

ISTO = Informationszentrum für Standards in der Onkologie

AWMF-Register Nr. 032/045

Entwicklungsstufe 3 + IDA

**Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der beteiligten
medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften,
Berufsverbände und weiterer Organisationen *)**

Methodenreport

Zur Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau“

Version: Juni 2004

*)

Mitherausgebende Organisationen

Arbeitsgemeinschaften der DKG:

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)
Arbeitsgemeinschaft Rehabilitation, Nachsorge und Sozialmedizin (ARNS)
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)
Arbeitskreis Supportivmaßnahmen in der Onkologie (ASO)
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAO)
Arbeitsgemeinschaft für Psychosoziale Onkologie (PSO)
Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)

Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
Deutsche Gesellschaft für Senologie
Deutsche Gesellschaft für Pathologie
Deutsche Röntgengesellschaft
Verein der Deutschen Plastischen Chirurgen
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS)

Berufsverbände

Berufsverband der Frauenärztre
Berufsverband der Pathologen

Weitere Institutionen:

Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)
Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs
Zentralverband der Physiotherapeuten/Krankengymnasten (ZVK)
Aktion: Bewusstsein für Brustkrebs

Herausgegeben von:

**Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Informationszentrum für Standards
in der Onkologie (ISTO)
Steinlestr. 6
60596 Frankfurt/M.**

Autoren: Heilmann V, Kopp I, Lorenz W, Koller M, Schmitt-Reißer B, Kreienberg R

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

Inhaltsverzeichnis

I.	Einführung	3
II.	Vorbereitung	4
III.	Mitglieder der Leitliniengruppe	4
IV.	Zeitlicher Ablauf der Leitlinienentwicklung	5
V.	Auswahlkriterien und Werturteile für die Benennung der wissenschaftlichen Belege	6
VI.	Implementierungsstrategie	13
VII.	Evaluation: Qualitätsindikatoren der BQS	13
VIII.	Finanzierung der Leitlinie	14
IX.	Aktualisierungsverfahren	14
	Anhang 1 (Bewertungsbogen für RCTs nach Liberati)	17
	Anhang 2 (Bewertungsbogen für Übersichtsarbeiten und Metaanalysen nach SIGN)	19
	Anhang 3 (Studienbogen)	21

I. Einführung

Das Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO) der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) erstellt und aktualisiert seit 1996 Leitlinien zu Diagnostik, Therapie, Nachsorge, Rehabilitation und Palliation onkologischer Erkrankungen. Bisher sind über 50 Leitlinien entwickelt worden, deren letzte Aktualisierung anlässlich des Krebskongresses 2004 vorgestellt wurde [1]. Diese Leitlinien sind nach dem 3-Stufenkonzept der AWMF größtenteils als Stufe 1-Leitlinien zu klassifizieren (Tabelle 1) [2].

Tab.1: Drei-Stufen-Konzept der Leitlinienentwicklung der AWMF

Stufe 1:	Expertengruppe repräsentativ zusammengesetzt, erarbeitet im informellen Konsens eine Leitlinie, die vom Vorstand der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft verabschiedet wird.
Stufe 2:	Formale Konsensusfindung Diskussion der Literatur für die Feststellungen und Empfehlungen, Verabschiedung in einem interdisziplinären, formalen Konsensusverfahren (nominaler Gruppenprozess, Delphimethode, Konsensuskonferenz)
Stufe 3:	Leitlinie mit allen Elementen systematischer Entwicklung Formale Konsensusfindung, systematische Recherche und Bewertung der Literatur sowie Klassifizierung von Studien und Empfehlungen nach den Kriterien der Evidenz-basierten Medizin, Klinische Algorithmen, Outcome-Analyse, Entscheidungsanalyse

Leitlinien als systematisch entwickelte Entscheidungshilfen für Ärzte und Patienten sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements in der Medizin und werden auch von der Gesundheitspolitik gefordert (§§137e-g SGBV). Die kontinuierliche Verbesserung der methodischen Qualität von Leitlinien ist daher ein wichtiges Ziel.

Aufgrund der klinischen Bedeutung des Versorgungsaspekts (häufigste Krebserkrankung der Frau in Deutschland [3]) beschloss die Kommission Qualitätssicherung der Deutschen Krebsgesellschaft, auf einen im Vorfeld erstellten ersten Entwurf (Stufe 1) aufbauend, eine Leitlinie zu erstellen, die den methodischen Anforderungen der Entwicklungsstufe 3 entspricht.

Die Koordination der Leitlinienentwicklung wurde Prof. Kreienberg (Ulm) übertragen. Diese umfasste Projektplanung, Einberufung der Leitlinienarbeitsgruppen, Mitarbeit in Leitlinienarbeitsgruppen, Zusammenführung der Ergebnisse sowie Entwurf und Überarbeitung der Leitlinienmanuskripte. Das Projektmanagement wurde vom ISTO übernommen. Dies beinhaltete administrative Aufgaben und Protokollführung, Literaturrecherche und Archivierung.

Das methodische Vorgehen erfolgte in Anlehnung an das Leitlinienmanual von AWMF und ÄZQ [2], die Empfehlungen des Europarats [4] für die Erstellung und die Anforderungen des AGREE-Instruments an die methodische Qualität von Leitlinien [5] und wurde in einer „Anleitung zur Erstellung von S3-Leitlinien“ festgehalten.

II. Vorbereitung

In einer Sitzung vom 18.10.2001 hatte eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe der Deutschen Krebsgesellschaft zum Mammakarzinom die Entwicklung einer S 3-Leitlinie zum Mammakarzinom beschlossen. Grundlage dieser Entwicklung sollten die Kernaussagen der S 1-Leitlinie sein, die in der o.g. Sitzung überarbeitet wurden.

III. Mitglieder der Leitliniengruppe

Leitliniensteuergruppe:

Leitlinienkoordination: Prof. Dr. R. Kreienberg, Dr. V. Heilmann
 Projektmanagement: ISTO/DKG: Dr. B. Schmitt-Reißer, M. Abu Hani, D. Schulenberg
 Methodische Begleitung: Prof. Dr. W. Lorenz, PD Dr. M. Koller, Dr. I. Kopp, Dr. G. Antes
 Expertengruppe: Prof. Dr. Budach, Prof. Dr. Dunst, PD Dr. Lück, Prof. Dr. von Minckwitz, PD Dr. Sauerbrei, Dr. Sauerland, PD Dr. Souchon, Prof. Dr. Thomssen, Prof. Dr. Untch.

Leitliniengruppe (Teilnehmer am Konsensusverfahren)

Organisation	Vertreter
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und / oder Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)	Prof. Dr. R. Kreienberg Prof. Dr. G. Bastert Prof. Dr. D. Berg PD Dr. H-J. Lück Prof. Dr. C. Thomssen PD Dr. M. Untch PD Dr. G. v. Minckwitz
Berufsverband der Frauenärzte	Prof. Dr. K. Neis
Deutsche Gesellschaft für Senologie	Prof. Dr. I. Schreer Prof. Dr. K-D. Schulz
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)	Prof. Dr. K. Possinger
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAO)	Prof. Dr. P. Hermanek Prof. Dr. P.M Schlag Prof. Dr. M. Schönfelder
Verein der Deutschen Plastischen Chirurgen	Prof. Dr. R. Olbrisch
Deutsche Röntgengesellschaft und / oder Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	Prof. Dr. J. Dunst Prof. Dr. S. Heywang-Köbrunner PD Dr. R. Souchon
Deutsche Gesellschaft für Pathologie	Prof. Dr. W. Böcker Dr. T. Decker (i.V. für Prof. Böcker)
Berufsverband Deutscher Pathologen	Dr. A. Lebeau
Arbeitsgemeinschaft für Rehabilitation, Nachsorge und Sozialmedizin (ARNS)	Prof. Dr. H. Delbrück
Arbeitskreis Supportive Maßnahmen in der Onkologie	Prof. Dr. A. du Bois
Arbeitsgemeinschaft für Psychosoziale Onkologie	Prof. Dr. J. Weis
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)	R. Bodenmüller-Kroll
Allgemeinmedizin, Feldstudie	Dr. B. Ernst
Zentralverband der Physiotherapeuten/Krankengymnasten (ZVK)	U. Henscher
Bundesverband: Frauenselbsthilfe nach Krebs	H. Schulte
Aktion: Bewusstsein für Brustkrebs	Dr. D. Alt
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)	Prof. Dr. M. Wannenmacher
GMDS	PD Dr. W. Sauerbrei
Klinische Epidemiologie	Dr. S. Sauerland
Deutsches Cochrane Zentrum	Dr. M. Lelgemann
Moderation AWMF	PD Dr. M. Koller Dr. I. Kopp Prof. Dr. W. Lorenz

Das Mandat für die Vertretung der mitherausgebenden wissenschaftlichen medizinischen Organisationen und Fachgesellschaften sowie der nicht-wissenschaftlichen Organisationen in der Leitliniengruppe wurde von den jeweiligen Vorständen eingeholt.

IV. Zeitlicher Ablauf der Leitlinienentwicklung

2001	Beschluss zur Entwicklung einer S3-Leitlinie zum Mammakarzinom der Frau durch interdisziplinäre Expertengruppe der DKG auf der Basis des Entwurfs einer S1-Leitlinie, Bildung der Leitliniensteuergruppe
2002	Bildung der Leitliniengruppe (mitherausgebende Organisationen)
2002	Erste Konsensusfindung über den Rahmen der Leitlinie und zur Identifikation der Thesen, die systematische Recherche und Bewertung der Evidenz erfordern.
24.01.02	Nominaler Gruppenprozess: Lokoregionäre Primärerkrankung (58 Thesen)
21.02.02	Nominaler Gruppenprozess: Rezidiertes/fernmetastasiertes Mammakarzinom (45 Thesen)
02.07.02	Nominaler Gruppenprozess: Patientenaufklärung, Supportive / Palliative Maßnahmen, Rehabilitation und Psychosoziale Maßnahmen (33 Thesen)
2003	Pilotprojekt mit dem Deutschen Cochrane Zentrum: systematische Recherche und Bewertung der Literatur für 5 Thesen, Erstellung von Evidenztabelle.
2003	Leitlinienvergleich Tabellarische Gegenüberstellung der als Ergebnis der ersten Konsensusfindung verabschiedeten 136 Thesen mit den Inhalten internationaler evidenzbasierter Leitlinien und der ihnen zugrundeliegenden Literatur
	Diskussion der Ergebnisse des Leitlinienvergleichs in der Leitliniensteuergruppe, Beurteilung der zugrundeliegenden Studien und ihrer Ergebnisse im Hinblick auf methodische Qualität, klinische Relevanz und Anwendbarkeit auf das Deutsche Gesundheitssystem, Abwägung von Kosten, Nutzen und Risiken (Outcome-Analyse).
	Systematische Recherche und Bewertung der Literatur für 5 weitere Thesen, für die keine ausreichenden oder widersprüchliche Literaturbelege im Leitlinienvergleich identifiziert werden konnten
2004	Überarbeitung des Fließtextes des ersten Leitlinienentwurfs (S1)
	Sitzung des Steuergremiums mit Vergabe von Evidenzleveln und Empfehlungsgraden für die gemäss der Evidenzbewertung modifizierten Kernthesen (136 Thesen)
17.02.04	Abschliessendes Konsensusverfahren der Leitliniengruppe über den Inhalt der Leitlinie und endgültige Abstimmung der Empfehlungsgrade (Nominaler Gruppenprozess).
	Finale Formulierung: Langversion, Methodenreport, Kurzversion (Statements und Literatur), Patientenversion (in Vorbereitung)
	Publikation

V. Auswahlkriterien und Werturteile für die Benennung der wissenschaftlichen Belege

Konsensusverfahren

Als Ausgangspunkt für eine Literaturrecherche erfolgte eine inhaltliche Rahmenbildung der Leitlinie und die Identifikation von Schlüsselaussagen durch interdisziplinäre Konsensusprozesse.

Konsens ist aber auch notwendig, um bei geringer vorhandener Evidenz Entscheidungen zu begründen, eine Abwägung alternativer Optionen und Ergebnisse vorzunehmen, Akzeptanz für eine Leitlinie zu erzeugen und die Implementierung der Leitlinie zu unterstützen. Daher erfolgte ein abschließendes Konsensusverfahren der gesamten Leitliniengruppe nach Recherche und Bewertung der Literatur. Um Transparenz zu erzeugen und Verzerrungen der verabschiedeten Feststellungen infolge gruppenspezifischer Prozesse, aber auch Status- oder Persönlichkeitsvariablen der Teilnehmer sowie deren politische und wirtschaftliche Interessen zu vermeiden, wurde eine formale Methodik angewandt (Nominaler Gruppenprozess) [6, 7] unter Leitung unabhängiger Moderatoren.

Bewertung der Literatur:

Als Evidenz- und Empfehlungsgradschema wurde die Einteilung des Centre for Evidence-based Medicine aus Oxford (Mai 2001) [15] gewählt.

Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001)

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with <u>homogeneity*</u>) of RCTs	SR (with <u>homogeneity*</u>) of inception cohort studies; <u>CDR†</u> validated in different populations	SR (with <u>homogeneity*</u>) of Level 1 diagnostic studies; <u>CDR†</u> with 1b studies from different clinical centres	SR (with <u>homogeneity*</u>) of prospective cohort studies	SR (with <u>homogeneity*</u>) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow <u>Confidence Interval‡</u>)	Individual inception cohort study with $\geq 80\%$ follow-up; <u>CDR†</u> validated in a single population	Validating** cohort study with <u>good†††</u> reference standards; or <u>CDR†</u> tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up****	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none§	All or none	Absolute SpPins	All or none case-	Absolute

		case-series	and SnNouts††	series	better-value or worse-value analyses ††††
2a	SR (with <u>homogeneity*</u>) of cohort studies	SR (with <u>homogeneity*</u>) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with <u>homogeneity*</u>) of Level >2 diagnostic studies	SR (with <u>homogeneity*</u>) of 2b and better studies	SR (with <u>homogeneity*</u>) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of <u>CDR†</u> or validated on split-sample§§§ only	Exploratory** cohort study with <u>good†††</u> reference standards; <u>CDR†</u> after derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with <u>homogeneity*</u>) of case-control studies		SR (with <u>homogeneity*</u>) of 3b and better studies	SR (with <u>homogeneity*</u>) of 3b and better studies	SR (with <u>homogeneity*</u>) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and <u>poor quality cohort and case-</u>	Case-series (and <u>poor quality</u>	Case-control study, poor or non-independent	Case-series or superseded reference	Analysis with no sensitivity analysis

	<u>control studies</u> §§)	<u>prognostic cohort studies</u> ***)	reference standard	standards	
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998.

Notes

Users can add a minus-sign "-" to denote the level of that fails to provide a conclusive answer because of:

- EITHER a single result with a wide Confidence Interval (such that, for example, an ARR in an RCT is not statistically significant but whose confidence intervals fail to exclude clinically important benefit or harm)
- OR a Systematic Review with troublesome (and statistically significant) heterogeneity.
- Such evidence is inconclusive, and therefore can only generate Grade D recommendations.

*	By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a "-" at the end of their designated level.
†	Clinical Decision Rule. (These are algorithms or scoring systems which lead to a prognostic estimation or a diagnostic category.)
‡	See note #2 for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals.
§	Met when <u>all</u> patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but <u>none</u> now die on it.
§§	By poor quality <u>cohort</u> study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and non-exposed individuals and/or failed to identify or appropriately control known confounders and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality <u>case-control</u> study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded). objective way in

	both cases and controls and/or failed to identify or appropriately control known confounders.
§§§	Split-sample validation is achieved by collecting all the information in a single tranche, then artificially dividing this into "derivation" and "validation" samples.
††	An "Absolute SpPin" is a diagnostic finding whose <u>S</u> pecificity is so high that a <u>P</u> ositive result rules- <u>in</u> the diagnosis. An "Absolute SnNout" is a diagnostic finding whose <u>S</u> ensitivity is so high that a <u>N</u> egative result rules- <u>out</u> the diagnosis.
‡‡	Good, better, bad and worse refer to the comparisons between treatments in terms of their clinical risks and benefits.
†††	<u>Good</u> reference standards are independent of the test, and applied blindly or objectively to applied to all patients. <u>Poor</u> reference standards are haphazardly applied, but still independent of the test. Use of a non-independent reference standard (where the 'test' is included in the 'reference', or where the 'testing' affects the 'reference') implies a level 4 study.
††††	Better-value treatments are clearly as good but cheaper, or better at the same or reduced cost. Worse-value treatments are as good and more expensive, or worse and the equally or more expensive.
**	Validating studies test the quality of a specific diagnostic test, based on prior evidence. An exploratory study collects information and trawls the data (e.g. using a regression analysis) to find which factors are 'significant'.
***	By poor quality prognostic cohort study we mean one in which sampling was biased in favour of patients who already had the target outcome, or the measurement of outcomes was accomplished in <80% of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, non-objective way, or there was no correction for confounding factors.
****	Good follow-up in a differential diagnosis study is >80%, with adequate time for alternative diagnoses to emerge (eg 1-6 months acute, 1 - 5 years chronic)

Grades of Recommendation

A	consistent level 1 studies
B	consistent level 2 or 3 studies <i>or</i> extrapolations from level 1 studies
C	level 4 studies <i>or</i> extrapolations from level 2 or 3 studies
D	level 5 evidence <i>or</i> troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

"Extrapolations" are where data is used in a situation which has potentially clinically important differences than the original study situation.

References

1. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination: The periodic health examination. CMAJ 1979;121:1193-1254.
2. Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on use of antithrombotic agents. Chest 1986 Feb; 89 (2 suppl.):2S-3S.
3. Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, Sackett DL, Goldberg RJ. Clinical recommendations using levels of evidence for antithrombotic agents. Chest 1995 Oct; 108(4 Suppl):227S-230S.
4. Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ. Evidence-Based Cardiology. London: BMJ Publishing Group, 1998.

Literaturrecherche und Bewertung der einzelnen Studien: Pilotprojekt

Die systematische Recherche und Bewertung der Literatur wurde für 5 Kernthesen im Rahmen eines Pilotprojektes in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Cochrane Zentrum unter der Leitung von Dr. G. Antes durchgeführt. Dabei wurde jede Studie jeweils von einem Kliniker und einem Methodiker unabhängig voneinander bewertet. Für randomisierte kontrollierte Studien wurde ein Bewertungsbogen auf der Grundlage eines von A. Liberati und T. Chalmers entwickelten Scoresystems verwendet (s. Anhang 1) [14]. Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen werden anhand der SIGN Checkliste (s. Anhang 2) bewertet [8]. Zusätzlich wurde durch den „Methodiker“ die Studie auf einem zweiten Bogen (s. Anhang 3) kurz skizziert und anhand dessen Evidenztabelle erstellt.

Auf der Grundlage dieses Pilotprojektes wurde das methodische Vorgehen geprüft und ein prioritätenorientiertes Vorgehen für die weitere Literaturbewertung in 2 Schritten beschlossen:

1. Um die Qualität der im Rahmen der ersten Konsensusfindung generierten 136 Thesen zu überprüfen, wurde ein Konzept zu ihrer gegenüberstellenden Darstellung mit den Aussagen nationaler und internationaler Leitlinien und der ihnen zugrunde liegenden Literatur entwickelt.
2. Für Thesen, die anhand der internationalen Leitlinien keine ausreichenden Literaturbelege identifiziert werden konnten oder zu welchen widersprüchliche Evidenzlevel oder Empfehlungsgrade vorlagen, wurden weitere Literaturrecherchen durchgeführt.

Leitlinienvergleich

Identifizierte Leitlinien

a: National Breast Cancer Centre. 2003. The clinical management of ductal carcinoma in situ, lobular carcinoma in situ and atypical hyperplasia of the breast, first edition. National Breast Cancer Centre, Camperdown, NSW.

b: National Breast Cancer Centre. 2001. Clinical practice guidelines for the management of early breast cancer: second edition. National Breast Cancer Centre, Camperdown, NSW.

c: National Breast Cancer Centre. 2003. The clinical practice guidelines for the management of advanced breast cancer, first edition. National Breast Cancer Centre, Camperdown, NSW.

- d: The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer, 1. The palpable breast lump: information and recommendations to assist decision-making when a breast lump is detected Can Med Assocj, Feb.10, 1998; 158 (3 Suppl)
- e: The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer, 2. Investigation of lesions detected by mammography Can Med Assocj, Feb.10, 1998; 158 (3 Suppl)
- f: The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer, 5. Management of ductal carcinoma in situ (DCIS) (2001 update)
- g: Cantin J., Scarth H., Levine M., Hugi M., for the Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer, 13. Sentinel lymph node biopsy CMAJ 2001; 165(2): 166-73.
- h: The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer, 9. Follow-up after treatment for breast cancer Can Med Assocj, Feb.10, 1998; 158 (3 Suppl)
- i: The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer, 10. The management of chronic pain in patients with breast cancer (2001) update Investigation of lesions detected by mammography.
- k: The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer, 3. Mastectomy or lumpectomy? The choice of operation for clinical stages I and II breast cancer (2002 update)
- l: The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer, 8. Adjuvant systemic therapy for women with node-positive breast cancer (2001 update)
- m: The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer, 4. Axillary dissection
- n: The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer, Chemoprevention of breast cancer.
- o: The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer, 14. The role of hormone replacement therapy in women with a previous diagnosis of breast cancer CMAJ, Apr. 16, 2002; 166 (8)
- p: The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer, 6. Breast radiotherapy after breast-conserving surgery (2003 update)
- q: The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer, 7. Adjuvant systemic therapy for women with node-negative breast cancer (2001 update)
- r: The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer, 11. Lymphedema CMAJ. Jan.23, 2001; 164 (2)
- s: Leitlinie zur Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome Version 2003 Organkommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) in Zusammenarbeit mit der ARO.
- t: Health Care Guideline: Breast Cancer Treatment. Institute for Clinical Systems Improvement
- u: NCCN, Practice guidelines in Oncology – v.3.2003 Breast Cancer
- v: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of Breast Cancer in Women..Edinburgh: SIGN Publication No 29 1998

Bearbeitung der Leitlinien, Vergleich der Evidenzbewertung

Es wurden aus allen oben genannten Leitlinien diejenigen Empfehlungen, welche mit Evidenzlevel oder mit einem Empfehlungsgrad bewertet waren, in eine Datenbank übertragen. Der Vergleich erfolgte in 4 Schritten:

- a) Vergleich der Statements der einzelnen Leitlinien (Inhalt und Formulierung).
- b) Gegenüberstellung der Evidenzlevel und Empfehlungsgrade
- c) Gegenüberstellung der für die Vergabe des Evidenzniveaus ausgewählten Literatur und Vergleich des Level of Evidence.
- d) Transformation der in den Leitlinien angewandten Graduierungsschemata für Evidenzlevel und Empfehlungsgrade auf das Oxford-Schema

Bei Übereinstimmung von Kernaussagen oder Empfehlungen der internationalen Leitlinien mit den Thesen der Leitliniengruppe wurde die hierzu zitierte Literatur vollständig übernommen. Für Thesen, die anhand der internationalen Leitlinien keine ausreichenden Literaturbelege identifiziert werden konnten oder zu welchen widersprüchliche Evidenzlevel oder Empfehlungsgrade vorlagen, wurden Literaturrecherchen durchgeführt.

Abschliessende Literaturrecherche und Bewertung

Für 5 Thesen wurden keine ausreichenden Literaturbelege anhand des Leitlinienvergleichs identifiziert. Hierfür wurde analog dem Vorgehen im Pilotprojekt eine systematische Recherche und Bewertung der Literatur vorgenommen. In folgenden Datenbanken wurde systematisch recherchiert (BIOSIS Previews, EMBR: Evidence Based Medicine Reviews und Medline plus PreMedline). Zugang zu diesen Datenbanken über OvidWeb. Die Themen zu denen recherchiert wurde: adjuvante Chemotherapie (CMF vs. Anthrazykline), operative Therapie von osseären Metastasen, Nachsorge, plastische Chirurgie, und Strahlentherapie nach Mastektomie.

Suchstrategien und Literatúrauswahl:

- adjuvante Chemotherapie (CMF vs. Anthrazykline): breast cancer, adjuvant chemotherapy, anthracycline, Verknüpfung mit „and“ (174 Literaturstellen, davon 23 neue Literaturstellen)
- operative Therapie von osseären Metastasen: management, bone metastases, treatment, surgery (36 Literaturstellen, davon 9 neue Literaturstellen)
- Nachsorge: follow up, breast cancer, management; Verknüpfung mit „and“ (146 Literaturstellen, davon 11 neue Literaturstellen)
- plastische Chirurgie: breast cancer, plastic surgery; Verknüpfung mit „and“ (47 Literaturstellen, davon 12 neue Literaturstellen)
- Strahlentherapie nach Mastektomie: breast cancer, radiation, mastectomy (881 Literaturstellen, davon 22 neue Literaturstellen)

Engültige Beurteilung der Evidenzlevel und Empfehlungsgrade

Als Evidenz- und Empfehlungsgradschema wurde die Einteilung des Centre for Evidence-based Medicine aus Oxford (Version: Mai 2001) gewählt (s.o).

Anhand der Vergleiche mit den nationalen / internationalen Leitlinien und der aktuellen Literaturrecherche erfolgte die Vergabe der Empfehlungsgrade durch das Steuerungsgremium im informellen Konsens. Diese Empfehlungsgradvergabe wurde im abschließenden Konsensusverfahren (Nominaler Gruppenprozess) mit der gesamten Leitliniengruppe abgestimmt.

In der Leitlinie sind Beurteilungen, die auf dem Leitlinienvergleich beruhen, in Fettdruck hervorgehoben, Beurteilungen, für die eine systematische Recherche der Primärliteratur beruhen (Pilotprojekt und abschliessende Recherche) wurden mit DKG-R bezeichnet.

VI. Implementierungsstrategie

Die Implementierung von Leitlinien impliziert Veränderung von Strukturen, Einstellungen und Verhalten. Die Einführung von Leitlinien in die Praxis sollte nach heutigem Erkenntnisstand einen multimodalen Ansatz verfolgen [16].

Zur Einführung der Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms“ in Deutschland wurden folgende Verfahren von der Leitliniengruppe selbst unterstützt und veranlasst:

- Disseminierung
kostenfreier Zugang über das Internet (<http://awmf-online.de>, <http://www.krebsgesellschaft.de>), Drucklegung als Leitlinie der DKG, Publikation einer Kurzversion in medizinischen Fachzeitschriften, Publikation einer Patientenversion in Organen der Selbsthilfevereinigungen, Broschüren zu speziellen Themenbereichen Erinnerungshilfen
- Freigabe und Förderung der Nutzung der Leitlinie über krankenhauserne Informationssysteme
- Entwicklung klinischer Meßgrößen zur Beurteilung der Effektivität der Leitlinie mit Anwendbarkeit im Bereich des klinikinternen Qualitätsmanagements und zum externen Qualitätsvergleich
- Öffentlichkeitsarbeit: Pressemitteilungen
- Kontinuierliche Fortbildung
Vorträge und interaktive Edukation im persönlichen Umfeld.

Die Implementierung der Leitlinie wesentlich befördern könnten Maßnahmen, die im Anwendungsbereich selbst zum Tragen kommen (Identifikation eventueller struktureller oder organisatorischer Barrieren für die Anwendung der Leitlinie vor Ort und Ausarbeitung problemorientierter Behandlungspfade auf der Basis der Leitlinienempfehlungen [6], Aufbau interdisziplinärer, schnittstellenübergreifender Qualitätszirkel [17].

VII. Evaluation: Qualitätsindikatoren der BQS

Um die Qualität der Versorgung und die Effektivität der Leitlinie im Hinblick auf ihre Verbesserung überprüfen zu können, wurden in die Leitlinie die Qualitätsindikatoren der BQS (EG Mammachirurgie) aufgenommen [18]. Diese Qualitätsindikatoren decken sowohl allgemeine als auch spezielle Sachverhalte ab. Weiterhin soll festgelegt werden, welche Daten als Dokumentationsgrundlage dienen und daher bei jedem Tumor erfasst werden müssen.

VIII. Finanzierung der Leitlinie

Die Deutsche Krebsgesellschaft hat für die S-3-Leitlinie-Mammakarzinom keine finanziellen oder andere Unterstützung von kommerziellen Interessengruppen erhalten. Hinweise auf mögliche Verpflichtungen, Interessenkonflikte oder Einflussnahmen von Dritten sind nicht bekannt.

Die Kosten setzten sich zusammen aus Personalkosten, Kosten für Literaturbeschaffung, im Rahmen der Planungstreffen und Konsensusverfahren angefallene Reiskosten sowie Aufwandsentschädigungen für den Einsatz externer Experten zur methodischen Unterstützung, Kosten für Büromaterial etc.. Den Autoren und Teilnehmern der Konsensusverfahren ist zu danken für ihre ausschließlich ehrenamtliche Arbeit.

Alle an der inhaltlichen Erstellung der Leitlinie mitwirkenden Experten legten eine schriftliche Erklärung (Formblatt) zu eventuell bestehenden Interessenskonflikten, vor allem gegenüber der Industrie, vor. Ein Ausschluss von Experten wurde nicht vorgenommen, da durch die Transparenz eventuell bestehender Verbindungen und die methodische Vorgehensweise eine inhaltliche Einflussnahme Dritter vermieden werden konnte.

IX. Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist bis Sommer 2006 gültig.

Die der aktuellen Version (Juni 2004) zugrunde liegende Literatur wird systematisch durch die Mitglieder der Expertengruppe analysiert. Hierbei werden vor allem die den Statemets zugeordneten Literaturstellen geprüft.

Das Steuerungsgremium kam überein, dass sukzessive alle Kernaussagen der Leitlinie durch eine systematische Literaturrecherche mit aktuellster Evidenz belegt werden sollen. Diese Fortschreibung wird bei der nächsten geplanten Aktualisierung im Sommer 2006 veröffentlicht werden. Ferner wird eine Expertengruppe „ongoing trials“ die neuesten Entwicklungen bei klinischen Studien beobachten und in das Aktualisierungsverfahren einbringen.

Das Verfahren zur Aktualisierung wird vom ISTO in Zusammenarbeit mit dem Leitlinien-Koordinator durchgeführt. Zwischenzeitlich vorliegende, grundsätzlich neue wissenschaftliche Erkenntnisse mit Änderungskonsequenz werden berücksichtigt und als Addendum im Internet publiziert (www.krebsgesellschaft.de).

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Krebsgesellschaft (2004) Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2004. Diagnose und Therapie maligner Erkrankungen. 4. Auflage. W. Zuckschwerdt Verlag, München Bern Wien New York. Internetpublikation: <http://www.awmf-online.de> bzw. : <http://www.krebsgesellschaft.de>
2. Lorenz W, Ollenschläger G, Geraedts M, Gerlach FM, Gandjour A, Helou A et al. Das Leitlinien-Manual. Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung 2001;95/1.Auflage.
3. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends, 3. erweiterte, aktualisierte Ausgabe ed. Saarbrücken, Riegelsberg: Braun Druck, 2002:48-51.
4. Europarat. Recommendation of the Committee of Ministers to member states on developing a methodology for drawing up guidelines on best medical practices. 2001. <http://cm.coe.int/ta/rec/2001/2001r13.htm>.
5. The AGREE-Collaboration. Appraisal of Guidelines for research and Evaluation (AGREE) Instrument. www.agreecollaboration.org 2001.
6. Margolis C Z, Cretin S (1999) Implementing clinical practice guidelines. AHA Press, Chicago, pp 1-223
7. Delbecq AL, Van de Ven AH, Gustafson DH (1975) Group techniques for program planning. Scott foresman and Company, Glenview, IL, pp 1-174
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2001) A guideline developers handbook SIGN Publication No.50 <http://www.show.scot.nhs.uk/sign/guidelines/fulltext/50/index.html>
9. „Breast Cancer in Women“ (Oktober 1998); Schottland / SIGN; <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html>
10. “Diagnosis of Breast Disease” (November 2001) “Breast Cancer Treatment” (August 2001); USA / ICSI; <http://www.icsi.org/guidelst.htm>
11. “Clinical practice guidelines for the management of advanced breast cancer” (Januar 2001) “Management of early breast cancer” (August 2001); Australien / NHMRC; <http://www.health.gov.au/nhmrc/publications/cphome.htm>
12. „Behandeling van het Mammacarcinoom“ (November 2001); Niederlande / Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; <http://www.cbo.nl>
13. “National electronic Library for Health breast cancer website” (Stand März 2002); England; <http://www.minervation.com/cancer/breast/professional/index.html>

14. Liberati, A et al. (1996) A Quality Assessment of Randomised Controlled Trials of Primary Treatment of Breast Cancer. *J. Clin. Oncol*, 4: 942-951
15. Levels of Evidence and Grades of Recommendation (2001). Centre for Evidence-Based Medicine. http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp
16. Gross PA, Greenfield S, Cretin S, Ferguson J, Grimshaw J, Grol R et al. Optimal methods for guideline implementation: conclusions from Leeds Castle meeting. *Medical Care* 2001;39:85-92.
17. Bahrs O, Gerlach FM, Szecsenyi J. (1995) *Ärztliche Qualitätszirkel*, 2. ed. Köln: Deutscher Ärzteverlag.
18. Mohr VD, Bauer J, Döbler K, Fischer B, Woldenga C. *Qualität sichtbar machen. BQS-Qualitätsreport 2002*. BQS Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH Düsseldorf, November 2003

Anhang 1 (Bewertungsbogen für RCTs nach Liberati)

Study identification Ref ID (author, title, year of publication)		
Checklist completed by:		
A:	Interne Validität	
A.1	Ist die Randomisierung verdeckt ("concealment of allocation")?	<input type="checkbox"/> adäquat <input type="checkbox"/> z.T. <input type="checkbox"/> unzureichend <input type="checkbox"/> keine Angabe <input type="checkbox"/> nicht zutreffend
A.2	Gab es eine Verblindung (Maskierung) der Patientinnen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar
A.3	Gab es eine Verblindung (Maskierung) der Ärzte?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar
A.4	Gab es eine Verblindung der Behandelnden gegenüber den Ergebnissen der Interimsanalyse?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar
A.5	Ist eine Überprüfung der Randomisation erfolgt? Sind die Gruppen zu Studienbeginn gleich?	<input type="checkbox"/> ja, voll getestet <input type="checkbox"/> z.T. überprüft <input type="checkbox"/> nicht überprüft <input type="checkbox"/> unklar
A.6	Wurde die Compliance der Pat. überprüft?	<input type="checkbox"/> ja, voll überprüft <input type="checkbox"/> z.T. überprüft <input type="checkbox"/> nicht überprüft
A.7	Werden Ablauf und Zeitintervalle der Nachuntersuchungen beschrieben?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> z.T. <input type="checkbox"/> nein
A.8	Ist eine Fallzahlkalkulation durchgeführt worden?	<input type="checkbox"/> korrekt durchgeführt <input type="checkbox"/> z.T. durchgeführt <input type="checkbox"/> nicht durchgeführt
A.9	Wurden Abbruchkriterien für die Studie festgelegt?	<input type="checkbox"/> adäquat <input type="checkbox"/> z.T. <input type="checkbox"/> unzureichend
A.10	Wird Anteil der Studienabbrecher ("withdrawals") angegeben?	<input type="checkbox"/> keine Studienabbrecher <input type="checkbox"/> ja, Angabe der Rate <input type="checkbox"/> nein oder unklare Angabe
	Ist der Anteil der Studienabbrecher $\geq 15\%$?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
A.11	Wie wurden die Studienabbrecher analysiert?	<input type="checkbox"/> nach Intention-to-treat <input type="checkbox"/> zensiert <input type="checkbox"/> ganz ausgeschlossen <input type="checkbox"/> Gruppenwechsel o. unklar <input type="checkbox"/> mehrere Analyseverfahren <input type="checkbox"/> keine Angabe <input type="checkbox"/> nicht zutreffend

A.12	Wurden Imbalancen in der Randomisation in der Analyse berücksichtigt?	<input type="checkbox"/> adäquat <input type="checkbox"/> befriedigend <input type="checkbox"/> unzureichend
A.13	Wurden multivariate Analysen durchgeführt?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
A.14	Im Fall von nicht-signifikanten Resultaten: Gibt es bei nicht-signifikanten Resultaten Angaben zum Beta-Fehler bzw. zu der Fallzahl, die erforderlich wäre, um ein signifikantes Ergebnis zu erzielen?	<input type="checkbox"/> Berechnung <input type="checkbox"/> Erwähnung <input type="checkbox"/> keine Angaben <input type="checkbox"/> nicht zutreffend
A.15	Einschätzung der Qualität der statistischen Analyse	<input type="checkbox"/> adäquat <input type="checkbox"/> befriedigend <input type="checkbox"/> unzureichend
B:	Externe Validität	
B.1	Ist die Selektion der Patienten beschrieben?	<input type="checkbox"/> adäquat <input type="checkbox"/> befriedigend <input type="checkbox"/> unzureichend
B.2	Ist die Anzahl der Pat., die die Einschlusskriterien nicht erfüllten, angegeben?	<input type="checkbox"/> adäquat <input type="checkbox"/> z.T. <input type="checkbox"/> keine Angabe
	Handelt es sich um eine stark selektierte Patientinnengruppe?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
B.3	Ist die therapeutische Intervention genau und nachvollziehbar beschrieben?	<input type="checkbox"/> adäquat <input type="checkbox"/> z.T. <input type="checkbox"/> keine Angabe
B.4	Sind das Datum von Studienbeginn /-ende genannt?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
B.5	Ist das zeitliche Auftreten von Ereignissen berichtet?	<input type="checkbox"/> adäquat <input type="checkbox"/> z.T. <input type="checkbox"/> keine Angabe
B.6	Wie werden die Hauptergebnisse präsentiert?	<input type="checkbox"/> Test + p-Wert <input type="checkbox"/> nur Test <input type="checkbox"/> nur P-Wert <input type="checkbox"/> Weder noch
B.7	Sind Konfidenzintervalle aufgeführt?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
B.8	Wurden retrospektive (Subgruppen-) Analysen vorgenommen?	<input type="checkbox"/> adäquat <input type="checkbox"/> z.T. <input type="checkbox"/> unzureichend
B.9	Sind die UAWs angegeben und diskutiert?	<input type="checkbox"/> adäquat <input type="checkbox"/> befriedigend <input type="checkbox"/> unzureichend
		gut mittel schlecht
	interne Validität	
	externe Validität / Übertragbarkeit	

Anhang 2 (Bewertungsbogen für Übersichtsarbeiten und Metaanalysen nach SIGN)



SIGN 50: A guideline developers' handbook Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses

Study identification <i>Ref ID (author, title, year of publication)</i>		
Checklist completed by:		
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY		
<i>Evaluation criterion</i>		<i>How well is this criterion addressed?</i>
1.1	Does the review address an appropriate and clearly focused question?	
1.2	Does the review include a description of the methodology used?	
1.3	Was the literature search sufficiently rigorous to identify all relevant studies?	
1.4	Was study quality assessed and taken into account?	
1.5	Does the review include all the potential benefits and harms of the intervention?	
1.6	Was it reasonable to combine the studies?	
1.7	Do the conclusions flow from the evidence reviewed?	
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise bias? Code ++, +, or -	
2.2	If coded as +, or - what is the likely direction in which bias might affect the study results?	
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	

SECTION 3: DESCRIPTION OF THE STUDY		
3.1	What types of study are included in the review? <i>Randomized Controlled Trials (RCT), Controlled Clinical Trials (CCT), Cohorts, Case Control Studies</i>	
3.2	What interventions are considered?	
3.3	What outcome measures are used? <i>i.e. benefits and harms</i>	
3.5	Are potential confounding factors considered? <i>This is particularly important where study types other than RCTs are included in the review.</i>	
3.6	What are the characteristics of the study population? <i>e.g. age, sex, disease characteristics of the population, disease prevalence.</i>	
3.7	What are the characteristics of the study setting? <i>e.g. rural, urban, hospital inpatient or outpatient, general practice, community.</i>	
SECTION 4: GENERAL NOTES AND COMMENTS		

Anhang 3 (Studienbogen)

Titel	
Autoren	
Reference Nummer	
Bewerter	
Fragestellung	
Studienzeitraum	
Studiendauer für Pat.	
Studiendesign	
Primäres Zielkriterium	
Sekundäre Zielkriterien	
Einschlusskriterien	
Ausschlusskriterien	
Zahl der eingeschlossenen Pat.	
Charakteristik der eingeschlossenen Pat.	
Intervention	
Kontrolle	
statistische Auswertung / Besonderheiten	
Ergebnisse - primär	
Subgruppen sek. Zielkriterien	
Unerwünschte Ereignisse	
Fazit	