezeigt.

### Perikarderguss

Beim Auftreten eines Perikardergusses handelt es sich um eine Notfallsituation. Eine Drainage mit Fensterung ist dringend notwendig (LOE: V, GR: B). Über die Möglichkeit einer ultraschallgesteuerten Punktion und gleichzeitiger Instillation von Mitomycin C wurde berichtet (LOE: V, GR: C) [45].

### Supportive Therapiemaßnahmen

#### G-CSF

G-CSF kann in der palliativen Behandlung von Mammakarzinopatientinnen zur Prävention einer erneuten febrilen Neutro-

penie unter Chemotherapie (LOE: IV, GR: B) eingesetzt werden bzw. zur Behandlung einer akuten febrilen Neutropenie (LOE: IV; GR: C) eine prophylaktische Gabe ab dem ersten Zyklus kann im Individualfall erwogen werden (LOE: IV, GR: C) [46].

### Amifostin

Die Verminderung zytotoxischer Nebenwirkungen einer Chemotherapie oder Radiotherapie kann im Einzelfall mit Amifostin erfolgen (LOE: III, GR: C) [47].

### Erythropoetin

Erythropoetin kommt bei soliden Tumoren zur Behandlung (LOE: I, GR: B) als auch zur Prävention (LOE: I, GR: B) einer tumor- oder therapieinduzierten Anämie zum Einsatz. Eine Verlängerung des Überlebens hat sich aus dieser Behandlung bisher nicht ergeben (LOE: IV, GR: C) [48].

### Komplementäre Therapie

Bei der komplementären Therapie sollte es sich um eine Ergänzung der konventionellen Medizin und einer Erweiterung des gedanklichen Rahmens der klassischen Medizin handeln. Für diätetische Maßnahmen in der palliativen Betreuung von Patientinnen mit Mammakarzinomen werden eine fettarme Diät (LOE: V, GR: C), die vermehrte Aufnahme von Obst und Gemüse (LOE: V, GR: C) sowie von Vollkorn (LOE: V, GR: C) diskutiert.

Die meisten komplementären, vor allem medikamentösen Ansätze sind in ihrer Wirksamkeit ungenügend belegt. Dies gilt für orthomolekulare Substanzen (Selen, Zink etc.) (LOE: V, GR: C), hochdosierte Vitamine (LOE: V, GR: E), proteolytische Enzyme (Papain, Trypsin, Chymotrypsin) (LOE: IV, GR: C), die Misteltherapie (LOE: III, GR: C) [49], Thymuspräparate und Milzpeptide (LOE: IV, GR: C) als auch für die Sauerstoff- und Ozontherapie (LOE: V, GR: E). Sowohl bei der Anwendung hochdosierter Vitamine als auch der Sauerstoff- und Ozontherapie sind aufgrund von Überdosierung toxische Nebenwirkungen zu befürchten, deshalb werden diese Therapien abgelehnt. In einer großen Kohortenstudie konnte für Gymnastik und Sport kein günstiger Effekt auf die Entstehung von Mammakarzinomen gefunden werden (LOE: III, GR: C). Der Effekt nach Primärerkrankung ist ungeklärt. (LOE: V, GR: C).

### Nachsorge

Unterstützung und Beratung im Rahmen der Nachsorge [50–53] können durch die Überprüfung der Primärtherapie (LOE: V, GR: A), der Behandlung von Therapienebenwirkungen (LOE: IV, GR: B) sowie der allgemeinen Beratung (Genetik, Hormonersatztherapie etc.) (LOE: IV, GR: B) positive Effekte haben. Durch die Entdeckung potenziell kurativer Erkrankungssituationen können eindeutige Vorteile für die Patientin resultieren. Dies gilt vor allem für die Entdeckung eines In-Brust-Rezidives (LOE: IV, GR: A), eines lokoregionären Rezidivs nach Mastektomie (LOE: IV, GR: C), der Entdeckung einer kontralateralen Mammakarzinomerkrankung (LOE: I, GR: B) sowie von Zweitkarzinomen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko (Kolonkarzinom, Endometriumkarzinom) (LOE: III, GR: B). Die Einleitung einer frühen palliativen Therapie hat jedoch nicht zu einer Senkung der Mortalität oder einer Verlängerung der Überlebenszeit geführt (LOE: III, GR: D). Wird die Nachsorge in Kooperation mit der primärbehandelten Klinik durchgeführt, stellt sie die einzige Möglichkeit einer onkologischen Qualitätssicherung dar (LOE: IV, GR: A). Die Durchfüh-

Tab. 8 Nachsorgeplan bei Frauen mit primärem Mammakarzinom [53]

klinische Nachsorge	Nachsorge					Früherkennung
	1	2	3	4	5	
Jahre nach Primärtherapie	1	2	3	4	5	>6
Anamnese, klinische Untersuchung, Information	alle 3 Monate			alle 6 Monate		alle 12 Monate
Selbstuntersuchung	monatlich					
apparative Diagnostik und Labor	nur bei klinischem Verdacht auf Rezidiv oder Fernmetastasen					
Mammographie	alle 6 (12) Monate		alle 12 Monate			
Brusterhaltung Mastektomie	alle 12 Monate					

rung von klinischen Studien sollte im Rahmen der Nachsorge unterstützt werden, da ihre Teilnahme mit einer Prognoseverbesserung einhergeht (LOE: III, GR: A) [54].

Optimal erscheinen jährliche Untersuchungsintervalle (LOE: IV, GR: B). Der Effekt kürzerer Visiten ist unklar (LOE: V, GR: C) Längere Intervalle (LOE: I, GR: E) führen zu schlechteren Ergebnissen. Die Nachsorge sollte an das Risiko adaptiert erfolgen, so wird z.B. eine intensivere lokoregionäre Kontrolle bei Frauen unter 35 Jahren sowie bei befallenen Resektionsrändern oder ausgeprägter EIC erwogen (LOE: V, GR: B). Im weiteren, längeren Verlauf geht die Nachsorge immer mehr in eine Vorsorge analog zur allgemeinen Bevölkerung über (LOE: III, GR: B). Eine Empfehlung zum Ablauf der Nachsorge gibt Tab. 8.

Inhalte der Nachsorge sollten sein:

- eine subtile Anamnese mit Aufdecken von Beschwerden (LOE: V, GR: A),
- eine klinische Untersuchung (LOE: IV, GR: A),
- eine Mammographie (LOE: I, GR: A),
- eine Mammasonographie (LOE: IV, GR: B),
- bei auffälligen Befunden eine Mamma-MRT (LOE: III, GR: B),
- eine Anleitung zur Selbstuntersuchung (LOE: IV, GR: B)

Nicht empfohlen werden routinemäßige Laboruntersuchungen inklusive Tumormarker (LOE: I, GR: E), bei Asymptomatik die Durchführung eines Röntgenthorax, einer Knochenszintigraphie und einer Oberbauchsonographie (LOE: I, GR: E). Unter einer Tamoxifenbehandlung führt bei asymptomatischen Patienten die Endometriumsonographie zu einer Vielzahl von unnötigen diagnostischen und operativen Eingriffen (LOE: V, GR: E). Nur beim Auftreten einer postmenopausen Blutung wird eine invasive Diagnostik mittels fraktionierte Küretage empfohlen (LOE: I, GR: A).

Eine psychosoziale Unterstützung im Rahmen der Nachsorge ist zu empfehlen. Sie führt zu einer Verbesserung der psychischen Situation und kann z.B. durch Selbsthilfegruppen (LOE: IV, GR: B) als auch durch Spezialisierte „breast care nurse“ (LOE: I, GR: A) erfolgen. Eine Verbesserung der Heilungschance wurde sowohl für eine unterstützende Intervention durch Spezialisten (LOE: I, GR: A) als auch durch Vertrauenspersonen (LOE: III, GR: B) aufgezeigt.

## Zu empfehlende Studien

Vorzuziehen sind multizentrische, randomisierte Phase-III-Studien mit adäquatem Endpunkt, hierbei ist die Remissionsrate als primäres Zielkriterium nicht aussagekräftig genug. Weiterhin zu empfehlen sind zulassungsrelevante Studien, Studien mit dem Ziel der Lebensqualitätsverbesserung. Ein Auswahlkriterium kann das Gütesiegel der DKG oder AGO darstellen.

Abzulehnen sind Studien mit ungenügender Patientenzahl und statistischer Stärke, nicht randomisierte Studien mit Substanzkombinationen, für die keine weitere Entwicklung, z.B. für die adjuvante Therapie, absehbar sind und Studien mit ungenügendem Qualitätsniveau (z.B. insuffiziente Fragestellung, fehlender Datenverifizierung durch externes Monitoring, fehlender statistischer Analyseplan).

Viel versprechende Therapieansätze betreffen derzeit die Entwicklung von Antiangiogenesefaktoren, Thyrosinkinase-Inhibitoren, Anti-EGF-R, nicht steroidalen Antirheumatika, dendritischen Zellen und Immunotoxine.

## Schlusswort

Die Bewertung der Aussagen nach dem „Level of Evidence“ und dem „Grade of Recommendation“ erfolgte nach dem Kenntnisstand der Mitglieder der Organkommission „Mamma“ im Januar 2002. Nur wenn auf entsprechende Literatur verwiesen werden konnte, liegen diesen Bewertungen systematische Reviews zugrunde.

Dennoch sind heute für viele relevante klinische Fragestellungen keine Daten mit ausreichender Qualität vorhanden. Hier besteht dringender Bedarf an qualitativ hochwertigen klinischen Studien.

Die Prognose von Patienten, die an adjuvanten Therapiestudien teilnehmen, ist signifikant besser als nicht in Studien behandelte Patienten. Deshalb soll heute der Zugang zu Studien für Patienten erleichtert werden (LOE: I, GR: A) [54]. Für Brustzentren ist die Teilnahme an Studien als Merkmal hoher Therapiequalität obligat.

## Appendix:

Teilnehmer an der Arbeitssitzung der Organkommission „Mamma“ in Assmannshausen im Januar 2002:

W. Audretsch, Düsseldorf<sup>1</sup>  
 J. U. Blohmer, Berlin<sup>3</sup>  
 M. Böhme, Magdeburg<sup>1</sup>  
 A. du Bois, Wiesbaden<sup>3</sup>  
 K. Brunnert, Osnabrück<sup>1,2</sup>  
 S. D. Costa, Frankfurt<sup>1,2</sup>  
 P. Dall, Düsseldorf<sup>1,2</sup>  
 I. J. Diel, Mannheim<sup>1,2</sup>  
 N. Fersis, Tübingen<sup>1,2</sup>  
 M. Friedrich, Homburg/Saar<sup>1,2</sup>  
 K. Friedrichs, Hamburg<sup>1,2</sup>  
 B. Gerber, Rostock<sup>1,2</sup>

U.-J. Göhring, Bonn<sup>1,2</sup>  
 V. Hanf, Ulm<sup>1,2</sup>  
 N. Harbeck, München<sup>1,2</sup>  
 G. Heinrich, Bad Sarrow<sup>1</sup>  
 J. Hilfrich, Hannover<sup>3</sup>  
 C. Jackisch, Münster<sup>1</sup>  
 H. Junkermann, Bremen<sup>1</sup>  
 M. Kaufmann, Frankfurt<sup>3</sup>  
 M. Kiechle, München<sup>1</sup>  
 V. Möbus, Frankfurt<sup>1</sup>  
 C. Nestle-Kremling, Düsseldorf<sup>3</sup>  
 U. Nitz, Düsseldorf<sup>1,2</sup>  
 C. Oberhoff, Essen<sup>1</sup>  
 A. Scharl, Amberg<sup>1,2</sup>  
 G. Schaller, Bochum<sup>1,2</sup>  
 R. Schmutzler, Bonn<sup>1,2</sup>  
 A. Schneeweiß, Heidelberg<sup>3</sup>  
 W. Simon, Stuttgart<sup>1,2</sup>  
 E. F. Solomayer, Tübingen<sup>1</sup>  
 C. Thomssen, Hamburg (stellv. Sprecher)<sup>1,2</sup>  
 M. Untch, München<sup>1,2</sup>  
 G. von Minckwitz, Frankfurt (Sprecher und Gesamtmanuskript)<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mitglieder der Organkommission „Mamma“

<sup>2</sup> Referenten einzelner Themen

<sup>3</sup> geladene Nichtmitglieder

## Literatur

- Desch CE, Benson AB 3rd, Smith TJ, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, Minsky BD, Petrelli NJ, Pfister DG, Somerfield MR. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1312 – 1321
- Temple LKF, Wang EEL, McLeod RS with the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Preventive Health Care, 1999 update: 3. Follow-up after breast cancer. *Can Med Assoc J* 1999; 161: 1001 – 1008
- Hayes DF, Bast RC, Desch CE, Fritsche H Jr, Kemeny NE, Jessup JM, Locker GY, Macdonald JS, Mennel RG, Norton L, Ravdin P, Taube S, Winn RJ. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1456 – 1466
- Kaufmann M, Henderson IC, Enghofer E. (Hrsg). Consensus Development in Cancer Therapy. 1. Therapeutic management of metastatic breast cancer. Walter de Gruyter, Berlin, New York 1989
- Anton HW, Junkermann H, Schlegel W, Müller A, Wannemacher M, von Fournier D. Recurrences, the surgical and radiological side effects and new developments in the breast-preserving treatment of breast carcinoma. *Strahlenther Onkol* 1992; 168: 141 – 153
- Recht A, Hayes DF, Eberlein TJ, Sadowsky NL. Local-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy. In: Diseases of the breast by JR Harris, ME Lippmann, M Morrow, S Hellman. Lippincott Raven Publishers, Philadelphia 1996
- Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M, van Tienhoven G, Andersen KW, Sylvester RJ, van Dongen JA Danish Breast Cancer Cooperative Group. Breast Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1688 – 1697
- Rosenman J, Churchill CA, Mauro MA, Parker LA, Newsome J. The role of computed tomography in the evaluation of post-mastectomy locally recurrent breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 57 – 62
- Dalberg K, Mattsson A, Sandelin K, Rutqvist LE. Outcome of treatment for ipsilateral breast tumor recurrence in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 49: 69 – 78

- <sup>10</sup> Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Hans D, Bres-sac C, Spitalier JM. Is breast conservation after local recurrence feasible? *Eur J Cancer* 1991; 27: 240–244
- <sup>11</sup> Borner M, Bacchi M, Goldhirsch A, Greiner R, Harder F, Castiglione M, Jungi WF, Thurlimann B, Cavalli F, Obrecht JP. First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. *Swiss Group for Clinical Cancer Research. J Clin Oncol* 1994; 12: 2071–2077
- <sup>12</sup> Kroll SS, Schusterman MA, Larson DL, Fender A. Long-term survival after chest-wall reconstruction with musculocutaneous flaps. *Plast Reconstr Surg* 1990; 86: 697
- <sup>13</sup> Aberzk WJ, Silver B, Henderson IC, Cady B, Harris JR. The use of radiotherapy for treatment of isolated locoregional recurrence of breast carcinoma after mastectomy. *Cancer* 1986; 58: 1214–1218
- <sup>14</sup> Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3748–3757
- <sup>15</sup> Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 343–353
- <sup>16</sup> Nabholz JM, Senn HJ, Bezwodna WR, Melnychuk D, Deschenes L, Douma J, Vandenberg TA, Rapoport B, Rosso R, Trillet-Lenoir V, Drbal J, Molino A, Nortier JW, Richez DJ, Nagykalnai T, Siedlecki P, Wilking N, Genot JY, Hupperets PS, Pannuti F, Skarlos D, Tomiak EM, Murawsky M, Alakl M, Aapro M et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1413–1424
- <sup>17</sup> Leonard R, Hardy J, van Tienhoven G, Houston S, Simmonds P, David M, Mansi J. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of 6% miltefosine solution, a topical chemotherapy in cutaneous metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4150–4159
- <sup>18</sup> International Collaborative Hyperthermia Group. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 731
- <sup>19</sup> Murakami M, Kuroda Y, Nishimura S, Sano A, Okamoto Y, Taniguchi T, Nakajima T, Kobashi Y, Matsusue S. Intraarterial infusion chemotherapy and radiotherapy with or without surgery for patients with locally advanced or recurrent breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2001; 24: 185–191
- <sup>20</sup> Kaufmann M, von Minckwitz G. Systemische Therapie metastasierter Mammakarzinome. *Deutsches Ärzteblatt* 1999; 96: A2509–A2512
- <sup>21</sup> Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3758–3767
- <sup>22</sup> von Minckwitz G, Kaufmann M, Möhrle D, Schmid H, Bastert G. Hormonelle Folgetherapien nach Goserelin (Zoladex®) beim metastasierten Mammakarzinom prämenopausaler Patientinnen. *Arch Gynecol Obst* 1991; 250: 258–260
- <sup>23</sup> Taylor CW, Green S, Dalton WS et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 994–999
- <sup>24</sup> Sledge GWJ, Hu P, Falkson G et al. Comparison of chemotherapy with chemohormonal therapy as first-line therapy for metastatic, hormone-sensitive breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 262–266
- <sup>25</sup> 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: 3439–3460
- <sup>26</sup> Chan S, Noel D, Pintér T, Friedrichs K, Van Belle S, Vorobiof D, Duarte R, Gil Gil M, Bodrogi I, Murray E, Yelle L, von Minckwitz G, Korec S, Simmonds P, Buzzi F, Mancha RG, Richardson G, Walpole E, Villa E, Murawsky M, Alakl M, Riva A, Crown J on behalf of the entire 303 study group. Prospective Randomized Trial of Docetaxel versus Doxorubicin in Patients with Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2341–2354
- <sup>27</sup> Heidemann E, Stoeger H, Souchon R, Hirschmann WD, Bodenstein H, Oberhoff C, Fischer J, Schulze M, Clemens M, Andreesen R, Mahlke M, König M, Scharl A, Gruener A, Kaufmann M Interdisciplinary Breast Cancer Working Group of the German Cancer Society. Balance of Time to Progression, Quality of Life, and Overall Survival: More Gain from Treatment in Single Agent Treatment with Mitoxantrone (N) than with the Combination of Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamide (Fec). Results of a Multicenter Randomized trial. *Proc ASCO* 2000 Abstr. 284
- <sup>28</sup> Feher O, Vadovka 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). Jk3. EBCC, Barcelona 2002
- <sup>29</sup> 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: 397–402
- <sup>30</sup> Stadtmauer EA, O'Neill A, Goldstein LJ et al. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 1069–1076
- <sup>31</sup> Schaller G, Evers K, Papadopoulos S, Ebert A, Buhler H. Current use of HER2 tests. *Ann Oncol* 2001; 12: 97–100
- <sup>32</sup> Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783–792
- <sup>33</sup> Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, Baughman S, Benz CC, Dantis L, Sklarin NT, Seidman AD, Hudis CA, Moore J, Rosen PP, Twaddell T, Henderson IC, Norton L. Phase II study of weekly intravenous trastuzumab (Herceptin) in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1999; 26 (Suppl 12): 78–83
- <sup>34</sup> Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, Murphy M, Stewart SJ, Keefe D. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1215–1221
- <sup>35</sup> Diel IJ, Solomayer EF, Bastert G. Treatment of metastatic bone disease in breast cancer: bisphosphonates. *Clin Breast Cancer* 2000; 1: 43–51
- <sup>36</sup> Bathe O, Kalklamanos IG, Moffat FL, Boggs J, Franceschi D, Livingstone AS. Metasectomy as a cytoreductive strategy for treatment of isolated pulmonary and hepatic metastases from breast cancer. *Surgical Oncology* 1999; 8: 35–42
- <sup>37</sup> Vogl TJ, Müller PK, Mack MG, Straub R, Engelmann K, Neuhaus P. Review Article: Liver Metastases: interventional therapeutic techniques and results, state of the art. *Eur Radiol* 1999; 9: 675–684
- <sup>38</sup> Hall WA, Djalilian HR, Nussbaum ES, Cho KH. Long-term survival with metastatic cancer to the brain. *Med Oncol* 2000; 17: 279–286
- <sup>39</sup> Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 795–803
- <sup>40</sup> Simonova G, Liscak R, Novotny J Jr, Novotny J. Solitary brain metastases treated with the Leksell gamma knife: prognostic factor for patients. *Radiat Oncol* 2000; 57: 207–213
- <sup>41</sup> Wronski M, Arbit E, McCormick B, Wronski M. Surgical treatment of 70 patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 1746–1754
- <sup>42</sup> Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lambooy N, Metsaars JA, Wattendorf AR. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 711–717
- <sup>43</sup> Oberhoff C, Kieback DG, Würstlein R, Deertz H, Sehouli JH, van Soest C, Hilfrich J, Mesroglu M, von Minckwitz G, Staab HJ, Schindler AE. Topotecan chemotherapy in patients with breast cancer and brain metastasis: Results of a pilot study. *Onkologie* 2001; 24: 256–260
- <sup>44</sup> 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: 302–305, discussion 305–306
- <sup>45</sup> Martinoni A, Cipolla CM, Civelli M, Cardinale D, Lamantia G, Colleoni M, DeBraud F, Susini G, Martinelli G, Goldhirsch A, Fiorentini C. Intrapericardial treatment of neoplastic pericardial effusions. *Herz* 2000; 25: 787–793
- <sup>46</sup> Link H, Hess CF, Albers P, Schmoll HJ, Reimers HJ, von Minckwitz G, Nowrousian MR, Welte K. Rationale Therapie mit den hämatopoetischen Wachstumsfaktoren G-CSF und GM-CSF. *Onkologie* 2001; 7: 1329–1341

- <sup>47</sup> Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C, Meropol NJ, Cohen GI, Broder G, Gradishar WJ, Green DM, Langdon RJ Jr, Mitchell RB, Negrin R, Sztrowski TP, Thigpen JT, Von Hoff D, Wasserman TH, Winer EP, Pfister DG. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3333–3355
- <sup>48</sup> Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1616–1634
- <sup>49</sup> Steuer-Vogt MK, Bonkowsky V, Ambrosch P, Scholz M, Neiss A, Strutz J, Hennig M, Lenarz T, Arnold W. The effect of an adjuvant mistletoe treatment programme in resected head and neck cancer patients: a randomized controlled clinical trial. *Eur J Cancer* 2001; 37: 23–31
- <sup>50</sup> The Steering Committee on Clinical Practical Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Follow-up after treatment for breast cancer. *Can Med Assoc J* 1998; 158 (Suppl 3): S65–S70
- <sup>51</sup> Sauer HJ et al. Nachsorge. In: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge: Mammakarzinom. Tumorzentrum München 1998
- <sup>52</sup> ASCO A. Recommended Breast Cancer Surveillance Guidelines. Adopted on February 20, 1997 by the American Society for Clinical Oncology (ASCO). *J Clin Oncol* 1997; 15: 2149–2156
- <sup>53</sup> Hellriegel KP, Schulz HD. Nachsorge bei Mammakarzinom-Patientinnen. Empfehlungen einer Konsensus-Tagung, Berlin 23.–24. 02. 1995. *Onkologe* 1995; 1: 405–412
- <sup>54</sup> Gnant M on behalf of the Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG). Impact of Participation in Randomized Clinical Trials on Survival of Women with Early-Stage Breast Cancer – An Analysis of 7985 Patients. *Proc ASCO* 2000 Abstr 287