

Mammakarzinom im Frühstadium: St. Gallen Konsensus 2011

Neue Erkenntnisse und Kontroversen in der Behandlung

Die Konferenz von St. Gallen, welche zweijährlich durchgeführt wird, hat dieses Jahr erneut ein Panel von 51 Experten zusammengeführt, um ein Konsensdokument mit Empfehlungen zur Diagnostik und primären Behandlung des frühen Brustkrebses herauszugeben. Die genannten Empfehlungen kamen durch einen Abstimmungsprozess zustande, in welchem über 100 Fragen bearbeitet wurden.

ALEXANDRE BODMER, MONICA CASTIGLIONE



Alexandre
Bodmer



Monica
Castiglione

In diesem Prozess spiegelte sich in erster Linie die Meinung der Experten, welche sich aus unterschiedlichen Spezialgebieten und verschiedenen Ländern in St. Gallen zusammenfanden (1). Behandelte Themen umfassten die lokalen Behandlungen, die Tumorbiologie, die Hormontherapie, die adjuvante sowie die neoadjuvante Chemotherapie, die Immuntherapie und den Einsatz von Bisphosphonaten in der adjuvanten Therapie.

Nachfolgend werden in einem Überblick die wichtigsten vom Expertenpanel erarbeiteten Empfehlungen vorgestellt. Besprochen werden sowohl die neuen Erkenntnisse wie auch die Kontroversen.

Lokale Behandlungen

Axilläre Chirurgie

Ein wichtiges Thema war dieses Jahr die lokale Behandlung, vor allem die axilläre Chirurgie neben der Radiotherapie der Mamma.

Obwohl die Bedeutung des Sentinellymphknotens geklärt ist, wurde während des St. Galler Konsensus-

treffens 2011 die Validität der Notwendigkeit der Axilladisektion nach der Sentinellymphknoten-Untersuchung ausgeprägt debattiert.

Zwei Studien dienten dieser Diskussion als Basis. Eine war die Studie von Krag, welche 2010 im «Lancet of Oncology» (2) publiziert wurde und welche zeigte, dass der Verzicht auf die Axilladisektion *im Falle von negativem Sentinellymphknotenstatus* bezüglich lokaler Kontrolle und Gesamtüberleben eine sichere Methode darstellt. Die zweite, die Studie Z001 der ACOSOG (3), zeigte, dass Patientinnen, welche klinisch keinen Befall der axillären Lymphknoten aufweisen und bei welchen pathologisch Makrometastasen (> 2 mm) in 1 oder 2 Sentinellymphknoten gefunden werden, bezüglich Gesamtüberleben nicht von einer Axilladisektion profitieren. Dies trifft allerdings ausschliesslich auf die brusterhaltende Chirurgie zu, gefolgt von einer komplementären Radiotherapie mit Tangentialaxen, die teilweise die Axilla mit einbezieht. Ebenfalls dürfen nur höchstens 4 axilläre Lymphknoten befallen sein. Die neoadjuvante Behandlung fehlte in dieser Studie.

Bei Befall des Sentinellymphknotens durch Mikrometastasen (< 2 mm) oder durch isolierte Zellen, welche lediglich durch Immunohistochemie entdeckt wurden, ist für die Mehrzahl der Experten des St. Galler Konsens (> 90%) eine axilläre Chirurgie *nicht* indiziert, und dies unabhängig von der Art des chirurgischen Eingriffs am Primärtumor. Daraus ergibt sich eindeutig die Anweisung, die Immunohistochemie nicht routinemässig zum Nachweis einer geringen Tumormasse im Sentinellymphknoten durchzuführen, da dies klinisch irrelevant ist.

Es scheint also akzeptiert, dass die Axilladisektion, unabhängig von der Art der angewendeten Mam-

ABSTRACT

Early breast cancer: The St. Gallen Consensus 2011

During the St. Gallen Breast Conference as usual the last day was devoted to the development of a consensus document on diagnostic and treatment of early breast cancer. Fifty-one experts from different countries and from different medical specialties were asked to answer to more than 100 relevant questions by a voting system. Several items were nearly unanimously accepted, for several other no consensus could be reached.

Surgery of the axilla was debated, and accepted is now to perform sentinel lymph nodes only in case of negative sentinel nodes or micrometastases or in case of only 1-2 involved nodes (when breast conserving surgery and radiation therapy are performed, not in case of mastectomy without radiation therapy).

Fortsetzung auf Seite 18

machirurgie, unterlassen werden kann, sowohl bei negativem Sentinellymphknoten als auch im Fall von durch isolierte Tumorzellen oder durch Mikrometastasen (< 2 mm) infiltrierten Sentinellymphknoten.

Bei brusterhaltender Chirurgie wird ebenfalls empfohlen, im Fall von Infiltration von 1 bis 2 Sentinellymphknoten durch Makrometastasen (> 2 mm) keine Axilladisektion durchzuführen; allerdings gilt dies nur, wenn der Chirurgie eine komplementäre Radiotherapie mit die Axilla einbeziehenden Feldern und eine adäquate adjuvante Behandlung folgt.

Die Axilladisektion bleibt dagegen unerlässlich im Fall einer Mastektomie, im Fall von mehr als 2 infiltrierten Lymphknoten oder wenn eine Kontraindikation für eine komplementäre Radiotherapie besteht.

Radiotherapie

Bei brusterhaltender Chirurgie

A Carcinoma in situ

Die adjuvante Radiotherapie nach brusterhaltender Chirurgie bleibt für ein duktales Carcinoma in situ ein Standardvorgehen, da sich dadurch das Risiko eines ipsilateralen Rückfalls (4–7) um mehr als 50% reduzieren lässt.

Ein Diskussionspunkt war allerdings die Möglichkeit, die Radiotherapie nach einer radikalen Chirurgie bei bestimmten

Fällen zu unterlassen: Möglich scheint dies bei Frauen zu sein, welche älter als 70 Jahre sind, sowie bei einem Carcinoma in situ mit niedrigem histologischem Grad und mit geringem Rückfallrisiko. Die sichere Unterscheidung von Patientinnen mit geringem Risiko ist schwierig, weshalb darüber weiterhin diskutiert werden muss. Die Subgruppenanalyse in den 4 zitierten Studien hat keine Daten ergeben, welche mit Sicherheit Patientinnen mit niedrigem Risiko identifizieren, welche nicht oder wenig von der Radiotherapie (5, 6, 8, 9) profitieren.

B Invasives Karzinom

Die beschleunigte oder hypofraktionierte Mammariotherapie (whole breast radiation therapy) wird mittlerweile von mehr als 90% der Experten als therapeutische Option nach brusterhaltender Chirurgie betrachtet, da sich dadurch die Behandlungszeit von 25 auf 16 Fraktionen reduziert.

Gemäss der untersuchten Population in der Referenzstudie (10) sollte aber erwähnt sein, dass dieser Ansatz nur für Tumoren zutrifft, welche kleiner als 5 cm sind, und für Fälle, in welchen kein Lymphknotenbefall besteht.

Die partielle intraoperative Radiotherapie bleibt ein kontroverses Thema, auch wenn 49% der Experten diesen Ansatz als einzige und hinreichende Behandlung bewerten, welche keiner Ergänzung

mit externer Radiotherapie bedarf. Ob dies tatsächlich zutrifft, bleibt strittig. Es ist verfrüht, Schlussfolgerungen über die Qualität der lokalen Kontrolle mit der partiellen Radiotherapie zu ziehen. Die Länge des Follow-ups der pivotalen Studie (11) ist mit einem Median von 2,5 Jahren vorläufig noch zu kurz, und die Ereignisse sind noch zu beschränkt, um eine definitive Beurteilung zu erlauben. Hier sei ebenfalls erwähnt, dass in dieser Studie 14% der Patientinnen eine kombinierte intraoperative und externe Radiotherapie erhalten haben. Resultate anderer laufender Studien müssen abgewartet werden, um diesen Ansatz zu validieren.

Trotzdem scheint die partielle intraoperative Radiotherapie in klar definierten Situationen eine sinnvolle Option, um zum Beispiel den Boost auf das Tumorbett zu ersetzen. Ebenfalls eine gute Möglichkeit ist die Radiotherapie bei Patientinnen, die älter als 70 Jahre sind, oder bei Tumoren, die kleiner als 3 cm sind, mit R0-Resektion und ohne Lymphknotenbefall.

Bei Mastektomie

Die Radiotherapie nach einer Mastektomie gilt für 88% der Experten dann als Standardvorgehen, wenn 4 und mehr axilläre Lymphknoten befallen sind, aber auch wenn es sich um einen grossen Primärtumor von mehr als 5 cm Durchmesser handelt.

Die Kontroverse entsteht hier bei der Frage, ob Frauen unter 45 Jahren mit einem Befall von nur 1 bis 3 Lymphknoten und auch Frauen mit einer ausgedehnten lymphovaskulären Infiltration von einer adjuvanten Radiotherapie nach Mastektomie profitieren.

Der Mangel an Daten erlaubt es aktuell nicht, diesbezüglich eine eindeutige Position zu vertreten. Die Studie SUPREMO (= Selective Use of Postoperative Radiotherapy after Mastectomy) wird vielleicht in naher Zukunft Klarheit bringen.

Tumorale Biologie, Phänotyp und Analyse der Genexpression

Das Mammakarzinom ist eine sehr heterogene Krankheit. Als anerkanntes Modell gilt die Klassifikation der unterschiedlichen Subtypen, welche von Perou (12) mithilfe der molekularen Analyse der Genexpression vor 11 Jahren

Fortsetzung von Seite 17

Accelerated hypo fractionated radiation therapy was unanimously accepted, as well as radiation after mastectomy in case of more than 3 involved axillary nodes or in case of large tumors. Controversial was however the need for radiation therapy after mastectomy for patients with 1-3 positive axillary nodes or for young patients at a higher risk for local recurrence.

A long discussion was devoted to molecular biologic characteristics of breast cancer, as defined by Charles Perou. The panelists agreed that these procedures, which are not generally available, should not yet be routinely used for therapeutic decisions.

Adjuvant treatments were extensively discussed: hormonal treatment in the premenopause should not include aromatase inhibitors, whereas for postmenopausal patients these compounds for 5 years were unanimously accepted. Tamoxifen was considered standard in premenopausal women and a possibility in some postmenopausal patients.

The routine use of bisphosphonates in the adjuvant setting was rejected by the majority of the panel members.

Chemotherapy was regarded as necessary in patients with high-grade tumors, high proliferation index, low or absent hormone receptors, over-expression of HER2 and triple negative disease. No standard regime could be defined but a sequence of anthracyclines and taxanes was accepted by the majority of the experts.

In conclusion the Consensus process confirmed the extreme importance of new biological knowledge of the disease and showed that several diagnostic and therapeutic items are belonging to general accepted practice; several issues, however, still remain highly controversial.

Keywords: St. Gallen Consensus 2011, surgery, radiation, adjuvant treatment

Tabelle:

Immunohistochemische Subtypen und therapeutische Empfehlungen, angepasst aus Goldhirsch A, Wood W.C, Senn H-J et al. Annals of Oncology; June 2011 (1)

Molekular-biologische Subtypen	Klinisch-pathologische Definition	Behandlung
Luminal A	Luminal A ER-PgR: positiv HER2: negativ Ki67: tief, ≤ 14%	Hormontherapie selten Indikation für eine Chemotherapie gemäss prognostischen Parametern, insbesondere Lymphknotenbefall
Luminal B	Luminal B, HER2: negativ ER: positiv, PgR: positiv/negativ HER2: negativ Ki67: erhöht Luminal B, HER2: positiv Idem + HER2: positiv	Hormontherapie Chemotherapie gemäss prognostischen Parametern, Expressionsniveau der Hormonrezeptoren und gemäss Wunsch der Patientin Chemotherapie + Anti-HER2, danach Hormontherapie
HER2: überexprimiert	HER2: positiv, non luminal ER-PgR: negativ HER2: überexprimiert oder erhöht	Chemotherapie + Anti-HER2 mit Ausnahme kleiner Tumore < 5mm (pT1a)
Basal Like	Triple negativ ER-PgR: negativ HER2: negativ	Chemotherapie

entwickelt wurde. Diese Subtypen entsprechen unterschiedlichen Tumorbiologien. Derzeit besteht kein Standardtestverfahren, um routinemässig die molekularbiologischen Subtypen zu charakterisieren. Dagegen sind die immunohistochemischen Parameter, wie die Expression der Hormonrezeptoren, der histologische Grad und in geringerem Ausmass der Proliferationsindex Ki67, reproduzierbar und weitgehend zugänglich. Von einem Grossteil der Experten wurden diese klinisch-pathologischen Subtypen (Tabelle), welche gemäss immunohistochemischen Parametern definiert wurden, als Goldstandard für die Risikoevaluation von Rezidiven bewertet. Obwohl sie nicht mit den molekularbiologischen Subtypen, welche durch die Analyse der Genexpression festgelegt wurden, gleichgesetzt werden können, stellen sie eine gute Approximation dar.

Vorläufig sollte die molekulare Analyse der Genexpression nicht als Routineverfahren zur Unterstützung therapeutischer Entscheidungen eingesetzt werden, weder für die Wahl der Art der Chemotherapie noch für die eines spezifischen Zytostatikums.

Laufende Studien versuchen derzeit diese Tests zu validieren.

Die Mehrheit der Panelteilnehmer akzeptierte die Anwendung von Onco-typeDX im Fall von hormonsensiblen Mammakarzinom, um einen Rezidivscore zu ermitteln und das Ansprechen auf ein adjuvantes CMF-Regime (Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil) vorherzusagen, auch wenn diese Daten nur auf retrospektiven Studien basieren (13). Tatsächlich kann

sich dieser Test für das Mammakarzinom des Typus Luminal B, HER2-negativ, ohne Befall der axillären Lymphknoten oder mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten als nützlich erweisen: Bei niedrigem Rückfallscore scheint die Chemotherapie keinen Nutzen zu erbringen (14).

Adjuvante Hormontherapie

Gemäss allgemein akzeptierter Definition handelt es sich um ein *hormonsensibles Mammakarzinom*, wenn > 1% der Tumorzellen Rezeptoren für Östrogen und/oder Progesteron exprimieren.

Prämenopausale Patientinnen

Beim hormonsensiblen Karzinom gilt die Behandlung mit Tamoxifen wie auch die Kombination mit einer Unterdrückung der Ovarialfunktion (UOF; SFO) nach wie vor als Standard. *Allerdings geht mehr als die Hälfte der Experten davon aus, dass diese Kombination keinen zusätzlichen Nutzen im Vergleich zum alleinigen Einsatz von Tamoxifen aufweist.* So haben auch mehrere Studien nicht abschliessend demonstrieren können, dass die Kombination einer SFO mit Tamoxifen im Vergleich zum alleinigen Einsatz von Tamoxifen einen Zusatznutzen erbringt, und dies unabhängig davon, ob eine zusätzliche Behandlung gegeben wurde, die eine Amenorrhö induziert (15, 16). Die Studie SOFT (= Suppression of Ovarian Function Trial) der Studiengruppe IBCSG wird vielleicht eine definitive Antwort auf diese Frage geben.

Die Unterdrückung der Ovarialfunktion ist nur dann indiziert, wenn für Tamoxifen eine Kontraindikation besteht.

Die 2005 publizierte Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (17) hatte belegt, dass die Unterdrückung der Ovarialfunktion signifikant das Rezidiv und die Sterblichkeit des Mammakarzinoms reduziert. Allerdings wurde damals gezeigt, dass nach einer adjuvanten Chemotherapie die Suppression der Ovarialfunktion keinen Zusatznutzen erbrachte.

Die Kombination aus einem Aromatasehemmer (AI) und der Unterdrückung der Ovarialfunktion wird bei Kontraindikation gegen Tamoxifen ebenfalls von mehr als 70% der Experten gutgeheissen. Diese Zustimmung basiert auf der Studie von M. Gnant, welche zeigte, dass diese Behandlung dem Tamoxifen gleichwertig ist (18).

Zudem wurde einstimmig bestätigt, dass eine genotypische Analyse des CYP2D6 nicht für Patientinnen unter Tamoxifen durchgeführt werden sollte. Zwei negative Studien hierzu wurden 2010 während des Symposiums in San Antonio präsentiert. Die erste, retrospektiv zur Population der ATAC-Studie, wies keinen Unterschied zwischen den unterschiedlichen Typen der «Metabolizers» in Bezug auf das Rezidivrisiko aus. Die zweite Studie, ebenfalls retrospektiv, diesmal zur Population der BIG1-98-Studie, kam zum gleichen Schluss.

Postmenopausale Patientinnen

Die Aromatasehemmer stellen nicht die einzig mögliche Hormontherapie für postmenopausale Frauen dar. *Tamoxifen bleibt unter bestimmten Bedingungen die erste Wahl.* Dies ist beispielsweise bei älteren Frauen, bei Intoleranz ge-

genüber Aromatasehemmern, bei schwerer Osteoporose oder bei einem Tumor mit geringem Rezidivrisiko (kleiner Tumor, ohne Befall der Lymphknoten und Grad 1) der Fall.

Allerdings wird von einem Grossteil der Panelteilnehmer (79%) für postmenopausale Frauen ein Aromatasehemmer vorgeschlagen, wenn eine metastatische Infiltration der Lymphknoten besteht.

Bei Indikation für Aromatasehemmer gibt es keine Präferenz für den Upfront-Einsatz oder für die Sequenz Aromatasehemmer gefolgt von Tamoxifen oder umgekehrt. Mehrere Studien haben diese unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten getestet, ohne dass sich eine davon wirkungsvoller gezeigt hätte (19, 20). Alle drei Ansätze sind somit zulässig.

Für mehr als die Hälfte der Experten sollte die Behandlung mit Aromatasehemmer die Dauer von 5 Jahren nicht überschreiten, ungeachtet der Tatsache, ob ein Lymphknotenbefall besteht oder nicht.

Tatsächlich sind derzeit keine Daten von klinischen Studien vorhanden, welche den Einsatz eines Aromatasehemmers über 5 Jahre hinaus rechtfertigen würden.

Neoadjuvanz

Zum ersten Mal wird auch die neoadjuvante Hormontherapie von einer grossen Mehrheit der Panelteilnehmern (> 90%) als vernünftige Option für postmenopausale Patientinnen mit einem hormonsensiblen Tumor (Allred > 6) eingestuft.

Dieser Ansatz erlaubt annähernd für 70% der Betroffenen eine brusterhaltende Chirurgie (21). Die Dauer dieser Behandlung ist noch umstritten. In der Literatur scheinen 8 Monate eine bessere Reduktion des Tumolvolumens zu erlauben als 4 Monate (22). Für die Panelteilnehmer bestand zwar kein Konsens, aber eine Tendenz zur Administration bis zum maximalen Ansprechen des Tumors.

Bisphosphonate

Die Verwendung der Bisphosphonate in der adjuvanten Situation wurde anhand der Resultate der AZURE-Studie (23) diskutiert. Die meisten Panelteilnehmer hiessen ihre allgemeine Anwendung zusammen mit einer Hormontherapie nicht

gut. Die AZURE-Studie hat die Resultate der ABCSG 12-Studie (18) nicht bestätigt, da sie keinen Nutzen bezüglich Überleben ohne Progression zeigte. *Ein Vorteil scheint sich lediglich bei postmenopausalen Patientinnen zu zeigen, da der anti-tumorale Effekt von einem östrogen-armen Milieu abhängig sein könnte.* Bestätigungen diesbezüglich werden erwartet.

Chemotherapie und adjuvante Immuntherapie

Die Indikation für eine Chemotherapie wird immer im Hinblick auf traditionelle biologische Variablen evaluiert wie

- ▲ der hohe Grad (G3)
- ▲ der erhöhte Proliferationsindex (auch wenn der Test keine standardisierte Methodologie aufweist und die Cut-off-Werte nicht eindeutig festgelegt sind)
- ▲ die schwache Expression der Hormonrezeptoren (< 50%)
- ▲ die Überexpression des HER2 oder
- ▲ der triple-negative Charakter des Tumors.

Dies korreliert mit den molekular-biologischen Subtypen.

Risikofaktoren wie Alter, Tumorgrosse oder Lymphknotenbefall sind unbestrittene prognostische Parameter. Diese eignen sich aber nicht zwangsläufig als prädiktive Faktoren für das Ansprechen auf die Chemotherapie.

Annähernd 60% der Panelteilnehmer halten den Befall von 1 bis 3 Lymphknoten nicht für eine formelle Indikation zu einer adjuvanten Chemotherapie, dies sollte ihrer Meinung nach erst ab 4 betroffenen Lymphknoten der Fall sein.

Die lymphovaskuläre Invasion als Kriterium für eine adjuvante Chemotherapie stand ebenfalls in der Kontroverse. Die lymphovaskuläre Invasion als Kriterium für eine adjuvante Chemotherapie stand ebenfalls in der Kontroverse (48% der Panelteilnehmer waren dagegen und 40% dafür).

Bei Überexpression von HER2 – mit Ausnahme von Tumoren mit einer Grösse < 5 mm (pT1a) – besteht eine Indikation für eine Chemotherapie in Verbindung mit einer Immuntherapie mit Trastuzumab, wobei die Behandlung vorzugsweise parallel stattfinden soll.

Zwar existiert kein «Standard-Chemotherapieprogramm», aber eine sequenzielle As-

soziation von Anthrazyklinen und Taxanen wird von der Mehrheit bevorzugt. Es gibt keine Indikation, Trastuzumab alleine oder mit einer Hormontherapie in der adjuvanten Situation zu verwenden, auch wenn die Panelteilnehmer dies als Ausnahmeoption im Fall von Kontraindikation gegen eine Chemotherapie ansehen.

Die doppelte Blockierung des HER2 (mittels Trastuzumab und Lapatinib) wurde für neoadjuvante Behandlungen (24, 25) untersucht, wobei die Resultate noch nicht abschliessend sind. Für die Mehrheit der Experten sollte die Standarddauer der Immuntherapie ein Jahr betragen. Prospektive Studien, welche die Frage der optimalen Dauer von Trastuzumab adjuvant evaluieren, laufen derzeit (HERA-Studie: 1 vs. 2 Jahre Therapie).

Fazit

Der Konsens von St. Gallen 2011 bestätigte die grosse Bedeutung der Tumorbiologie und der verschiedenen identifizierten molekularbiologischen Subtypen der Mammakarzinome, welche die enorme Heterogenität dieser Erkrankung aufzeigen. Diese Subtypen müssen in den Entscheidungsprozess der adjuvanten Therapie integriert werden. Die therapeutischen Mittel sind unverändert, ihr Einsatz dagegen wurde verfeinert, was insbesondere das Ausmass der Chirurgie und der Radiotherapie verringert. ▲

Dr. med. Alexandre Bodmer
E-Mail: alexandre.bodmer@hcuge.ch

und

Prof. Dr. med. Monica Castiglione-Gertsch
E-Mail: monica.castiglione-gertsch@hcuge.ch

Centre du Sein et Unité d'Onco-Gynécologie médicale
Département de médecine
Hôpital universitaire de Genève (HUG)
1211 Genève

Die Autoren und die Redaktion bedanken sich ganz herzlich bei Frau Clelia Castiglione für die Übersetzung auf Deutsch.

Quellen:

1. Goldhirsch A, Wood W, Coates AS, Gelber AD, Thürlimann B, Senn H-J et al.: Strategies for subtypes-dealing with diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen international Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncol.* 2011; June 27. Online published (doi: 10.1093/annonc/mdr304).

2. Krag DN et al.: Sentinel Lymph node dissection compared with conventional axillary lymph node dissection in clinically node negative patients with breast cancer: overall survival findings from NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 927–933.
3. Giuliano AE et al.: Axillary dissection versus no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA* 2011; 305: 569–575.
4. Solin LJ.: The impact of adding radiation treatment after breast conservation surgery for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 41: 187–192.
5. Fisher B et al.: Prevention of invasive breast in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol* 2001; 28: 400–418.
6. Wapnir I et al.: Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 Randomized Clinical Trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 478.
7. Fisher B et al.: Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 1581–1586.
8. EORTC radiotherapy group, Bijker N et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten years results of EORTC randomized phase III trial 10853. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3381–3386.
9. Cuzick J et al.: Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 21.
10. Wehlan T et al.: Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 513–520.
11. Vaidya JS et al.: Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 91–102.
12. Perou CM et al.: Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000; 406: 747–52.
13. Paik S et al.: Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative estrogen receptor-positive breast cancer. *JCO* 2006; 24: 3726–3734.
14. Albain K et al.: Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy, a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncology* 2010; 11: 55–65.
15. Baum M et al.: Adjuvant goserelin in pre-menopausal patients with early breast cancer: results from Zipp study. *Eur J Cancer* 2006; 42: 885–890.
16. Robert NJ et al.: Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen with ovarian ablation in premenopausal women with axillary node-negative receptor-positive breast cancer < 3 cm. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 5a.
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-years survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–717.
18. Gnani M et al.: Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 679–691.
19. Baum M et al.: Anastrozole alone or in combination with tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first result of ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131–2139.
20. Mouridsen H et al.: Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 766–776.
21. Ellis MJ et al.: Randomised phase II trial neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarkers outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype. *ACOSOG Z1031. JCO* 2011; 29: 2342–2349.
22. Krainick-Strobel UE et al.: Neoadjuvant letrozole in postmenopausal estrogen and/or progesterone receptor positive breast cancer: a phase IIb/III trial to investigate optimal duration of preoperative endocrine therapy. *BMC Cancer* 2008; 8: 62–67.
23. Coleman RE.: Adjuvant treatment with zoledronic acid in stage II/III breast cancer. The AZURE trial (BIG 01/04). *Abstr 226, San Antonio Breast Cancer Symposium* 2010.
24. Gianni L.: Neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab: antitumor and safety analysis of a randomized phase II study NeoSphere. *Abstract 1000, San Antonio Breast Cancer Symposium* 2010.
25. Baselga J.: First result of NeoALTO trial (BIG01-06/EGF106903): a phase III randomized, open label, neoadjuvant study of lapatinib, trastuzumab and their combination plus paclitaxel in women with HER2-positive primary breast cancer. *Abstract 291, San Antonio Breast Cancer Symposium* 2010.