

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

INTERDISZIPLINÄRE ONKOLOGIE

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie

Neoadjuvante Therapie des Mammakarzinoms

de Vries C, Bartsch R

Interdisziplinäre Onkologie 2012;

4 (1), 9-12

Homepage:

www.kup.at/acoasso

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Neoadjuvante Therapie des Mammakarzinoms

C. de Vries¹, R. Bartsch²

■ Einleitung

Brustkrebs ist die häufigste maligne Tumorerkrankung der Frau. Oft liegt bereits in frühen Erkrankungsstadien eine systemische Beteiligung in Form von Mikrometastasen vor, ein zuverlässiger Nachweis solcher minimaler Absiedlungen ist derzeit jedoch nicht möglich. Letztlich hat die adjuvante Therapie das Ziel, Mikrometastasen zu eradizieren und dadurch ein systemisches Rezidiv zu verhindern. Eine Metaanalyse aller weltweit in Studien behandelten Frauen zeigte, dass die postoperative systemische Chemo- und/oder Hormontherapie das rezidivfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben signifikant verbessert [1].

Seit den frühen 1980er-Jahren wird die systemische Behandlung als initialer Therapieansatz („primär“, „präoperativ“, „neoadjuvant“) bei lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen, exulzerierten oder inflammatorischen Mammakarzinomen angewendet und ist mittlerweile als Goldstandard etabliert (Evidenzgrad 1b). Inzwischen wird auch beim operablen Mammakarzinom immer häufiger eine präoperative Therapie durchgeführt, sofern das Ziel eine Reduktion der Tumorgöße darstellt, um eine brusterhaltende Operation zu ermöglichen. Dabei konnte das amerikanische „National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project“ (NSABP) die prinzipielle Gleichwertigkeit eines adjuvanten und neoadjuvanten Ansatzes etablieren [2].

Kandidaten für eine präoperative Therapie

Entsprechend den derzeitigen Empfehlungen werden die folgenden Patienten als Kandidaten für eine neoadjuvante Therapie angesehen: Patienten, bei denen eine primäre brusterhaltende Therapie nicht möglich erscheint, oder deren kosmetische Resultate einer Brusterhaltung wahrscheinlich nicht befriedigen werden, sowie Patientinnen, deren Tumoren typische prädiktive Marker aufweisen, die auf ein gutes Ansprechen auf Chemotherapie schließen lassen (niedrige oder fehlende Hormonrezeptorexpression, hohes Grading, hohe Proliferationsrate, nicht-lobuläre Histologie) (Evidenzgrad 4) [3, 4], wobei die letztere Gruppe bei primärer möglicher Brusterhaltung optimal in Studien behandelt werden sollte.

Ziel der neoadjuvanten Therapie

Durch die Verabreichung einer präoperativen Therapie soll eine Reduktion des Tumorumfanges gewährleistet werden, wodurch bei einem primär inoperablen Karzinom eine sekundäre Operabilität erzielt werden kann. Bei operablen Tumoren ist es möglich, die Rate an brusterhaltenden Operationen zu erhöhen [5] und das kosmetische Ergebnis für die Patientin zu verbessern (Evidenzgrad 1a).

Ein großes Ziel der neoadjuvanten Therapie stellt jedoch das Erreichen einer pathologisch kompletten Remission (pCR) dar, da sich gezeigt hat, dass eine pCR das Gesamtüberleben der Patientinnen verbessert. Die am häufigsten verwendete Definition einer pCR lautet: Abwesenheit von invasivem Tumor in Brust und Axilla im Operationspräparat [6].

Die Effektivität der präoperativen systemischen Therapie ist durch die Beobachtung des Primärtumors unmittelbar verfolgbar.

Das Risiko einer Tumorprogression unter neoadjuvanter Behandlung liegt < 3 %, jedoch sollte solch ein Ereignis nicht als verpasste Gelegenheit für eine kurative Resektion angesehen werden, sondern vielmehr als Marker für einen aggressiven und potenziell therapierefrakären Tumor.

Initiales Staging und Verlaufskontrollen

Einem neoadjuvanten Therapieansatz muss stets eine Biopsie zur Diagnosesicherung vorausgehen, anhand derer der histologische Subtyp (invasiv, duktal oder lobulär), das Grading, der Hormonrezeptorstatus, der Her2-Status sowie die Ki-67-Expression (und gegebenenfalls der p53-Status) ermittelt werden. Diese Variablen können als prädiktive Marker Verwendung finden, auch können sie bei der Wahl der zu applizierenden Medikamente helfen.

Zunehmend erfolgt die Einteilung des Mammakarzinoms nach molekularbiologischen Kriterien mittels Genexpressionsanalysen in unterschiedliche Subtypen. In der klinischen Praxis wird dabei jedoch im Allgemeinen auf eine Näherung mittels Immunhistochemie (IHC) und In-situ-Fluoreszenz-Hybridisierung (FISH) zurückgegriffen [7]. Die Auswahl der Therapie (sowohl prä- als auch postoperativ) wird von diesen biologischen Subtypen stark beeinflusst, da etwa hochgradig hormonabhängige im Gegensatz zu 3-fach negativen Tumoren keine optimalen Kandidaten für eine neoadjuvante Chemotherapie darstellen (Evidenzgrad 3).

Zum Staging vor neoadjuvanter Therapie gehören Mammographie und Sonographie beider Brüste und der axillären Lymphknoten. Falls die Tumorausdehnung mittels Mammographie nicht exakt ermittelbar ist, sollte eine Magnetresonanztomographie (MRT) beider Mammæ durchgeführt werden. Die Methode, die sich bei der einzelnen Patientin als aussagekräftigste herausgestellt hat, soll für weitere Staginguntersuchungen im Therapieverlauf herangezogen werden. Im Rahmen des Stagings werden weiters ein Thoraxröntgen in 2 Ebenen und eine Oberbauchsonographie empfohlen. Auch wenn umstritten, erfolgt häufig ein Ganzkörperknochenscan zum Ausschluss ossärer Sekundaria. Dies kann zahlreiche Röntgen- oder MRT-Kontrollen aufgrund unklarer Scan-Befunde nach sich ziehen. Heute wird die präoperative Diagnostik zumeist mit Computertomographie (CT) des Thorax und des Abdomens durchgeführt, auch wenn prospektive

Aus der ¹Internen Abteilung, KH Dornbirn, und der ²Klinischen Abteilung für Onkologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Catharina de Vries, Interne Abteilung, KH Dornbirn, A-6850 Dornbirn, Lustenauerstraße 4; E-Mail: interne@dornbirn.at

Daten letztlich fehlen, die eine solche Vorgehensweise unterstützen.

Nach jedem 2.–3. Therapiezyklus sollte mittels der initial aussagekräftigsten Methode (MG plus Sonographie, MRT-Mammographie) ein Restaging erfolgen, einerseits um das Ansprechen zu evaluieren, andererseits um bei einer eventuellen Tumormprogression möglichst rasch das weitere Vorgehen definieren zu können.

Bei Patientinnen mit gutem Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie kann zumeist eine brusterhaltende Operation durchgeführt werden, wobei eine vorangehende Multizentrität eine Kontraindikation für eine brusterhaltende Operation sein sollte. Die postoperative Therapie ist vom Her2- und Hormonrezeptorstatus abhängig und besteht entweder aus einer Antikörpertherapie mit Trastuzumab und/oder aus einer endokrinen Therapie. Die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie nach neoadjuvanter zytostatischer Behandlung mit so genannten nicht-kreuzresistenten Medikamenten ist umstritten und wird derzeit nicht von prospektiv randomisierten Daten unterstützt (siehe dazu unten). Bei brusterhaltender Operation werden die Patientinnen noch einer Bestrahlung der Brust sowie gegebenenfalls der Axilla unterzogen.

■ Entwicklung der neoadjuvanten systemischen Therapie

Ein grundlegendes Protokoll, die Studie B-18 der NSABP, verglich prospektiv randomisiert eine präoperative mit einer postoperativen systemischen Therapie [2, 5]. Wichtig war anfänglich die Fragestellung, ob die neoadjuvante Therapie durch Verzögerung der Operation für die Patientinnen keinen Nachteil mit sich bringen würde. Die Hälfte der 1523 Brustkrebspatientinnen mit primär operablen Tumoren erhielt 4 Zyklen Doxorubicin in Kombination mit Cyclophosphamid (AC) präoperativ, die andere Hälfte wurde postoperativ behandelt. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen der neoadjuvanten und der adjuvanten Gruppe in Bezug auf rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben. Die Rate an brusterhaltenden Operationen war jedoch in der präoperativen Gruppe größer (68 vs. 60 %). Darüber hinaus fand sich bei Patientinnen, die durch die präoperative Chemotherapie eine pCR erreicht hatten, ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber jenen Patientinnen, die nach neoadjuvanter Therapie keine pathologische Remission erreicht hatten ($p < 0,001$).

Aufgrund dieses Ergebnisses entwickelte sich das Erreichen einer pCR zu einem der wichtigsten Ziele einer neoadjuvanten Therapie und viele der folgenden Studien setzten sich mit der Frage auseinander, wie die pCR-Rate gesteigert werden könnte.

Substanzwahl

Zur präoperativen Chemotherapie wurden anfänglich überwiegend anthrazyklinbasierte Kombinationsschemata eingesetzt. Diese zeigten klinische Ansprechraten von 50–80 % bei einer pCR-Rate von bis zu 13 %. Durch die Kombination von Anthrazyklinen mit Taxanen konnte die Ansprechraten auf

> 80 % bei einer pCR-Rate von > 15 % gesteigert werden [3, 8, 9]. Auch die Rate an brusterhaltenden Operationen konnte durch diese Kombinationstherapien von 48 % auf 67 % verbessert werden [8–10].

Alternativ erscheint auch eine sequenzielle Verabreichung von Anthrazyklinen und Taxanen sinnvoll [3, 11]. In der bislang größten neoadjuvanten Studie, NSABP B-27, wurde der letztere Ansatz gewählt. 2411 Patienten wurden in eine von 3 Gruppen randomisiert: 4 Zyklen AC präoperativ; AC × 4 gefolgt von 4 Zyklen Docetaxel neoadjuvant; AC × 4, danach Operation, gefolgt von Docetaxel × 4 als adjuvante Therapie. In dieser Studie wurde durch die zusätzliche neoadjuvante Verabreichung von Docetaxel die Rate an Lokalrezidiven als Ort des ersten Rezidivs signifikant reduziert ($p = 0,0034$). Auch war die pCR-Rate in der Gruppe, die auch ein Taxan neoadjuvant erhalten hatte, doppelt so hoch im Vergleich zu den Patientinnen, die präoperativ lediglich mit AC behandelt wurden. Neuerlich war das Erreichen einer pCR ein unabhängiger signifikanter Prädiktor für ein verbessertes Gesamtüberleben (HR = 0,33; 95 %-CI: 0,23–0,47; $p < 0,0001$) [11]. Unterschiedliche Regimes – sequenzielle oder konkomitante Verabreichung von Anthrazyklinen und Taxanen – sowie unterschiedliche Einschlusskriterien erlauben derzeit keine Einschätzung, welche die optimale neoadjuvante Behandlungsstrategie darstellt. Nach allgemeiner Einschätzung sollte eine neoadjuvante Therapie zumindest 6 Behandlungszyklen mit Anthrazyklinen und Taxanen in Sequenz oder Kombination enthalten (Evidenzgrad 4).

Die additive präoperative Gabe von Trastuzumab bei Her2-Überexpression zur Standardchemotherapie zeigte in einer Studie von Buzdar et al. [12] einen signifikanten Unterschied zugunsten der Trastuzumab-Gruppe (pCR 65,2 vs. 26 %), sodass die Studie nach 42 der geplanten 164 Patientinnen entsprechend dem Studiendesign abgebrochen werden musste. Die begleitende Gabe eines Anthrazyklins mit Trastuzumab ist aufgrund der potenziellen Kardiotoxizität jedoch als problematisch anzusehen und sollte außerhalb klinischer Studien nur bei Patienten mit geringem Risiko für kardiale Nebenwirkungen unter enger Beobachtung angewendet werden. Insgesamt scheint die gemeinsame Gabe von Epirubicin mit Trastuzumab im neoadjuvanten Setting kardial relativ gut verträglich, wie in der „GeparQuattro-Studie“ der „German Breast Group“ (GBG) sowie im „MD Anderson Trial“ bewiesen werden konnte [13].

Eine endokrine präoperative Therapie sollte nur Patientinnen angeboten werden, die keine brusterhaltende Operation erhalten können, keine Kandidaten für eine zytotoxische neoadjuvante oder adjuvante Therapie sind und bei denen die prädiktiven Faktoren für einen Einsatz einer endokrinen Therapie sprechen (Östrogen- und Progesteronrezeptor hochgradig positiv, Her2-negativ, niedriges Grading, invasiv lobuläres Karzinom, niedrige Ki67-Expression). Diese neoadjuvante Therapie sollte mit einem Aromatasehemmer der 3. Generation durchgeführt werden [3] (Evidenzgrad 1b).

Zyklusanzahl

Eine präoperative endokrine Therapie sollte über 6 Monate verabreicht werden [14] (Evidenzgrad 4).

Im Gegensatz dazu ist die Anzahl der präoperativ zu verabreichenden Zyklen gut untersucht. Steger et al. [10] demonstrieren im Rahmen der Studie 14 der „Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group“ (ABCSG), dass 6 vs. 3 Zyklen einer neoadjuvanten Therapie bestehend aus Epirubicin und Docetaxel sowohl die pCR-Rate (27 vs. 11 %) als auch die Brusterhaltungsrate (104 vs. 93 %) erhöhen können. In anderen Protokollen wurde ein halbes Jahr lang eine neoadjuvante Chemotherapie verabreicht. So konnten in NSABP-28 durch präoperative Verabreichung eines Taxans mit entsprechender Verdoppelung der Zykluszahl ($4 \times AC$ vs. $4 \times AC$ gefolgt von Docetaxel) die pCR-Raten signifikant gesteigert werden [11]. Daraus lässt sich die Empfehlung ableiten, dass eine neoadjuvante Therapie 6–8 Zyklen beinhalten sollte (Evidenzgrad 1a) – ein direkter Vergleich zwischen 6 und 8 Zyklen ist gegenwärtig nicht möglich.

■ Histologischer Subtyp: Lobuläre und duktale Karzinome

Fraglos ist das Erreichen einer pCR wichtig, denn wenn die neoadjuvante Therapie den Tumor zu zerstören vermag, erscheint dies prognostisch günstig. Andererseits gehen hohe pCR-Raten nicht immer mit besseren Krankheitsverläufen einher. So finden sich bei „basal-like“ oder 3-fach negativen Tumoren signifikant höhere pCR-Raten als bei nicht-3-fach negativen Tumoren, die Rückfallraten sind aber bei 3-fach negativen Tumoren in der Gesamtpopulation signifikant höher und die Überlebenszeiten signifikant kürzer [15].

Die Prognose hormonrezeptorpositiver Tumoren wiederum ist signifikant günstiger als die Prognose hormonrezeptornegativer Tumoren, obgleich die pCR-Raten bei rezeptornegativen Tumoren um etwa das 4-Fache höher liegen [16]. Gleiches scheint auch für invasiv lobuläre im Vergleich zu invasiv duktalem Karzinomen zu gelten. Die pCR-Raten sind nach Chemotherapie bei ersteren Tumoren zwar signifikant niedriger, dennoch scheinen die Ergebnisse in Bezug auf rückfallfreies Überleben und Gesamtüberleben im Vergleich zu invasiv duktalem Karzinomen günstiger (Evidenzgrad 4) [17]. Dies soll nochmals darauf hinweisen, dass in die Entscheidung zur Durchführung einer neoadjuvanten Therapie nicht nur Tumorgöße und primäre bzw. sekundäre brusterhaltende Therapie, sondern auch die im adjuvanten Setting üblichen tumorbiologischen Faktoren einfließen sollten. Daten der Medizinischen Universität Wien (MUW) zeigen, dass aber auch lobuläre Karzinome von einer neoadjuvanten Therapie profitieren können, sollten die Patientinnen primär mastektomiert werden müssen, da auch hier die Brusterhaltungsrate erhöht werden konnte (nicht publizierte Daten der MUW, persönliche Kommunikation F. Fitzal und O. Riedl).

■ Erhöhte Rate an Lokalrezidiven?

Eine Metanalyse von 9 randomisierten Studien zeigte, dass eine neoadjuvante im Vergleich zu einer postoperativen Chemotherapie mit einem signifikant erhöhten Risiko für ein Lokalrezidiv assoziiert sein könnte [18]. Dabei ist auffällig, dass dieses Ergebnis durch 3 Studien hervorgerufen wird, in denen signifikant mehr Patienten im neoadjuvanten Arm lediglich bestrahlt und nicht operativ behandelt wur-

den. Diesbezüglich waren die Tests auf Interaktion signifikant, was auf die Heterogenität zwischen den einzelnen Protokollen verweist.

Wenn diese Studien nicht berücksichtigt wurden, zeigte sich keine signifikante Risikoerhöhung mehr [19] (Evidenzgrad 1a). Auch beinhalteten die eingeschlossenen Studien keine taxanhaltigen Regimes, sodass gefragt werden muss, ob das Ergebnis dieser Metaanalyse auch für die Taxan-Ära bei optimaler Lokaltherapie gültig ist (im Kapitel über die operative Therapie wird dieser Aspekt weiter beleuchtet). Es kann daher nur angenommen werden, dass bei suboptimaler Lokaltherapie nach neoadjuvanter Therapie das Lokalrezidivrisiko signifikant erhöht ist (Evidenzgrad 1a).

■ Vorgehen bei unzureichendem Ansprechen auf neoadjuvante Therapie

Unklar bleibt die Situation, wie bei unzureichendem Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie verfahren werden sollte. Prinzipiell bestehen 2 Möglichkeiten: sofortige Operation oder der Wechsel auf ein nicht-kreuzresistentes Regime. Eine österreichische Arbeitsgruppe konnte in einer 1-armigen prospektiven Beobachtungsstudie aufzeigen, dass ein Wechsel von Epirubicin/Docetaxel auf CMF bei fehlendem initialem Response wirksam sein kann [20].

Die Ergebnisse der randomisierten GeparTrio-Studie gehen jedoch in eine andere Richtung: Bei Patienten, die auf TAC (Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamid) kein Ansprechen gezeigt hatten, führte ein Therapiewechsel auf Capecitabin/Vinorelbin nicht zu einer gesteigerten CR-Rate im Vergleich zu einer Fortsetzung der Behandlung mit dem initialen Regime [21]. Anhand dieser Daten muss also festgehalten werden, dass ein Therapiewechsel bei unzureichendem Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie nur in Einzelfällen zulässig erscheint. Falls ein solches Vorgehen gewählt wird, sollte CMF verwendet werden (Evidenzgrad 3).

■ Adjuvante Chemotherapie nach neoadjuvanter Behandlung?

Ungeklärt ist auch die Rolle einer adjuvanten Chemotherapie nach präoperativer zytostatischer Behandlung. Aus dem palliativen Setting wurde das Konzept der sequenziellen Verabreichung von nicht-kreuzresistenten Regimes übernommen. Die potenzielle Bedeutung der Nicht-Kreuzresistenz wird durch eine Studie des M. D. Anderson Cancer Center unterstrichen: Patienten, die auf neoadjuvantes VACP (Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison) nur mäßig angesprochen hatten, wurden postoperativ zu einer Fortsetzung von VACP oder zu einem Wechsel auf VbMF (Vinblastin, Methotrexat, 5-Fluorouracil [FU]) randomisiert. Dabei konnte für letztere Gruppe ein Vorteil in Bezug auf das erkrankungsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben nachgewiesen werden [22].

Problematisch erscheint in diesem Protokoll die Verwendung von veralteten Chemotherapie-Regimes, sodass eine uneingeschränkte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf moderne Schemata angezweifelt werden muss.

In diese Richtung weisen auch Daten einer österreichischen Analyse: Patienten, die nach neoadjuvanter Therapie eine postoperative Chemotherapie erhalten hatten, wiesen keinen Benefit durch diese verlängerte adjuvante Behandlung auf [23]. Dies wird auch durch die im letzten Abschnitt zitierte GeparTrio-Studie weiter unterstrichen [21]. Bei mäßigem Ansprechen auf eine moderne, taxanhaltige neoadjuvante Therapie kann also die generelle Durchführung einer adjuvanten nicht-kreuzresistenten Chemotherapie nicht empfohlen werden (Evidenzgrad 4).

■ Empfehlungen

Eine neoadjuvante systemische Therapie wird heute als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen angesehen (Evidenzgrad 1b).

Die neoadjuvante Chemotherapie stellt eine alternative Behandlungsmöglichkeit für Frauen dar, bei denen eine Indikation für eine Mastektomie vorliegt, die aber eine brusterhaltende Operation wünschen (Evidenzgrad 1b).

Der Effekt ist bei hormonrezeptornegativen Karzinomen am größten (Evidenzgrad 2b).

Eine Resektion in den neuen Tumorgrenzen ist möglich, wenn dadurch eine R0-Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand erreicht werden kann (Evidenzgrad 3). Eine MR sollte vor jeder OP durchgeführt werden, primäre multizentrische Karzinome sollten auch nach einer neoadjuvanten Therapie ablationiert werden (es stellt sich die Frage, ob diese nicht von der neoadjuvanten Therapie ausgeschlossen werden sollen).

Eine primäre Hormontherapie stellt eine Option für postmenopausale Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Tumor dar, bei denen eine primäre Operation kontraindiziert ist oder falls eine primäre Operation abgelehnt wird (Evidenzgrad 4).

Lobuläre Mammakarzinome sind mit einem schlechten Ansprechen auf präoperative Therapie vergesellschaftet, dies führt jedoch zu keiner Auswirkung auf das Gesamtüberleben. Darum sollten Patientinnen mit lobulären Karzinomen nur bei klarer Indikationsstellung (Notwendigkeit der primären Mastektomie) präoperativ behandelt werden. Prospektiv randomisierte Studien sind jedoch ausständig (Evidenzgrad 2b).

Bei unzureichendem Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie kann ein Wechsel des Therapieregimes nicht generell empfohlen werden und die Mastektomie ist die chirurgische Therapie der ersten Wahl (Evidenzgrad 1b).

Bei unzureichendem Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie mit einem modernen Regime kann eine adjuvante Chemotherapie nicht generell empfohlen werden (Evidenzgrad 4).

■ Zusammenfassung

Die neoadjuvante Behandlung des Mammakarzinoms ist eine therapeutische Standardoption. Während sie bei primär in-

operablen oder inflammatorischen Tumoren seit Längerem etabliert ist, kann sie heute prinzipiell bei allen Patientinnen angedacht werden, die auch als Kandidatinnen für eine postoperative Behandlung angesehen werden. Neoadjuvante Therapieprotokolle sollten ein Anthrazyklin sowie ein Taxan enthalten, wobei sowohl sequenzielle als auch konkomitante Schemata möglich sind. Die Dauer der Therapie sollte 4–6 Monate betragen. Bei Her2-positiven Tumoren sollte zur Steigerung der pCR-Rate Trastuzumab zusätzlich zu einer konventionellen Chemotherapie verabreicht werden.

Literatur:

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–717.
2. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on locoregional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2483–93.
3. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 1927–34.
4. Wenzel C, Bartsch R, Hussian D, et al. Invasive ductal carcinoma and invasive lobular carcinoma of breast differ in response following neoadjuvant therapy with epirubicin and docetaxel + G-CSF. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 104: 109–14.
5. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, 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* 2001; 30: 96–102.
6. Knauer M, Devries A, Wenzel E, et al. Standardization of pathologic complete response rates in breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 110: 395–6.
7. Van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415: 530–6.
8. Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK, et al. Aberdeen Breast Group. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. *Clin Breast Cancer* 2002; 3 (Suppl 2): S69–S74.
9. Wenzel C, Locker GJ, Schmidinger M, et al. Combined analysis of two phase II trials in patients with primary and advanced breast cancer with epirubicin and docetaxel + granulocyte colony stimulating factor. *Anti-cancer Drugs* 2002; 13: 67–74.
10. Steger GG, Galid A, Gnani M, et al.; ABCSG-14. Pathologic complete response with six compared with three cycles of neoadjuvant epirubicin plus docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor in operable breast cancer: results of ABCSG-14. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2012–8.
11. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Breast and Bowel Project B-27. *J Clin Oncol* 1999; 24: 2019–27.
12. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3676–85.
13. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 228–33.
14. Domont J, Namer M, Khayat D, et al. Is there an optimal duration of neoadjuvant letrozole therapy? *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88 (Suppl): S75.
15. Mersin H, Yildirim E, Berberoglu U, et al. The prognostic importance of triple negative breast carcinoma. *Breast* 2008; 17: 341–6.
16. Hamilton A, Hortobagyi G. Chemotherapy: What progress in the last 5 years? *J Clin Oncol* 2005; 23: 1760–75.
17. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: Response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol* 2005; 23: 41–8.
18. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 188–94.
19. Miesing JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 1189–200.
20. Wenzel C, Locker GJ, Bartsch R, et al. Preoperative second-line chemotherapy induces objective responses in primary breast cancer. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117: 48–52.
21. von Minckwitz G, Blohmer JU, Raab G, et al.; German Breast Group. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the Gepar-Trio pilot study. *Ann Oncol* 2005; 16: 56–63.
22. Thomas E, Holmes FA, Smith TL, et al. The use of alternate, non-cross-resistant adjuvant chemotherapy on the basis of pathologic response to a neoadjuvant doxorubicin-based regimen in women with operable breast cancer: long term results from a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2007; 22: 2294–302.
23. Knauer M, Haid A, Schneider Y, et al. Adjuvant extension of chemotherapy after neoadjuvant therapy may not improve outcome in early-stage breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 798–804.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)