

Therapie des lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms

Ein Konzept am Brustzentrum St. Gallen

Für den Befund «lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom», einem unscharf definierten, aber täglich weltweit verwendeten Begriff, liegt nur eine dürftige Datenlage zur Therapie vor. In diesem Artikel wird versucht, eine therapeutisch sinnvolle Einteilung für diese Situation vorzunehmen. Zudem stellen die Autoren ein Therapiekonzept vor, das am Brustzentrum des Kantonsspitals St. Gallen angewendet wird.

SALOME RINIKER, BEAT THÜRLIMANN, THOMAS RUHSTALLER



Salome Riniker



Beat Thürlimann



Thomas Ruhstaller

Das lokal fortgeschrittene Mammakarzinom (LABC, locally advanced breast cancer) beschreibt eine Gruppe von Tumoren, von denen die meisten zwei Kriterien vereinen:

- ▲ Eine primäre Resektion ist nicht möglich oder wird als nicht sinnvoll erachtet.
- ▲ Primär wird eine neoadjuvante Therapie in Betracht gezogen.

Definitionen: «lokal fortgeschrittenes» und «inflammatorisches» Karzinom

Bis heute existiert keine einheitliche Definition für das LABC. Früher wurde es grob definiert als ein bei Diagnosestellung nicht operierbarer Brustkrebs oder Brustkrebs mit extrem schlechten Überlebenschancen nach alleiniger chirurgischer Therapie.

Hagensen und Stout prägten den Begriff des «*locally advanced breast cancer*» erstmals 1943 und stellten Diagnosekriterien auf, welche heute ungefähr den Stadien III-A und -B entsprechen: Lymphödem der Haut, Satellitenläsionen, inflammatorisches Karzinom, nicht mobilisierbare Lymphknotenmetastasen (1). Ein internationaler Konsensus bezüglich Definition des LABC existiert bis heute nicht.

In der Praxis haben sich aber für die Definition «*locally advanced*» (lokal fortgeschritten) folgende Kriterien, von denen zumindest eines erfüllt sein muss, durchgesetzt:

- ▲ Tumoren > 5 cm (T3)
- ▲ Haut- oder Brustwandinfiltration (T4)
- ▲ inflammatorische Karzinome (T4c)

- ▲ fixierte axilläre Lymphknotenkonglomerate (cN2a) oder

- ▲ infraklavikuläre Lymphknotenmetastasen (cN3).

Auch der Begriff «*inflammatorisches Karzinom*» ist unscharf definiert. Es handelt sich dabei um eine klinisch-pathologische Entität, bei der eine tumorassoziierte Entzündung zumindest eines Teils der Haut (> 1/3 der Brustoberfläche) mit dem klassischen Entzündungszeichen vorliegt. Häufig besteht auch eine diffuse, hauptsächlich vorliegende Lymphangiokarzinose der Brust, gelegentlich ohne umschriebene erkennbare Tumorbildung. Darum kann durch die Mammografie in diesen Fällen – ausser bei Dichteanhebung des Brustgewebes und bei Hautverdickung – kein weiterer pathologischer Befund erhoben werden. Eine Feinnadelpunktion ist häufig negativ, gelegentlich sind sogar einzelne entnommene Stanzzyylinder negativ. Empfohlen wird, bei der Biopsie auch entzündetes Hautgewebe zu entnehmen. Dabei findet sich die charakteristische, aber für die Diagnose «*inflammatorisches Karzinom*» nicht notwendigerweise vorliegende Lymphangiokarzinose der Haut. Wir halten uns in diesem Artikel an die oben beschriebenen Definitionen.

Einteilungskonzept LABC für die Therapie

Für die Wahl des neoadjuvanten Therapiekonzepts bei LABC gibt es wenige Untersuchungen, vor allem kaum aussagekräftige, prospektiv randomisierte Studien. Die bisher publizierten, randomisierten Studien untersuchten zwar meistens den Wert einer spezifischen neoadjuvanten Therapie, fokussierten aber

nicht auf LABC. Sie schlossen überwiegend weniger fortgeschrittene Tumoren ein, bei denen ebenfalls von einer neoadjuvanten Therapie profitiert werden kann. Hierfür verwenden wir den ebenfalls recht unklaren Begriff «large operable tumors» mit folgender bester Definition:

Der Operateur ist der Meinung, dass

- ▲ für eine R0-Resektion eine Mastektomie angezeigt ist, aber
- ▲ bei gutem Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie eine brusterhaltende, kosmetisch zufriedenstellende Operation möglich wäre.

Diese Tumoren wären primär R0-resektabel, werden aber präoperativ vorbehandelt, um eine brusterhaltende Operation zu ermöglichen. Es gibt aber auch LABC-zugeordnete Stadien, welche primär operabel wären, also zum Beispiel ein T3N0-Stadium in einer sehr grossen Brust. Diese Grauzone in der Definition für LABC betrifft etwa 3 bis 4% aller Mammakarzinome.

Dies führt zu folgender praktischer Einteilung, die wir in diesem Artikel weiterverwenden werden:

1. **primäre inoperable LABC (die meisten T4-Stadien, inflammatorische Tumoren)**
2. **primäre operable LABC (meistens cT3, cNx)**
3. **«large operable»-Tumoren**

Diese drei Gruppen stellen eine rein anatomische Stadieneinteilung dar. Es handelt sich hier aber um biologisch sehr heterogene Tumoren, vom rasch proliferierenden, hochaggressiven, endokrinnegativen Karzinom bis zum lange Zeit verdrängten, niedriggradigen, hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom. Auch bleibt das Verhältnis Brustgrösse zu Tumorgrösse unbeachtet.

Häufigkeit

Dank verbesserter Untersuchungstechniken und Screeningprogrammen machen die reinen LABC in den westlichen Industriestaaten nur einen geringen Anteil aller Mammakarzinome aus. In der Schweiz liegt der Anteil gemäss der Pattern-of-Care-Studie zwischen minimal 12% (mit Screening) und maximal 19% (ohne Screening) (2). In Entwicklungs- und Schwellenländern stellt sich die Lage anders dar, beispielsweise in Südafrika liegt der Anteil an Stadium-III-Tumoren bei 30%.

Neoadjuvante Therapie – Datenlage

Folgende Vorteile einer neoadjuvanten Therapie werden postuliert:

- ▲ durch «downstaging» ermöglichte R0-Resektionen oder brusterhaltende Operationen
- ▲ frühe Behandlung von systemischen Mikrometastasen
- ▲ «In-vivo»-Testung des Ansprechens auf verschiedene Therapien (vs. «blinde» adjuvante Therapie).

Bereits vor über 100 Jahren wurde die Rückbildung eines Brustkrebses nach Ovarektomie beobachtet. Auch wurde versucht, durch präoperative Bestrahlung eine bessere Resektabilität zu erreichen. Das heute verwendete neoadjuvante Therapiekonzept mit Systemtherapie bei LABC wurde erstmals in den späten Siebzigerjahren von De Lena beschrieben (3). Durch eine neoadjuvante Chemotherapie konnte oft eine Größenreduktion des Tumors und der inflammatorischen Komponente erreicht werden. Ausserdem konnte ein Downstaging des axillären Lymphknotenbefalls und somit eine sekundäre operative Therapie ermöglicht werden. Zudem lagen mehrere Ergebnisse aus retrospektiven Studien vor, die die Wirksamkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie im Hinblick auf das rezidivfreie und Gesamtüberleben belegen. Neoadjuvante Therapiekonzepte mit multimodalem Vorgehen sind deshalb seit Langem beim primär inoperablen LABC als Standardbehandlung akzeptiert, obwohl grössere Studien dazu fehlen (4).

Ausgehend von den beobachteten Remissionen beim primär inoperablen Mammakarzinom wurden auch randomisierte Studien zur Prüfung des Stellenwerts der neoadjuvanten Chemothera-

pie beim operablen Mammakarzinom durchgeführt. Hier ist die grosse, prospektiv randomisierte NSABP-B18-Studie zu erwähnen, welche bei primär operablen Mammakarzinomen dieselbe neoadjuvante mit adjuvanter Chemotherapie (4 Zyklen Doxorubicin/Cyclophosphamid) verglich. Die primäre Chemotherapie ist hinsichtlich rezidivfreien Überlebens und Gesamtüberleben der adjuvanten Chemotherapie ebenbürtig (5).

Mit der neoadjuvanten Therapie konnte die Rate an brusterhaltenden Operationen moderat gesteigert werden (neoadjuvant 69% vs. adjuvant 60%); der grösste Effekt konnte bei grossen Tumoren (> 5 cm) erzielt werden (22 vs 8%). Eine Metaanalyse bestätigte diese Resultate. In den untersuchten Studien wurden aber neben LABC auch viele operable Mammakarzinome eingeschlossen. Es wurde also mehr auf die neoadjuvante Therapie als auf das optimale Gesamtvorgehen bei LABC fokussiert (6).

Die prognostische Bedeutung des Ansprechens

Sind nach einer neoadjuvanten Therapie im Brustgewebe und den axillären Lymphknoten keine invasiven und nicht invasiven Tumorzellen mehr nachweisbar, spricht man von einer *pathologisch kompletten Remission (pCR)*.

Die Bestimmung der histopathologischen Tumorregression nach Sinn (Tabelle 1) ist in der Schweiz ein weitverbreitetes Instrument (7).

Die Methodologie der Präparateaufbereitung, der histologischen Beurteilung, der Kategorisierung und der Art, was in welcher Weise im Pathologiebericht übermittelt wird, ist aber weniger standardisiert als in der adjuvanten Situation.

Tabelle 1:

Tumorregression (TRG) nach Sinn (7)

Definitionen:

TRG 0:	kein Effekt
TRG 1:	vermehrte Tumorsklerose mit herdförmiger resorptiver Entzündung und/oder deutlichen zytopathischen Effekten
TRG 2:	weitgehende Tumorsklerose mit nur fokal noch nachzuweisendem, ev. auch multifokalem minimalinvasiven Resttumor
TRG 3:	kein invasiver Resttumor
TRG 4:	kein Resttumor

In der NSABP-18-Studie wie auch in anderen Studien wurde ein enger Zusammenhang zwischen dem Ansprechen des Primärtumors und der Langzeitprognose festgestellt. Patientinnen, die eine histopathologische Komplettremission (pCR) aufwiesen, hatten ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben als Patientinnen mit nur partieller Remission (8). Vor allem das frühe Erreichen einer pCR und nicht die durch eine Intensivierung der Chemotherapie später doch noch erreichte pCR ist für die Prognosevorhersage wertvoll. Dies führte dazu, dass die pCR als früher Surrogatmarker für das Überleben dient und somit verschiedene neoadjuvante Therapieregime gegeneinander verglichen werden können. Vor allem die deutsche Studiengruppe untersuchte auf diese Weise viele verschiedene neoadjuvant eingesetzte Chemotherapieregime. Bei konventionell adjuvanten Therapiestudien können erste Resultate oft erst nach über 5 Jahren Beobachtungszeit ausgewertet werden. Die Resultate eines Chemotherapieregimes in der neoadjuvanten Situation generiert rasch in kleineren Studien Surrogatdaten für die adjuvante Situation und dient damit als biologisches Modell, um optimale adjuvante Chemotherapieregime zur weiteren Prüfung in grossen, adjuvanten Studien auszuwählen.

«First select the target»: Die Tumorbiologie spielt die Hauptrolle

Mit der Akzeptierung der Erkenntnis, welche erstmals an der St. Galler Konsensuskonferenz 2005 postuliert wurde, dass das Ansprechen auf die Chemotherapie primär von der Biologie des Tumors und weniger von der Art des Regimes abhängt (first select the target), wurde die Bedeutung der Resultate all dieser Studien relativiert (9). Die pCR-Rate wird in stärkerem Ausmass durch die Biologie der Tumoren bestimmt als vom gewählten Chemotherapieregime. Rasch proliferierende, duktale, endokrinsensitive und HER2-überexprimierende Tumoren reagieren meist viel sensibler auf Chemotherapie mit rascherer Regression als Tumoren mit starker Hormonrezeptorexpression oder lobuläre Karzinome. Obwohl rasch proliferierende Tumoren ein besseres Therapieansprechen zeigen, haben sie insgesamt je-

doch eine schlechtere Prognose. Durch eine Intensivierung des neoadjuvanten Chemotherapieregimes, wie zum Beispiel die Zugabe von Taxanen, kann zwar die pCR-Rate gesteigert werden, dies wirkt sich aber nicht weiter auf das Gesamtüberleben aus (10).

Diagnostik und Verlaufsbeurteilung

Sorgfältige Untersuchungen der lokalen Tumorausdehnung mit Lymphknotenbestimmung sowie gute Staging-Untersuchungen sind zur Festlegung des Therapiekonzepts unerlässlich, da die prätherapeutische Krankheitsausdehnung die Art der Operation und der Radiotherapie beeinflusst.

Die *primäre Diagnostik zur Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung* beinhaltet neben der klinischen Untersuchung eine beidseitige Mammografie und Mammasonografie inklusive Sonografie der axillären Lymphknoten. Die MR-Mammografie wird an unserer Institution nur sehr zurückhaltend und in speziellen Situationen eingesetzt. Obwohl durch MRI mehr Karzinome diagnostiziert werden können, die mit anderen Untersuchungen verpasst werden (höhere Sensitivität), konnte kein positiver Effekt auf die Rezidivrate oder das Überleben gezeigt werden. Zudem ist die Rate an falsch-positiven Befunden hoch und stellt für die Patientinnen eine hohe Belastung dar. Das PET-CT hat in der Beurteilung des axillären Lymphknotenstatus einen höheren Wert und wird in Situationen mit klinisch axillärem Befall gerne zum Staging angewendet, insbesondere auch zur Beurteilung eines allfälligen infra- bis supraklavikulären oder parasternalen Lymphknotenstatus (11).

Bei sichtbarem Tumor sind die *prätherapeutische Fotodokumentation* und das Anfertigen einer *Folie* (Skizze der Tumorausdehnung mit anatomischen Markpunkten) für die Verlaufsbeurteilung sehr hilfreich. Das Therapieansprechen wird bei LABC primär klinisch (Palpation, Folie) und bei Befund «large operable» auch bildgebend (meist sonografisch) beurteilt. Die genaue präoperative Tumorausdehnung ist bei LABC weniger kritisch, da meist ohnehin eine modifiziert radikale Mastektomie geplant wird. Auch während der neoadjuvanten Thera-

pie ist eine engmaschige Verlaufsbeurteilung wichtig, damit, falls der Tumor rasch regredient ist, auch eine sekundäre Markierung (coil insertion) zur besseren Operationsplanung erwogen werden kann.

Der Primärtumor muss, wenn keine gesicherten Lymphknotenmetastasen vorliegen, vor Therapiebeginn mittels «core-needle»-Biopsie gesichert werden; eine FNP ist nicht ausreichend. Am Biopsiepräparat sollten neben den Hormonrezeptoren auch der HER2-Status, die Tumordifferenzierung und der Proliferationsindex (Mib-1) bestimmt werden.

Klinisch oder sonografisch suspekter Lymphknoten können, falls notwendig, mittels Feinnadelpunktion weiter abgeklärt werden.

Das Therapiekonzept

Bei *primär inoperablen Tumoren* ist die Indikation für eine neoadjuvante Chemotherapie klar gegeben, mit dem Ziel, dass der Tumor operabel und damit eine kurative Therapie überhaupt möglich wird. Oft ist auch eine primäre Systemtherapie mit nachfolgender Operation in palliativer Absicht angezeigt. In letzter Zeit wurde diese Frage auch im Hinblick darauf diskutiert, ob die Entfernung des Primärtumors bei metastasierenden oder lokal fortgeschrittenen Stadien auch für das Gesamtüberleben von Bedeutung sei (12). Mehrere Studien untersuchen diese Frage nun erstmals prospektiv (13).

Bei den viel häufigeren, *primär operablen «large operable»-Tumoren* richtet sich das primäre Vorgehen hauptsächlich nach der Einschätzung des Chirurgen und der Biologie des Tumors. Hierbei sollten am Tumorboard zwei Fragen mitdiskutiert werden:

1. Wie hoch ist die Chance auf ein gutes Ansprechen dieses Tumors?
2. Würde dieser Patientin nach einer primären Operation mit grosser Wahrscheinlichkeit ohnehin eine adjuvante Chemotherapie empfohlen werden?

(Oder: Ist die Patientin bereit – einzig wegen der durchschnittlich nur moderaten Chancenerhöhung auf brusterhaltendes Vorgehen – eine intensive Chemotherapie durchzumachen?)

Wird Frage 2 negativ beantwortet, würde die Patientin mit einer neoadjuvanten Chemotherapie übertherapiert sein, und zwar allein aufgrund eines (eventuellen) kosmetischen Vorteils. Natürlich sollte dies mit der Patientin und allenfalls ihren Angehörigen offen diskutiert werden. Bei den *formal lokal fortgeschrittenen Tumoren, die aber primär operabel wären*, fehlen uns klare Grundlagen, um sie therapeutisch der einen oder anderen Gruppe zuzuordnen. Wir schlagen vor, dies individuell am Tumorboard zu diskutieren und bei operablen, grossen Tumoren T4 und T3/N+ eher entsprechend den inoperablen Tumoren zu verfahren, hingegen bei den Tumoren T3, cN0 eher entsprechend den «large operable»-Tumoren gemäss der Biologie des Tumors. Dies sollte insbesondere dann gelten, wenn auch bei grosser lokoregionärer Tumorlast ohnehin keine Chemotherapie geplant ist (z.B. bei sehr alten Patientinnen oder Begleitkrankheiten) (Tabelle 2).

Neoadjuvante Chemotherapie

Die Zusammensetzung und Dauer der neoadjuvanten Therapie richtet sich nach der Biologie des zu behandelnden Tumors, unter Berücksichtigung der Targets und des Risikos entsprechend den Empfehlungen des St. Galler Konsensus (14). Durch Kombination von Anthrazyklinen und Taxanen können eine höhere Ansprechrate und mehr brusterhaltende Operationen erreicht werden, jedoch ohne dass ein verlängertes Gesamtüberleben sehr wahrscheinlich ist (15).

Praktische Überlegungen

Generell soll die gesamte Chemotherapie präoperativ verabreicht werden. Dafür sprechen die Ergebnisse der adjuvanten Studien sowie die Schwierigkeit der Patientinnen, nach Therapiepausen mit zwischenzeitlicher Operation wieder mit einer intensiven Chemotherapie zu beginnen. Allein der zweimalige Haarverlust ist eine hohe Hürde für die erfolgreiche Durchführung eines solchen «Sandwich-Konzepts». Bei älteren Patientinnen mit Kontraindikationen für eine Chemotherapie und stark hormonrezeptorpositiven Tumoren kann auch eine primäre endokrine Therapie ohne Che-

motherapie zum Einsatz kommen. Das Tumoransprechen tritt in solchen Situationen meist nur langsam ein, komplette Remissionen sind selten, und die Therapiedauer sollte mindestens 3 bis 4 Monate betragen. Aromataseinhibitoren sind in dieser Situation wirksamer als Tamoxifen (16).

Chirurgie

Das operative Vorgehen nach einer neoadjuvanten Chemotherapie ist erschwert und nicht standardisiert. Bisher existieren keine klaren Richtlinien, bei welchen Patientinnen nach neoadjuvanter eine brusterhaltende Therapie (BET) angestrebt werden darf und bei welchen eine Mastektomie mehr Sicherheit bietet (17). Bei *primär inoperablen LABC und bei inflammatorischen Tumoren* wird wegen der hohen Lokalrezidivrate generell eine Mastektomie mit Axillaclearance empfohlen, auch wenn eine gute Remission nach präoperativer Therapie vorliegt. Bei den «large operable»-Tumoren besteht primär das Ziel, brusterhaltend zu operieren. Dabei beeinflusst auch das Muster der Tumorreduktion das weitere

operative Vorgehen. Liegt ein «konzentrisches Schrumpfen» zu einem einzelnen Tumorknoten vor, kann dieser eventuell auch durch eine BET vollständig entfernt werden.

Bei Tumorregression mit über das ganze ehemalige Tumorbett verstreuten Einzel-tumorzellherden («scattered») würde ein grösserer Anteil dieser Tumorzellnester durch BET mit Entfernen des Haupttumorknotens zurückgelassen.

Chen erarbeitete unabhängige Risikofaktoren für erhöhte Lokalrezidivraten bei BET nach neoadjuvanter Therapie bei Stadium II/III. Diese Faktoren sind: cN2/3, lymphovaskuläre Invasion, residuelle pathologische Tumorgrosse > 2 cm, multifokales Muster des Resttumors (Tabelle 3) (18).

Die sorgfältige Auswahl der Patientinnen, denen eine BET angeboten werden kann, sollte als interdisziplinäre Entscheidung und unter Berücksichtigung aller genannten Selektionskriterien erfolgen. Die Frage des *chirurgischen Vorgehens in der Axilla*, insbesondere des optimalen Zeitpunkts der Sentineloperation (SNE) bei «large operable»-Tumoren mit

Tabelle 2:

Therapiekonzept bei lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom (LABC)

inoperables LABC	neoadjuvante Therapie, meist Chemotherapie Mastektomie mit Axilla-Clearance RT Thoraxwand RT Lymphabfluss (cN2 oder ≥ pN2)*
operables LABC	cT4 und cT3, cN+: eher gemäss inoperablem LABC cT3, cN0: eher gemäss «large operable»-Tumoren
«large operable» Tumoren	neoadjuvante Chemotherapie in Betracht ziehen, wenn ▲ hohe Response-Wahrscheinlichkeit auf CT besteht (~ Biologie: ER/PgR, HER-2, Mib-1) ▲ adjuvante Chemotherapie ohnehin geplant wäre Art der Operation gemäss Ansprechen RT: ● Brust nach brusterhaltender Operation ● Thoraxwand nach Mastektomie wenn cT3 oder/und > 4LK ● Lymphabfluss, wenn cN2 oder/und ≥ pN2*

* Axillallevel 1 und 2 werden nach Axilla-Clearance nicht bestrahlt

Tabelle 3:

Risikofaktoren für Lokalrezidive nach brusterhaltender Operation (18)

cN2/3, lymphovaskuläre Invasion, residuelle pathologische Tumorgrosse > 2 cm, multifokales Muster (pattern) des Resttumors			
Anzahl Risikofaktoren:	0-1	2	3
5-Jahres-Lokalrezidiv-Rate:	3%	2-12%	3-18%
Bei ≥ 3 Risikofaktoren oder multifokalem Regressionsmuster wird eine Mastektomie empfohlen.			

cN0, ist weiterhin offen. Retrospektive Daten und eine Metaanalyse von 21 Therapiestudien zeigen mit 11% respektive 12% falschnegativen SNE eine vergleichbare Rate wie prätherapeutische SNE-Studien (19, 20).

Die Durchführung der SNE nach neoadjuvanter Chemotherapie mit den oben erwähnten Einschränkungen ist somit vertretbar. Da das Risiko für einen nodalen Befall beim LABC aber sehr hoch ist und das Ausmass des axillären Befalls direkten Einfluss auf die Entscheidung und Ausdehnung der adjuvanten Radiotherapie hat, favorisieren wir die initiale prätherapeutische SNE, auch wenn dadurch zwei chirurgische Eingriffe benötigt werden (21). Häufig wird dieser Eingriff benutzt, um auch ein venöses Portsystem für die geplante intensive Chemotherapie einzulegen.

Radiotherapie

Die Radiotherapie nach brusterhaltender Therapie ist auch im Rahmen einer neoadjuvanten Therapie unbestritten und ein wichtiger Eckpfeiler zur Verhinderung von Lokalrezidiven – sowohl in palliativer wie in kurativer Absicht. Indikationen für eine Postmastektomie-Bestrahlung der Brustwand und der Lymphabflussgebiete (üblicherweise Level III der Axilla und supraklavikuläre LK) basieren auf dem Initialstadium entsprechend dem klassischen Therapieablauf. In den grossen prospektiven Phase-III-Studien wurden keine Patientinnen mit neoadjuvanten Therapiekonzepten eingeschlossen, und es liegen einzig retrospektive Studien mit geringer Patientenzahl vor. Eine Postmastektomie-Radiotherapie wird bei einem Initialstadium cT3/T4 empfohlen, ebenfalls bei einem Stadium cN2/3 oder ab pN2, dann aber inklusive einer Bestrahlung der Lymphabflusswege.

Daher ist es wichtig, den axillären Lymphknotenstatus bei Diagnose exakt zu untersuchen und zu dokumentieren. Bei den LABC ist hier das PET-CT oft hilfreich. In unserer Institution sehen wir die Indikation zur adjuvanten Radiotherapie

bei LABC als obligaten Bestandteil der Behandlung. Die Axilla wird üblicherweise nach einer Axilla-Clearance nicht adjuvant bestrahlt (22).

Postoperative Hormon- und Immuntherapie

Die Strategien richten sich wie üblich auch nach der Biologie des Tumors gemäss den St. Galler Konsensusempfehlungen (14). ▲

Dr. med. Salome Riniker
Brustzentrum Kantonsspital St. Gallen
9007 St. Gallen

Prof. Dr. med. Beat Thürlimann
Brustzentrum Kantonsspital St. Gallen
9007 St. Gallen

Dr. med. Thomas Ruhstaller
(Korrespondenzadresse)
Brustzentrum Kantonsspital St. Gallen
9007 St. Gallen
E-Mail: thomas.ruhstaller@kssg.ch

Quellen:

1. Hagensen CD., Stout AP.: Carcinoma of the breast: II. Criteria of operability. *Ann Surg* 1943; 118: 859–870.
2. Ess S., Savidan A. et al.: Geographic variation in breast cancer care in Switzerland. *Cancer Epidemiology* 2010; 01.
3. De Lena M., Zucali R. et al.: Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemotherapy Pharmacol* 1987; 1: 53–5.
4. Kaufmann M., von Minckwitz G. et al.: International expert panel of the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2600–08.
5. Fisher B., Bryant J. et al.: Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2672–85.
6. Mauri D., Pavlidis N. et al.: Neoadjuvant vs adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 188–94.
7. Sinn HP., Schmid H. et al.: Histologische Regression des Mammakarzinoms nach primärer (neoadjuvanter) Chemotherapie. *Geburtshilfe und Frauenh* 1994; 54: 556–58.
8. Wolmark N., Wang J. 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.

9. Goldhirsch A., Coates AS. et al.: First select the target: better choice of adjuvant treatments for breast cancer patients. *Ann Oncol* 2006; 17: 1772–76.

10. Rastogi P., Anderson SJ. et al.: Preoperative Chemotherapy: Updates of NSABP B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26: 778–85.

11. Van der Hoeven JJ., Krak NC. et al.: FDG-PET in staging of locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 27: 407–10.

12. Rutekamp J., Voogd AC. et al.: A systemic review of the impact of breast surgery on survival of patients with distant metastases at initial presentation. *Eur J Cancer* 2010; 8 (3): abstr. 455.

13. Primary operation in synchronous metastatic invasive breast cancer (POSITIVE), ABCSG, NCT01015625. Studie in Patientenrekrutierung.

14. Goldhirsch A., Ingle JN. et al. (Panel members): Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 8: 1319–29.

15. Bear HD., Anderson S. et al.: The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from NSABP B-27 Protocol. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4165–74.

16. Eiermann W., Paepke S. et al.: Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized doubleblind multicenter study. *Ann Oncol* 2001; 12: 1527–1532.

17. Bucholz TA., Lehman CD. et al.: Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: A national cancer institute conference. *J Clin Oncol* 2008; 26: 791–97.

18. Chen AM., Meric-Bernstam F. et al.: Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2005; 103: 689–95.

19. Xing YMF., Cox DD. et al.: Metaanalysis of sentinel node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 539–46.

20. Mamounas EP., Brown A. et al.: Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from the NSABP B-27 Protocol. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2694–02.

21. Sabel MS., Scott AF. et al.: Sentinel node biopsy prior to neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 2003; 186: 102–05.

22. Huang EH., Tucker SL. et al.: Radiation treatment improves local-regional control and cause-specific survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4691–99.