

Die adjuvante Behandlung beim Mammakarzinom

Empfehlungen: Update 2005

Bei Frauen mit Mammakarzinom führt die (post-operative) adjuvante Behandlung zu einem verlängerten rezidivfreien Überleben sowie Gesamtüberleben. Die neuesten Empfehlungen der 9. St. Galler Konsensuskonferenz zum Mammakarzinom gehen davon aus, dass die Hormonabhängigkeit des Primärtumors die Wahl der adjuvanten Therapie bestimmt. Anderen etablierten Prognosefaktoren kommt weiterhin eine wichtige Rolle zu. Zudem könnten neu erkannte prognostische und prädiktive Faktoren (z.B. Multi-Gene Assays) in Zukunft helfen, die adjuvante Therapie zu optimieren; ihre genaue Rolle muss allerdings noch in prospektiven Studien validiert werden.

KATHARINA BUSER, MONICA CASTIGLIONE

Der folgende Beitrag fasst die aktuellen Empfehlungen zur Adjuvanz zusammen unter Berücksichtigung der Hormonabhängigkeit des Primärtumors, des Menopausestatus, des Rezidivrisikos und anderer spezieller Merkmale.

Neu: Hormonabhängigkeit des Tumors entscheidet

Mehr als 90 Prozent der Mammakarzinome weisen bei der Diagnosestellung nur einen Befall der Brust und allenfalls einen

Merkpunkte für die adjuvante Therapie

- Wichtigstes Kriterium: Hormonabhängigkeit des Primärtumors
- Weitere Faktoren: Tumorgrosse, Zahl der befallenen axillären Lymphknoten, histologischer Grad, Alter, ev. HER2/neu

Prämenopausale Patientinnen

Hormonabhängige Tumoren:

- Hormontherapie
 - Tamoxifen
 - LHRH-Analoga + Tamoxifen
 - (LHRH-Analoga + Aromatasehemmer nur in klinischen Studien)

Hormonunabhängige Tumoren

- Chemotherapie

Unsichere Hormonabhängigkeit

- Kombination Chemo- und Hormontherapie (sequenziell bei Tamoxifen)

Postmenopausale Patientinnen

Hormonabhängige Tumoren:

- Hormontherapie
 - Tamoxifen
 - Aromatasehemmer
 - sequenziell bei Tamoxifen/Aromatasehemmer

Hormonunabhängige Tumoren

- Chemotherapie

Unsichere Hormonabhängigkeit

- Kombination Chemo- und endokrine Therapie (sequenziell bei Tamoxifen)

Befall der ipsilateralen axillären Lymphknoten (zirka 50 bis 70% der Fälle in der Schweiz) auf. Je nach initialem Stadium rezidivieren aber im Verlauf 10 bis 90 Prozent aller Mammakarzinome. Angenommen wird, dass Mikrometastasen, die zur

Tabelle 1: Studien, die Aromatasehemmer bei postmenopausalen Patientinnen mit hormonpositiven Primärtumoren untersucht haben:

Studie	ATAC (10, 29)	BIG 1-98 (11)	Italian Breast Cancer Coop. Group	IES (12)	ABCSG/ ARNO (13)	MA17 (14)
Krankheitsphase	Post op	Post op	3 J. TAM	2-3 J. TAM	2 J. TAM	5 J. TAM
Medikament	Anastrozol	Letrozol	Aminoglutethimid	Exemestan	Anastrozol	Letrozol
Zahl Patientinnen	6241*	8028	380	4742	3123	5187
Medianes Alter	64	61	unbekannt	64	63	62
Nodal positiv	34%	41%		50%	27%	46%
ER positiv	84%	99,8%		81%**	100%	100%
Zusätzliche Chemotherapie	21%	25%		32%	0%	46%

* 9366 Patientinnen in der Studie randomisiert, lediglich 6241 für den Vergleich Anastrozol/Tamoxifen auswertbar
 ** 17% mit noch unbekanntem Hormonrezeptoren

Tabelle 2: Resultate der Studien, die Aromatasehemmer bei postmenopausalen Patientinnen mit rezeptorpositiven Primärtumoren untersucht haben:

Studie	ATAC	BIG 1-98	Italian Breast Cancer Coop. Group	IES	ABCSG/ ARNO	MA17
Zahl Patientinnen	6241	8028	380	4742	3123	5187
Beobachtungszeit (median)	33,3 M **	26 M	61 M	30,6 M	26 M	28 M
Hazard Ratio für krankheitfreies Überleben	0,83 alle Patientinnen (0,78)*	0,81	nicht signifikant	0,68	0,59	0,57
p-Wert	0,01	0,003	nicht signifikant	0,00005	< 0,0018	0,00008

* Für Patientinnen mit ER + Primärtumoren
 ** Letzte Publikation mit 68 Monaten medianer Beobachtungszeit (ii)

Zeit der Diagnosestellung schon vorhanden, aber noch nicht erkennbar waren, später klinisch manifest werden. Dank Früherkennung und moderner Zusatzbehandlung nach der Operation mit Strahlen-, Chemo- und/oder Hormontherapie hat die Mortalität in den letzten Jahren konstant abgenommen. Die Inzidenz der Erkrankung nimmt dagegen weiterhin kontinuierlich zu, auch in Ländern, die früher eine tiefe Inzidenz aufwiesen (1).

Die 9. Internationale Konsensuskonferenz in St. Gallen, Ende Januar 2005, hat die Richtlinien zur adjuvanten Behandlung festgelegt. Sie hat neu empfohlen, die Wahl der Adjuvant hauptsächlich von der Hormonabhängigkeit der Tumoren (Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren) abhängig zu machen. Andere etablierte Prognosefaktoren wie Nodalstatus und Zahl der befallenen axillären Lymphknoten, Tumorgroße, histologischer Grad, Alter, gegebenenfalls HER2/neu, welche das Rezidivrisiko mitbeeinflussen, sollen die Therapie-

wahl jedoch mitbestimmen. An der Konferenz musste man jedoch offen lassen, welche minimale Expression der Hormonrezeptoren eine Hormonabhängigkeit definiert. Es liegen Daten vor, welche zeigen, dass selbst 1 Prozent der Zellen, die immunhistochemisch Rezeptoren exprimieren, genügen, um eine Hormonabhängigkeit zu demonstrieren.

Je nach Rezeptorgehalt wird Brustkrebs in drei Kategorien unterteilt:

1. *hormonunabhängige Tumoren, die keine Rezeptoren enthalten*
2. *hormonabhängige Tumoren, bei denen mindestens 10 Prozent der Zellen Hormonrezeptoren exprimieren und*
3. *Tumoren, bei denen der Hormonrezeptorgehalt tief ist oder andere Faktoren (HER2/neu, G3) vorhanden sind, die auf eine mögliche Resistenz auf hormonelle Behandlungen hinweisen (und deshalb eine unsichere Hormonabhängigkeit aufweisen).*

Die Konsensusrichtlinien empfehlen, Patientinnen mit hormonabhängigen Tumoren mit Hormontherapie, Patientinnen ohne Hormonrezeptoren mit Chemotherapie und Patientinnen mit unsicherer Hormonabhängigkeit mit einer Kombination von Chemo- und Hormontherapie zu behandeln (2). Hormonabhängigkeit und Menopausestatus spielen also in den neuen Richtlinien eine entscheidende Rolle bei der Wahl der adjuvanten Therapie. Die anderen etablierten Prognosefaktoren, welche das Rezidivrisiko (tief, intermediär und hoch) mitbestimmen, beeinflussen die Wahl zusätzlich.

Prämenopausale Patientinnen

Hormonabhängige Tumoren

Prämenopausale Patientinnen wurden bis vor kurzem fast immer mit Chemotherapie behandelt, unabhängig davon, ob sie einen Hormonrezeptor-positiven oder -negativen Tumor aufwiesen. Dieses Paradigma scheint im Wandel begriffen. Verschiedene, grosse, internationale Studien untersuchen zurzeit die Rolle der alleinigen Hormontherapie (3).

Die 9. Konsensuskonferenz empfiehlt bei prämenopausalen Patientinnen Tamoxifen (5 Jahre) und/oder eine hormonelle Ablation (Ausschaltung der Ovarien) mit einem LH-RH-Analogen (> 2 Jahre). Bei jüngeren Patientinnen wird man sich eher für

die Kombination beider Modalitäten entscheiden, da in dieser Altersgruppe beim metastasierenden Brustkrebs die Kombinationsbehandlung bessere Resultate zeigt als die Monotherapie mit Tamoxifen oder LH-RH-Analoga allein. Bei älteren prämenopausalen Patientinnen wird die Kombinationsbehandlung jedoch weiterhin kontrovers diskutiert (4).

Eine Kombination der neuen Aromatasehemmer mit einem LH-RH-Analog wird zurzeit in Studien der International Breast Cancer Study Group (IBCSG) untersucht. Der Gebrauch dieser Kombination ausserhalb eines wissenschaftlichen Kontextes kann zurzeit noch nicht empfohlen werden.

Hormonunabhängige Tumoren

Bei Patientinnen mit hormonunabhängigen Tumoren ist die Chemotherapie Behandlung der Wahl. Das «klassische» sechsmonatige CMF (= Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil) ist in den letzten Jahren von anthrazyklinhaltigen Chemotherapien abgelöst worden, einerseits weil in der Overview-Analyse die Anthrazyklinkombinationen dem CMF-Regime leicht überlegen sind, andererseits weil Taxane eine weitere therapeutische Option darstellen. Die zurzeit am häufigsten angewendeten Chemotherapiekombinationen für vier bis sechs Zyklen sind beispielsweise:

Tabelle 3: Taxane in der adjuvanten Behandlung

Studie	US Oncology (III)	NSABP B28 (IV)	BCIRG 001 (V)	CALGB 9344 (VI)	MDACC 2002 (VII)
Zahl Patientinnen	1015	3060	1491	3121	524
Beobachtungszeit (median)	43 M	64 M	55 M	69 M	60 M
Taxane	Docetaxel	Paclitaxel	Docetaxel	Paclitaxel	Paclitaxel
5 Jahre krankheitsfreies Überleben	92%	76%*	87%*	70%*	83%*
Taxan-Arm	(3 J.)				
5 Jahre krankheitsfreies Überleben	90%	72%	81%	65%	79%
Kein Taxan	(3 J.)				
5 Jahre Überleben, Taxan-Arm	NA	85%	75%*	80%*	NA
5 Jahre Überleben, kein Taxan	NA	85%	68%	77%	NA

* statistisch signifikant besser für Taxan-Arm
 NA = Nicht angegeben

- I Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, et al.: Italian Breast Cancer Cooperative Group. Sequential tamoxifen and aminoglutethimide versus tamoxifen alone in the adjuvant treatment of postmenopausal breast cancer patients: results of an Italian cooperative study. *J Clin Oncol* 2001; 19(22): 4209-4215.
- II ATAC Trialists' Group: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*. 2005 Jan 1; 365(9453): 60-62.
- III Jones SE, Savin MA, Asmar L, et al.: Three-year results of a prospective randomized trial of adjuvant chemotherapy for patients with stage I-III operable, invasive breast cancer comparing four courses of doxorubicin/cyclophosphamide to four courses of docetaxel/cyclophosphamide. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: abstr 59.
- IV Mamounas EP, Bryant J, Lembersky BC, et al.: Paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: abstr 12.
- IV Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al.: TAC improves DFS and OS over FAC in node positive early breast-cancer patients, BCIRG001. In: San Antonio Breast Cancer Symposium; Dec 3-6, 2003; San Antonio, TX: abstr 43.
- VI Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al.: Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 976-983.
- VII Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, et al.: Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1073-1079.

AC x 4; A x 4 → 3 x CMF; AC x 4 → 3 x CMF; CEF; CAF; AC x 4 → Paclitaxel (Taxol®); TAC x 6 (A = Adriamycin; C = Cyclophosphamide; M = Methotrexat; F = 5-Fluorouracil; E = Epirubicin; T = Taxotere® bzw. Docetaxel).

Bis heute sind fünf bedeutende Studien mit zirka 10 000 Patientinnen zur Rolle der Taxane in der adjuvanten Situation publiziert worden. Drei dieser Studien zeigten einen signifikanten Vorteil für Taxane in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben und zwei weitere Studien in Bezug auf das Gesamtüberleben. Bei zwei der Studien scheint der Vorteil der Taxane auf Patientinnen mit Tumoren ohne Expression von Hormonrezeptoren beschränkt zu sein. Diese Beobachtung stammt allerdings aus Analysen von Subgruppen und muss deshalb entsprechend vorsichtig interpretiert werden. (vgl. *Tabelle 3*) (5).

Eine Hochdosistherapie mit Knochenmarks- oder Stammzellrücktransfusion kann heutzutage nicht empfohlen werden, auch wenn möglicherweise bei bestimmten Subgruppen (junge Patientinnen mit rezeptornegativem Mammakarzinom?) (6) bessere Resultate als mit einer Standarddosistherapie erzielt werden können. Hingegen könnten in Zukunft so genannt «dosisintensive Therapien» (Behandlungen mit verkürztem Therapieintervall) eine Rolle in der Adjuvanz spielen, da kürzlich auch günstige Resultate darüber publiziert wurden. Für die Routineanwendung können diese Therapien zurzeit nicht empfohlen werden (7).

Unsichere Hormonabhängigkeit

Bei Patientinnen mit Tumoren mit unsicherer Hormonabhängigkeit oder anderen ungünstigen Prognosefaktoren (HER2/neu, G3) und demzufolge erhöhtem Rezidivrisiko empfiehlt sich die Kombination von Chemo- und Hormontherapie, da diese der alleinigen Hormontherapie überlegen ist (8). Die Kombinationsbehandlung sollte zudem sequenziell erfolgen, da in einer amerikanischen Studie die Behandlung mit Chemotherapie gefolgt von Tamoxifen signifikant bessere Resultate zeigte als die simultane Behandlung (9).

Postmenopausale Patientinnen

Hormonabhängige Tumoren

Bei postmenopausalen Patientinnen mit hormonabhängigen Tumoren setzen sich in den Empfehlungen die Aromatasehemmer (5 Jahre) durch. In allen bisher publizierten Studien sind sie dem Tamoxifen bezüglich krankheitsfreiem Überleben signifikant überlegen. In diesen Studien wurde einerseits die Wirkung von Anastrozol (Arimidex®) und Letrozol (Femara®) mit Tamoxifen verglichen (10, 11); andererseits wurde die Wirkung von Exemestan (Aromasin®) und Anastrozol sequenziell nach zwei bis drei Jahren Tamoxifen-Behandlung bei weiterhin rezidivfreien Patientinnen untersucht (*Tabellen 1 und 2*) (12, 13). In einer weiteren Studie wurde zudem die Wirkung von Letrozol bei Patientinnen, welche fünf Jahre mit Tamoxifen behandelt worden waren und weiterhin rezidivfrei waren, mit Placebo verglichen (14). Obschon die Resultate dieser Studien mit Aromatasehemmern in der adjuvanten Situation viel versprechen, sind weitere

Untersuchungen notwendig, um die Langzeittoxizität der Aromatasehemmer insbesondere in Bezug auf Risiken für Osteoporose-/Knochenfrakturen und kardiovaskuläre Erkrankungen sowie in Bezug auf kognitive Funktionsveränderungen besser verstehen zu können. Die ATAC-Studie, bei der man über eine mediane Beobachtungszeit von 68 Monaten verfügt, zeigte beispielsweise eine signifikante Zunahme der Knochenfrakturen bei den Patientinnen, welche Anastrozol einnahmen. Das Risiko für ischämische kardiovaskuläre Nebenwirkungen scheint jedoch mit Anastrozol nicht erhöht.

Interessante neue Ansätze in der adjuvanten Behandlung könnte in der Zukunft auch das Antiöstrogen Fulvestrant (Faslodex®), eventuell in Kombination mit Aromatasehemmern, bei Tumoren mit einer Überexpression von HER2/neu ergeben (15, 16).

Hormonunabhängige Tumoren

Bei Patientinnen mit hormonunabhängigen Tumoren wird wie bei prämenopausalen Patientinnen eine Chemotherapie empfohlen. Bei älteren postmenopausalen Patientinnen (vide infra) muss die Wahl der Kombinationschemotherapie auf den Allgemein- und Organzustand abgestimmt werden.

Unsichere Hormonabhängigkeit

Patientinnen mit Tumoren mit unsicherer Hormonabhängigkeit profitieren von einer kombinierten Chemo- und Hormontherapie (17). Obwohl, wie schon erwähnt, die sequenzielle Behandlung mit Chemotherapie gefolgt von einer Hormontherapie mit Tamoxifen der simultanen Behandlung signifikant überlegen ist, bleibt jedoch im Moment noch offen, ob dies auch auf die kombinierte Chemo- und Hormontherapie mit Aromatasehemmern zutrifft.

Spezialfälle: sehr junge und sehr alte Patientinnen

Sehr junge Patientinnen haben, bei gleichem Stadium, eine schlechtere Prognose als ältere prämenopausale Frauen und zudem ein erhöhtes Risiko für Lokalrezidive. Ausserdem wird bei jungen Patientinnen mit hormonabhängigen Tumoren und alleiniger adjuvanter Chemotherapie ein kürzeres krankheitsfreies Überleben als bei Patientinnen mit hormonunabhängigen Tumoren beobachtet. Deshalb sollte bei sehr jungen Patientinnen mit hormonabhängigen Tumoren die Hormontherapie den Hauptbestandteil der adjuvanten Behandlung darstellen (18). Die adjuvante Nachbehandlung von sehr alten Patientinnen wurde in den meisten Studien zu wenig untersucht. Die Behandlungsindikation und Wahl der Medikamente muss deshalb sehr sorgfältig abgewogen werden. Da die gängigen Behandlungsschemata grundsätzlich für jüngere Frauen entwickelt worden sind, welche weder die Komorbiditäten noch die speziellen Charakteristika von alten Menschen besitzen, müssen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Medikamenten und verminderte Knochenmarksreserven mitberücksichtigt werden (19).

Präoperative Behandlung

Die primär medikamentöse Behandlung mit Hormonen oder Chemotherapie stellt von jeher eine mögliche Behandlungsstrategie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen dar, bei denen eine Operation wegen lokal fortgeschrittenem Tumorstadium oder aus gesundheitlichen Gründen (meistens betagte Patientinnen) nicht in Frage kommt.

Die primäre Hormonbehandlung bei postmenopausalen Patientinnen mit hormonabhängigen Tumoren wurde oft mit Tamoxifen untersucht. In den meisten Studien sind die Resultate einer primären Behandlung mit Tamoxifen jedoch schlechter als mit einer Operation (20). Neuere Studien haben die Wirkung einer präoperativen Behandlung mit Aromatasehemmern (Letrozol und Anastrozol über 3 bis 4 Monate) bei postmenopausalen Patientinnen mit hormonabhängigen Tumoren untersucht und diese mit Tamoxifen verglichen. Wie in der adjuvanten sind auch in dieser Situation Aromatasehemmer der Behandlung mit Tamoxifen überlegen (22, 23). Ein Tumoransprechen (klinisch bzw. mit Ultraschall und Mammografie dokumentiert) war mit Aromatasehemmern signifikant häufiger nachweisbar als mit Tamoxifen. Eine brusterhaltende Chirurgie war deswegen bei 45 Prozent der Patientinnen (versus 35% der mit Tamoxifen behandelten Patientinnen) möglich.

Die primäre Hormonbehandlung bei prämenopausalen Patientinnen mit hormonabhängigen Tumoren mit LH-RH-Analoga, mit Kombinationen von LH-RH-Analoga und Tamoxifen oder Aromatasehemmern ist bisher nur ungenügend untersucht worden. Ausserhalb von klinischen Studien können solche Behandlungsstrategien nicht empfohlen werden.

Verschiedene Strategien mit primärer Chemotherapie sind beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen Mammakarzinom bei prä- und postmenopausalen Patientinnen untersucht worden (24). Auch sind in den letzten Jahren Arbeiten über die primäre Chemotherapie bei operablen Patientinnen (meistens mit grösseren Primärtumoren) publiziert worden, die die Resultate einer präoperativen mit einer postoperativen Chemotherapie verglichen haben. Die NSABP-Studie B-18 untersuchte beispielsweise die Wirksamkeit von vier Zyklen AC (Adriamycin und Cyclophosphamid), entweder prä- oder postoperativ verabreicht. Die Resultate zeigten keinen Vorteil für die eine oder andere Behandlungssequenz in Bezug auf Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben oder Auftreten von Fernmetastasen (25). Interessant ist allerdings die Beobachtung in dieser Studie, dass eine pathologisch verifizierte komplette Remission nach der präoperativen Chemotherapie (bei 13% der Patientinnen) mit einer signifikant besseren Prognose verbunden war (5 Jahre krankheitsfreies Überleben: 83,6% versus 64% bei allen Patientinnen der Studie).

In der Nachfolgestudie, B-27 der NSABP, wurde die Chemotherapie mit dem Zusatz von vier Zyklen (Taxotere®) intensiviert. Dies bewirkte eine signifikante Zunahme der pathologisch verifizierten kompletten Remissionen (von 9,8% unter AC versus 18,7% mit zusätzlichem Docetaxel) (26). Eine eindruckliche Zunahme der pathologischen kompletten Remissionen (CR)

mit Hilfe des Docetaxel-Zusatzes konnte auch in der Studie von Smith beobachtet werden: Vier Zyklen CVAP mit Docetaxel zeigten eine CR-Rate bei 30,8 Prozent der Patientinnen im Vergleich zu 15,4 Prozent bei Patientinnen, die CVAP ohne Docetaxel erhielten (27).

Der Vorteil einer präoperativen Behandlung besteht darin, dass der Anteil von Patientinnen mit grossem Primärtumor oder Missverhältnis zwischen Tumor- und Brustgrösse zunimmt, welche anschliessend brusterhaltend chirurgisch behandelt werden können. Eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie in Kombination mit Taxanen scheint die grösste Remissionsrate zu zeigen. Eine pathologische komplette Remission (Fehlen von nachweisbaren Tumorzellen im operierten Gewebe) scheint dabei mit einer besseren Prognose zu korrelieren.

Bei postmenopausalen Patientinnen mit hormonabhängigem Tumor kann eine Hormontherapie mit Aromatasehemmern während drei bis vier Monaten eine gute Alternative zur präoperativen Chemotherapie darstellen.

Schlussfolgerungen

Die Empfehlungen zur adjuvanten Behandlung beim Mammakarzinom werden jeweils neuesten Studienergebnissen angepasst: Nach den neuesten Empfehlungen der 9. St. Galler Konsensuskonferenz wird die Wahl der Therapie vorwiegend von der Hormonabhängigkeit des Primärtumors und dem Menopausestatus abhängig gemacht, während den anderen etablierten Prognosefaktoren eine mitbestimmende Rolle zukommt. Mehrere neue Medikamente ergänzen heute das Armentarium der adjuvanten Behandlungsempfehlungen: Dazu gehören die Aromatasehemmer und die Taxane, während die Anwendung von Medikamenten, wie dem Antikörper Herceptin®, sich noch im Untersuchungsstadium innerhalb von Studien befindet.

Wichtig in der adjuvanten Situation des Mammakarzinoms bleibt, dass die Behandlung nicht nur die Risikoumstände, sondern auch die Wünsche und Vorstellungen der Patientin berücksichtigen sollte («tailored treatment»). Lebensqualitätsuntersuchungen sollten deshalb ein integrierter Bestandteil klinischer Studien sein.

Es besteht Hoffnung, dass durch weitere Entwicklungen mit genetischen Tumortests die Behandlungen in Zukunft noch besser risikoadaptiert und optimiert und unnötige oder unwirksame Therapien vermieden werden können. ■

*Dr. med. Katharina Buser
(Korrespondenzadresse)*

*Prof. Dr. med. Monica Castiglione-Gertsch
Abteilung Oncocare
Engeriedspital*

3012 Bern

E-Mail: kbuser@sonnenhof.ch

Das Literaturverzeichnis befindet sich auf der Rückseite.

Quellen:

1. Peto R. et al.: UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20–69 years. *Lancet*. 2000; May 20; 355(9217): 1822.
2. Castiglione M.: Persönliche Notizen aus der St. Gallen Early Breast Cancer Conference, Januar 2005.
3. Dellapasqua S. et al.: Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Women With Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1736–1750.
4. Klijn J.G. 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 randomised trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 343–353.
5. Nowak K. et al.: Systematic review of taxane-containing versus non-taxane-containing regimens for adjuvant and neoadjuvant treatment of early breast cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5: 372–380.
6. Berry D.A. et al.: Effects of improvements in chemotherapy on disease-free and overall survival of estrogen-receptor negative, node-positive breast cancer: 20-year experience of the CALGB & U.S. Breast Intergroup. *Breast Cancer Research Treat* 2004; 88: 17.
7. Marc L. et al.: Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1431–1439.
8. International Breast Cancer Study Group: Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: A randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1833–1846.
9. Albain K.S.: Do all patients with endocrine-responsive early breast cancer need adjuvant chemotherapy before endocrine treatment? *Breast* 2005; 14: 9–10.
10. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group: Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131–2139.
11. BIG 1-98 Collaborative Group* presented by B. Thürlimann. BIG 1-98: A Prospective Randomized Double-Blind Double-Dummy Phase III Study to Evaluate Letrozole as Adjuvant Endocrine Therapy for Postmenopausal Women with Receptor-Positive Breast Cancer. *The Breast* 2005; 14 (Suppl 1): S3(Abstract S4).
12. Coombes R. Ch. et al.: A Randomized Trial of Exemestane after Two to Three Years of Tamoxifen Therapy in Postmenopausal Women with Primary Breast Cancer. *N. Engl J Med* 2004; 350 (11): 1082–92.
13. Kaufmann M. et al.: On behalf of the GABG and the ABCSG. Benefits of switching postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: combined results from 3123 women enrolled in the ABCSG Trial 8 and the ARNO 95 Trial. *The Breast* 2005; 14 (Suppl. 1): S38(Abstract P81).
14. Goss P.E. et al.: A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(19): 1793–1802.
15. Goss P.: Persönliche Mitteilung.
16. Osborne C.K. et al.: Crosstalk between estrogen receptor and growth factor receptor pathways as a cause for endocrine therapy resistance in breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2005; 15; 11(2 Pt 2): 865s–870s.
17. International Breast Cancer Study Group : Endocrine responsiveness and tailoring adjuvant therapy for postmenopausal lymph node negative breast cancer: A randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1054–1065.
18. Aebi S. et al. for the International Breast Cancer Study Group: Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer? *Lancet* 2000; 355: 1869–1874.
19. Biganzoli L. et al.: Adjuvant therapy in elderly patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2004; 5(3): 188–95; discussion 196–197.
20. Huober J. et al.: Neoadjuvant endocrine therapy in primary breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2004; 5(5): 341–347.
21. Wong Z.W., Ellis M.J.: Neoadjuvant endocrine therapy for breast cancer: an overlooked option? *Oncology (Huntingt)*. 2004; 18(4): 411–20; discussion 421, 424, 429 passim.
22. Eiermann W. et al. for the Letrozole Neo-Adjuvant Breast Cancer Study Group: Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol*. 2001; 12(11): 1527–1532.
23. Dowsett M. et al.: IMPACT Trialists: Short-term changes in Ki-67 during neoadjuvant treatment of primary breast cancer with anastrozole or tamoxifen alone or combined correlate with recurrence-free survival. *Clin Cancer Res*. 2005 15; 11(2 Pt 2): 951s–958s.
24. Londero V. et al.: Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol*. 2004; 14(8): 1371–1379.
25. Wolmark N. et al.: Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001; (30): 96–102.
26. Bear H.D. et al.: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27: The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2003 15; 21(22): 4165–4174.
27. Smith I.C. et al.: Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol*. 2002; 15; 20(6): 1456–1466.
28. Boccardo F. et al.: Italian Breast Cancer Cooperative Group. Sequential tamoxifen and aminoglutethimide versus tamoxifen alone in the adjuvant treatment of postmenopausal breast cancer patients: results of an Italian cooperative study. *J Clin Oncol* 2001; 19(22): 4209–4215.
29. ATAC Trialists' Group: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*. 2005 1; 365 (9453): 60–62.
30. Jones S.E. et al.: Three-year results of a prospective randomized trial of adjuvant chemotherapy for patients with stage I-III operable, invasive breast cancer comparing four courses of doxorubicin/cyclophosphamide to four courses of docetaxel/cyclophosphamide. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: abstr 59.
31. Mamounas E.P. et al.: Paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: abstr 12.
32. Martin M et al.: TAC improves DFS and OS over FAC in node positive early breast-cancer patients, BCIRG001. In: San Antonio Breast Cancer Symposium; 2003; San Antonio, TX: abstr 43.
33. Henderson I.C. et al.: Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 976–983.
34. Buzdar A.U. et al.: Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1073–1079.