

Brustkrebs

Epidemiologie, Prävention, Chirurgie, Radiotherapie und Nachbetreuung der Frühstadien

S. Anchisi^a, M. Suleiman^b, L. Perey^c, M. Stalder^d, R. Obrist^{a,e}

Einleitung

Der Brustkrebs bleibt in der Schweiz die **häufigste Todesursache bei Frauen infolge Krebs** mit etwa 1600 Todesfällen pro Jahr [1]. Immerhin sinkt die Mortalität seit 1990 in der Schweiz wie in den USA und in England, wo diese Abnahme bei Frauen im Alter von 20 bis 69 Jahren 25% erreicht hat. Diese erfreuliche Entwicklung beruht auf der Akzeptanz **anerkannt wirksamer Massnahmen in Prävention, Diagnose und Behandlung**, die in groben Zügen in diesem Artikel besprochen werden.

Epidemiologie

In der Schweiz werden jährlich etwa 4000 neue Fälle von Brustkrebs diagnostiziert. Er ist somit die häufigste Krebsart bei Frauen (30% aller neuen Krebsfälle). Etwa eine auf zehn Frauen entwickelt einen Brustkrebs, wenn sie 80 Jahre alt wird. 60% der Patientinnen sind bei der Diagnosestellung 60 Jahre oder älter.

Die **hauptsächlichen Risikofaktoren** sind **Alter** und **weibliches Geschlecht** (1–2% der Fälle von Brustkrebs treten bei Männern auf), ebenso eine **positive Familienanamnese** in bezug auf Brustkrebs. Andere, weniger wichtige Risikofaktoren sind hormoneller Natur (frühzeitige Menarche, verspätete Menopause, Nullipara, hormonelle Substitution) oder hängen mit benignen Pathologien zusammen (lobuläres Carcinoma in situ lobuläre oder canaliculäre Hyperplasie), oder sind extern bedingt (ionisierende Strahlen, Alkohol).

Ungefähr **5 bis 10% der Patientinnen** weisen in der Familienanamnese eine **genetische Prädisposition** zu Brustkrebs auf. Die häufigsten Anomalien (50–60% der Fälle) betreffen zwei autosomal dominant vererbte Gene, BRCA1 und BRCA2 (breast cancer 1 et 2), die als Tumorsuppressor-Gene betrachtet werden. Andere bekannte familiäre Syndrome sind Li-Fraumeni (p53), Cowden, Lynch (HNPCC), Reifstein, Muir Torre sowie die Ataxia telangiectatica. Die Kenntnis dieser Prädispositionen, welche oft mehrere Organe betreffen (insbesondere die Ovarien), ist entscheidend bei der Be-

ratung der Patientinnen und ihrer Angehörigen in bezug auf die Notwendigkeit einer molekularen Diagnostik, die Empfehlung zu regelmässigen Kontrollen oder zu einer eventuellen prophylaktischen Behandlung. Die Wichtigkeit dieser genetisch prädisponierenden Faktoren hat dazu geführt, dass spezielle Zentren für genetisch-onkologische Beratungen eingerichtet worden sind, die gesamtschweizerisch verbunden sind [2].

Prävention

Die **primäre Prävention** sucht bekannte Risikofaktoren auszuschliessen oder zu vermindern, oder benutzt biologische oder chemische Substanzen vor dem Auftreten der Krankheit. Die wichtigsten Studien sind mit **Tamoxifen** durchgeführt worden [3]. Eine randomisierte Studie in Amerika, die bei 13 500 Patientinnen mit einem 1,66fach erhöhten Risiko für Brustkrebs gegenüber der normalen weiblichen Bevölkerung vorgenommen wurde, zeigte eine Verminderung der Brustkrebshäufigkeit von 49% nach 5 Jahren (22/1000 gegenüber 43/1000). Andererseits zeigten zwei andere Studien (in Italien und England) keinen Effekt. Bei fehlendem Nachweis einer erhöhten Überlebensrate ist es zur Zeit nicht möglich festzustellen, ob z.B. bei 86 Frauen lediglich das Auftreten eines invasiven Karzinoms hinausgezögert wurde, zum Preis von meist geringen Nebenwirkungen bei den übrigen 6576 gesunden Frauen. Raloxifen zeigte ebenfalls eine Verminderung der Brustkrebsinzidenz in einer randomisierten Studie, welche hauptsächlich die präventive Wirkung in bezug auf Osteoporose nachzuweisen suchte. Es handelte sich um eine retrospektive Analyse, so dass dieselben obgenannten Vorbehalte anzubringen sind. Zur Zeit ist es nicht indiziert, in der täglichen Praxis Tamoxifen zur Brustkrebsprophylaxe zu verschreiben.

Die **sekundäre Prävention** betrifft das Screening. Die Übereinstimmung von randomisierten Studien und Fall-Kontroll-Studien erlaubt den Schluss, dass die **Mammographie** eine frühzeitige Diagnose im subklinischen Stadium

^a Oncologie, Hôpital de Sion

^b Radio-oncologie, Hôpital de Sion

^c Morges et centre coordonné d'oncologie CHUV

^d Sierre

^e Institut central des hôpitaux valaisans.

Korrespondenz:

Dr. med. Anchisi Sandro
Médecin adjoint oncologie
Hôpital de Champsec
CH-1950 Sion

sandro.anchisi@hopsion.vsnet.ch

ermöglicht. Sie bringt eine Verminderung um 25 bis 30% der Brustkrebs-Mortalität bei Frauen im Alter von **50–69 Jahren**, bei welchen **eine Untersuchung alle 2 Jahre** vorgeschlagen wird. Qualitätssicherungs-Programme können die unerwünschten Wirkungen des Screening erheblich vermindern, insbesondere unnötige Abklärungen von falsch-positiven Fällen [1]. Auf Grund der niedrigeren Prävalenz des Brustkrebses und der Schwierigkeiten bei der radiologischen Diagnostik ist bei Frauen unter 50 Jahren dieses Screening umstritten, mit Ausnahme für jene Frauen z.B. mit belasteter Familienanamnese oder genetischer Prädisposition.

Diagnostik bei palpablem Knoten

Obwohl die meisten tastbaren Veränderungen benignen Natur sind, muss immer dieser Nachweis erbracht werden. Risikofaktoren für Brustkrebs sind zu eruieren. Die klinische Untersuchung ist mit einer **beidseitigen Mammographie** zu ergänzen, meist verbunden mit einer **Sonographie** und Punktion zur **Zytopathologie**, was ein positiver Nachweis bei 95% der Krebsfälle ermöglicht. Bei multilokulärem Befall oder bei Mammaprothesen ist das MRI eine grosse Hilfe. Bleibt der Verdacht dennoch bestehen, ist eine Punktions-Biopsie oder chirurgische Probeexzision zu erwägen [4].

Lokal-regionale Behandlung

Das canaliculäre Carcinoma in situ

Das canaliculäre Carcinoma in situ (CCIS) wird als Proliferation malignen epithelialer Zellen innerhalb des kanalikulären Systems definiert, ohne mikroskopischen Nachweis einer Invasion durch die Basalmembran ins Stroma. Seine Ausbreitung erfolgt entlang dem lobulären Kanalsystem. Das CCIS betrifft zur Zeit bis 30% der Biopsien im subklinischen Stadium und bis 17% bei Krebsfällen. Es handelt sich somit um eine heterogene Tumorgruppe, deren **Potential zur malignen Entartung**, die den Schweregrad bestimmt, sehr unterschiedlich ist. Bei fehlendem Nachweis von biologischen Tumormarkern ist nach chirurgischer Behandlung das Rezidiv-Risiko in Form eines Carcinoma in situ oder invasiven Karzinoms von histologischen Parametern abhängig (Kernstadium, Nachweis von Comedo-Carcinom), ebenso von der chirurgischen Exzision (karzinomfreie Randzone grösser oder kleiner als 1 cm) [5]. Das entscheidende Kriterium der freien Randzone bei der chirurgischen brusterhaltenden Chirurgie bestätigt sich auch in randomisierten Studien. Das Fehlen eines palpablen Knotens macht die Exzision in toto einer Läsion oft sehr

schwierig. Deswegen muss eine exakte Bestimmung der chirurgischen Ränder in allen Richtungen vorgenommen werden sowie eine Radiographie des exzidierten Knotens während des Eingriffes oder eine Mammographie postoperativ, um die komplette Exzision des verdächtigen Herdes zu prüfen. Prinzipiell ist die Ausräumung der Achselhöhle nicht notwendig. Eine partielle Ausräumung oder die Exzision des «Sentinell»-Lymphknotens kann bei einem diffusen oder ausgedehnten CCIS gerechtfertigt sein, um mögliche invasive Anteile nicht zu verpassen. Falls eine Mastektomie notwendig wird, kann die Haut erhalten bleiben, jedoch unter Entfernung der mamillo-aureolären Zone und der Biopsienarbe (skin-sparing mastectomy). Randomisierte Studien (mit 70 bis 80% der Tumoren unter 1 cm) zeigten mit einer **adjuvanten Radiotherapie** eine Verminderung des Rezidiv-Risikos um 50% (in-situ und invasive Karzinome) (13% in 5 Jahren gegenüber 25%). Tamoxifen erhöht diesen Nutzen um 40% (8% Rezidive in 5 Jahren in Kombination mit Radiotherapie) [6]. In Anbetracht der Kosten dieser Zusatzbehandlungen erachten gewisse Autoren (auf Grund prospektiver, jedoch nicht randomisierter Studien) die chirurgische Exzision mit einem Sicherheitsabstand von 1 cm oder mehr als ausreichend bei fehlenden anderweitigen Risikofaktoren [5].

Chirurgie der frühzeitig invasiven Karzinome

Chirurgie des Primärtumors

Zahlreiche randomisierte Studien haben gezeigt, dass die gesamte Überlebenszeit der Patientinnen nicht von der Art der chirurgischen Behandlung abhängt, sei es mit organerhaltender Chirurgie (Tumorexzision oder Quadrantenexzision) inklusive separater Axilla-Ausräumung und adjuvanter Radiotherapie, oder sei es mit totaler Mastektomie und totaler Axilla-Ausräumung mit oder ohne Brustrekonstruktion in gleicher Sitzung oder nachträglich.

Chirurgie der Achselhöhle

Die klinische Untersuchung der Achselhöhle ist zur Stadieneinteilung des Lymphknotenbefalls wenig hilfreich, da ungefähr 30% falsch-positive und falsch-negative Resultate entstehen. **Die chirurgische Ausräumung der Achselhöhle gilt als «Gold-Standard»**. Mindestens 10 Lymphknoten müssen bei einer partiellen Ausräumung untersucht werden, um eine ausreichende Sicherheit bei der Zuteilung zum Stadium N0 zu erreichen und um die lokale Kontrolle der Axilla ohne Radiotherapie zu optimieren [7]. Da die Folgen dieser chirurgischen Intervention relativ häufig sind, ist eine neue

Technik des Sentinell-Lymphknotens entwickelt worden.

Technik des Sentinell-Lymphknotens

Das Konzept des Sentinell-Lymphknotens beruht auf der Tatsache, dass der metastatische Befall sich Schritt für Schritt ausbreitet. Eine nicht kontinuierliche Ausbreitung «skip metastasis» kommt in etwa 2% der Fälle vor. **Der erste Befall eines Lymphknotens in einem bestimmten Lymphabflussgebiet wird als Sentinell-Lymphknoten bezeichnet.** Die Bestimmung des Lymphknotenstadiums mit der Methode des Sentinell-Lymphknotens wirft einige Probleme auf. Die benutzte Technik (Injektion von Vital-Blau und/oder markiertem Albumin in den Tumor) und vor allem die Beurteilung durch den Operateur entscheiden über die Rate der gefundenen Sentinell-Lymphknoten (87% bis 99%). Die histologische Untersuchung des Sentinell-Lymphknotens verlangt zahlreiche Stufenschnitte in Hämatoxylin-Eosin-Färbung, gelegentlich auch mit Immunohistochemie, was die Sensibilität gegenüber der üblichen Technik erhöht [12]. Dennoch bleibt die prognostische Bedeutung eines Lymphknotenbefalles unsicher, der nur immunohistochemisch gefunden wurde, wie z.B. eine Mikrometastase (≤ 2 mm) [13, 14]. Falls der Sentinell-Lymphknoten befallen ist, empfiehlt sich eine Axilla-Ausräumung, um die Anzahl der befallenen Lymphknoten zu bestimmen (zumal dies die Wahl der adjuvanten Therapie mitbestimmt), und um eine optimale lokale Karzinom-Kontrolle zu gewährleisten (in 55% der Fälle sind auch andere Lymphknoten befallen) [8]. Diese Technik soll im Prinzip nur bei **Patientinnen im klinischen Stadium N0** angewandt werden. Die beste Indikation hierfür ist bei **kleinen, invasiven Tumoren** (<3 cm) und bei ausgedehnten und/oder diffusen Carcinoma in situ. In diesen Situationen kann am häufigsten eine Axilla-Ausräumung bei negativen Sentinell-Lymph-

knoten vermieden werden (negativer Voraus-sagewert 94% [8]). Diese Technik ist jedoch in folgenden Situationen nicht gesichert: neo-adjuvante Chemotherapie, vorgängige chirurgische Interventionen, lokal fortgeschrittener oder multilokulärer Tumor, in der Schwangerschaft und Laktationsperiode. Die neuesten Konsens-Papiere betrachten die Technik des Sentinell-Lymphknotens noch nicht als definitiv adoptiert und verlangen **weitere prospektive Studien** [7].

Die Radiotherapie ist ein integrierender Bestandteil der organerhaltenden Behandlung des Brustkrebses. Ihre Indikation nach Mastektomie ist bei erhöhtem Lokal-Rezidiv-Risiko anerkannt. Eine kürzlich erschienene Metaanalyse zeigt eine **Reduktion der Lokal-Rezidive um 2/3**, unabhängig von der chirurgischen Technik. Sie vermindert auch in geringem Umfange die Krebsmortalität [9]. Diese Vorteile müssen gegenüber den Langzeit-Nachwirkungen, insbesondere auf das kardiovaskuläre System, abgewogen werden. Die technischen Verbesserungen vermindern die Mitbestrahlung von Herz und Lunge erheblich, so dass diese Folgeerkrankungen seltener werden sollten.

Technik der Radiotherapie

Die modernen Techniken der externen Strahlentherapie benutzen Linearbeschleuniger. Die Planung des Bestrahlungsvolumens geschieht mehr und mehr mit Spezialscannern zur besseren Abgrenzung gefährdeter Organe, d.h. Lunge und Herz. Die Gesamtheit von Mamma und Thoraxwand werden meist durch zwei tangentielle Felder in verschiedener Richtung bestrahlt. Die Indikation zur Bestrahlung der lokalen Lymphknoten wird von Fall zu Fall entschieden. Die Gesamtdosis wird im Prinzip in täglichen Fraktionen zu 2 Gy appliziert, mit Ausnahme des Wochenendes, so dass die Behandlungsdauer sich auf 5 bis 7 Wochen erstreckt.

Tabelle 1. Hinweise für den Verdacht einer genetischen Prädisposition zu Brustkrebs.

Mehr als 3 Brustkrebsfälle innerhalb zweier Generationen, die vor dem Alter von 60 Jahren diagnostiziert werden, wovon einer vor 45 Jahren.

Beidseitiger Brustkrebs oder Mamma- und Ovarialkarzinom.

Brustkrebs vor dem Alter von 35 Jahren.

Andere Malignome in der Familie (Ovar, Prostata, Pankreas oder Endometrium, Kolon, Sarkome).

Brustkrebs beim Manne.

Ashkenazi-Juden.

Strahlenbehandlung nach Mastektomie

Der aktuelle Konsens betrachtet eine moderne Strahlenbehandlung bei einem Lokal-Rezidiv-Risiko von mehr als 20% als notwendig. Dies betrifft Frauen mit **mehr als 4 befallenen Lymphknoten** (N+), sowie bei einem Primärtumor **von ≥ 5 cm und N+** oder einem Tumor mit **Infiltration in die Haut oder Muskulatur** [7, 10]. Die neuesten, randomisierten Studien zeigen eine deutliche **Verminderung** der lokalen und regionalen **Rezidive** (8–13% gegenüber 32–38%) mit einem Gewinn der 10-Jahres-Überlebenszeit in der Grössenordnung von 9% bei bestrahlten Patientinnen, wobei meist auch eine systemische Behandlung appliziert wurde.

Strahlentherapie in Zusammenhang mit organerhaltender Behandlung

Die Radiotherapie bringt eine **Risiko-Vermin-derung des intramammären Redizivs auf unter 10%**. Die Bestrahlung der ganzen Brust wird mit einer zusätzlichen Dosis für das Tumorbett komplettiert. Diese zusätzliche Dosis kann durch externe Betstrahlung (im allgemeinen mit Elektronen) oder durch ein radioaktives Implantat appliziert werden. Dies ist bei allen Patientinnen indiziert, die keine systemische Behandlung erhalten und deren Tumor grösser als 1 cm war.

Zu welchem Zeitpunkt soll ein Brustkrebs bestrahlt werden?

Die Strahlentherapie sollte innerhalb 6 Wochen nach dem chirurgischen Eingriff erfolgen. Sie kann mit der Hormonbehandlung kombiniert werden. Falls eine Chemotherapie durchgeführt wird, kann die Strahlenbehandlung am Ende dieser Therapie vorgenommen werden, bis 6 Monate nach chirurgischer Intervention. Eine gleichzeitige Gabe von Anthracyclinen mit der Radiotherapie soll jedoch vermieden werden.

Nachbetreuung der Patientinnen nach einer Brustkrebsbehandlung

Nachkontrollen

Mehr als drei Viertel aller Rezidive kündigen sich in Veränderungen des Allgemeinzustandes an. **Keine** randomisierte Studie konnte eine **Verbesserung der Überlebenszeit** mit einer engmaschigen **labormässigen oder radiologischen** Nachkontrolle aufzeigen. Der aktuelle Konsens geht dahin, dass die **Nachsorge** eine **jährliche Mammographie mit gynäkologischer Untersuchung** beinhaltet und eine **klinische Untersuchung alle 3 Monate während 3 Jahren, anschliessend alle 6 Monate während 2 Jahren, dann jedes Jahr**. Zusätzliche Untersuchungen richten sich nach der Klinik unter Beachtung der Tatsache, dass der Brustkrebs in jedes Organ metastasieren kann und dass Rezidive noch später als 20 Jahre nach der primären Diagnose auftreten können [11].

Behandlungserfolge

Die angewandten Behandlungen können langfristig Komplikationen hervorrufen, die erkannt und in die diagnostische Abklärung eingeschlossen werden müssen, falls noch nach Jahren der Primärbehandlung Probleme auftauchen sollten (Tab. 2) [11].

Tabelle 2.
Langzeit-Komplikationen von Brustkrebsbehandlungen (adaptiert nach [11]).

Häufigkeit	Art	Haupt-Risikofaktor	zusätzliche Faktoren	Kommentar
15–75%	Schmerzen und/oder Hypästhesie	Chirurgie: Ausräumung der Axilla		meistens harmlos, gelegentlich invalidisierend
8–70%	Bewegungseinschränkung oder Kraftverlust	Radiotherapie		
10–25%	Lymphödeme			
1 bis 10%	Cellulitis Rippenfrakturen, Plexus-Störungen, Pneumonitis kardiale Pathologien Thromboembolische Episoden	Lymphödeme Radiotherapie Tamoxifen	Chemotherapie Anthracycline Alter	andere begünstigende Faktoren
Selten	Sekundäre Karzinome Lungenfibrose Endometriumkarzinom	Radiotherapie Tamoxifen		4fach erhöhtes relatives Risiko: 1 bis 2 Todesfälle auf 1000 Frauen nach der Menopause, ohne Hysterektomie
	Leukämien, myelodysplastische Syndrome	Chemotherapie		

Quintessenz

- Die Mortalität infolge Brustkrebs ist am Sinken.
- Eine belastete Familienanamnese ist der wichtigste Risikofaktor.
- Der Nutzen einer präventiven Behandlung mit Tamoxifen ist noch umstritten.
- Ein Mammographie-Screening ist bei Frauen in Alter von 50 bis 69 Jahren zu empfehlen.
- Die Technik des Sentinell-Lymphknotens ist noch nicht als Standard anerkannt.
- Es besteht kein Unterschied zwischen Mastektomie und Tumorexzision mit adjuvanter Radiotherapie in bezug auf die Überlebenszeit.
- Die Strahlentherapie nach Mastektomie erhöht die Überlebenszeit der Patientinnen mit erhöhtem Risiko für Lokal-Rezidive.
- Rezidive und Folgen einer Primärbehandlung können sich erst Jahre später bei Nachkontrollen manifestieren.

Auswirkungen in gynäkologischer Hinsicht

Amenorrhoe, Menopause und hormonale Substitution

Eine langdauernde oder bleibende Amenorrhoe kann nach Chemotherapie auftreten. Ihre Häufigkeit und ihre Dauer nimmt mit dem Alter zu (60 bis 90% bei Patientinnen die älter als 40 Jahre sind).

Insbesondere sollten die Möglichkeiten der nicht-hormonellen Behandlung klimakterischer Beschwerden und der Vorbeugung oder Behandlung der Osteoporose sowie kardiovaskulärer Probleme mit den Patientinnen besprochen werden. In Anbetracht der Risikozunahme von Brustkrebs durch hormonelle Substitution bei Patientinnen in guter Gesundheit (relatives Risiko 1,3. Beachte: das Risiko infolge Kombinationen von Östrogenen mit Ge-

stagenen ist höher als durch Östrogene allein) sowie die Tatsache, dass das Rezidiv-Risiko oder die Gefahr eines Zweit-Mammakarzinoms nach einer Brustkrebsbehandlung höher ist als in der Normalbevölkerung, muss zur Zeit von einer Hormon-Substitution ausserhalb von Studien abgeraten werden.

Gynäkologische Nachsorge unter Tamoxifen

Tamoxifen bewirkt häufig Symptome der Menopause, meist vorübergehend und geringgradig. 5 bis 30% der Frauen die vor der Menopause stehen, entwickeln eine Amenorrhoe. Ausser einer jährlichen gynäkologischen Untersuchung (die einen Abstrich und eine Unterleibsuntersuchung umfasst), besteht keine Evidenz für eine frühere Erfassung des Endometriumkarzinoms mit Hilfe zusätzlicher Untersuchungen (transvaginale Sonographie, Endometrium-Biopsie oder Hysteroskopie). Diese sind jedoch bei abnormalen Blutungen oder klinischen Veränderungen angezeigt.

Schwangerschaft

Es besteht zur Zeit **keine Evidenz** für eine Zunahme **fetaler Missbildungen** in Schwangerschaften nach einer Chemotherapie oder adjuvanten Hormonbehandlung. Während der Behandlung ist jedoch eine Kontrazeption notwendig, da weder die Chemotherapie noch Tamoxifen eine Schwangerschaft sicher verhindern kann.

Eine Schwangerschaft, die nach einer primären Krebsbehandlung eintritt, scheint die onkologische Prognose nicht zu verschlechtern.

Danksagung

Prof. Dr. med. Bruno Truniger und Dr. med. Urs Auf der Maur, Luzern, sei für ihre kritische Durchsicht des Manuskriptes und für ihre konstruktiven Vorschläge gedankt.

Frau Dr. Sabine Bieri, Radio-Onkologie, Sion.

Literatur

- 1 Bouchardy C, Raymond L, de Wolf C, Abel T, Ackermann-Liebrich U, Goldhirsh A, et al. Prise de position en faveur du dépistage mammographique du cancer du sein en Suisse. *Bull. Med Suisse* 2001;82: 595–601. (www.emh.ch)
- 2 http://www.siak.ch/_engl/services/siak/network_genetic/intro.htm
- 3 Chlebowski R, Collyar D, Somerfield M, Pfister D. American society of clinical oncology technology assessment on breast cancer risk reduction strategies: tamoxifen and raloxifene. *J Clin Oncol* 1999;17: 1939–55.
- 4 Arbeitsgruppe «Guidelines Mammadiagnostik». Guideline zur Abklärung des palpablen Mammabefundes. *Bull. Med Suisse* 2001;82: 705–13. (www.emh.ch)
- 5 Silverstein M. Ductal carcinoma in situ of the breast. *BMJ* 1998;317: 734–9.
- 6 Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham L, Fisher E, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: national surgical adjuvant breast and bowel project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1993–2000.
- 7 Goldhirsh A, Glick J, Gelber R, Senn HJ. Meetings highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1601–8.
- 8 Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:368–73.
- 9 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355: 1757–70.
- 10 http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/114/114_intro.htm
- 11 Burstein H, Winer E. Primary care for survivors of breast cancer. *New Engl. J. Med.* 2000;343:1086–94.