

20. September 2004

Neoadjuvante Chemotherapie bei Mammakarzinom

I. Rühl und S. Rückert, S. Kahlert, M. Untch, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Ludwig-Maximilians-Universität im Klinikum München-Großhadern

In der Behandlung des Mammakarzinoms hat sich in den letzten Jahrzehnten ein Wandel vollzogen. Nicht nur die Zurücknahme der operativen Radikalität, auch der vermehrte Einsatz adjuvanter endokriner und/oder zytostatischer Therapien ist eine Konsequenz der veränderten Auffassung von Brustkrebs als Systemerkrankung und nicht als ein lokales Geschehen. Parallel dazu wurden bereits in derselben Dekade erste Protokolle zur primär systemischen Therapie (PST) entwickelt, die jedoch auf die Gruppe der inoperablen Tumore fokussierten. Es folgte eine schrittweise Ausweitung der Indikation und die PST wurde die Therapie der Wahl für lokal fortgeschrittene und inflammatorische Mammakarzinomstadien (1,2). Ihr Einsatz zu einem früheren Zeitpunkt blieb jedoch trotz zunehmender Menge und Qualität der Daten bei operablen Tumorstadien umstritten (3,4) und soll im Folgenden diskutiert werden.

Rationale

Um als therapeutische Option eine Rolle zu spielen, muss jede neue Behandlungsform folgende Anforderungen erfüllen:

- Nachweis der Äquieffektivität im Vergleich zu aktuellen Therapiestandards
- Umsetzbarkeit im klinischen Alltag
- Akzeptanz durch die Patientinnen
- Durchführbarkeit klinischer Studien

Die PST erfüllt diese Anforderungen. Selbstverständlich ist zu fordern, dass ein neues therapeutisches Konzept der Standardtherapie zumindest gleichwertig ist. Wegweisend für die Etablierung des präoperativen Chemotherapiekonzeptes war die NSABP-B18-Studie, die eine präoperative Gabe von 4 Zyklen Doxorubicin (60mg/m²) und Cyclophosphamid (600mg/m²) mit der adjuvanten Gabe des identischen Schemas in einer randomisierten Studie mit über 1.500 Patientinnen verglich. Nach einer Nachbeobachtungszeit von mehr als 9 Jahren zeigen die Daten ein nahezu identisches Gesamtüberleben (69% in der präoperativen versus 70% in der postoperativen Gruppe). Bei ebenso vergleichbarem krankheitsfreien Überleben wurde gezeigt, dass sich durch die Verzögerung der Operation keinerlei Nachteil für die Patientin ergibt (5,6). Ähnliche Daten konnten auch andere internationale Arbeitsgruppen zeigen, so dass diese Voraussetzung als gesichert gilt.

Die Umsetzbarkeit im klinischen Alltag ist überall dort gegeben, wo eine nach heutigen Anforderungen gemäße Mammakarzinomtherapie durchgeführt werden kann. Nach minimal invasiver Diagnostik durch Radiologen und Pathologen wird die Therapie durchgeführt und das Ansprechen klinisch und mittels bildgebender Verfahren überprüft. Präoperativ kann ggf. eine

Markierung der Tumorlokalisierung bei klinischer Komplettremission nötig sein und in Absprache mit den Strahlentherapeuten wird die Indikation zur postoperativen Radiatio gestellt. PST ist also im besonderen Maße ein interdisziplinär durchzuführendes Behandlungskonzept.

Eine adjuvante Therapie findet zu einem Zeitpunkt statt, wo bei fehlender distanter Metastasierung keine valide laborchemische oder bildgebende Methode disseminierte Tumorzellen nachweisen kann. Fragen Patientinnen, ob die geplante Behandlung für sie wirksam ist, sind lediglich auf generellen empirischen Daten beruhende Aussagen möglich. PST ermöglicht jedoch eine auf das Ansprechverhalten des Tumors ausgelegte Behandlungsstrategie: die „blinde“ Gabe von potentiell nebenwirkungsreichen, aber hier ineffektiven Substanzen kann vermieden werden. Von Seiten der Patientinnen besteht aus diesen Gründen eine große Bereitschaft zur Teilnahme an Therapiestudien zur PST. Die Visualisierung des Therapieeffekts mit Erhöhung der Wahrscheinlichkeit einer kosmetisch zufrieden stellenden Chirurgie führt zusätzlich zu einer guten Compliance.

Die Evaluierung des Primärtumors im Verlauf der Behandlung macht die PST zu einer optimalen Studiensituation, da verschiedene Therapien in prospektiv randomisierten Protokollen verglichen werden können. PST beruht auf dem Prinzip der in-vivo-Chemosensitivitätstestung und der damit verbundenen Möglichkeit, eine nicht kreuzresistente Substanz bei fehlendem Ansprechen oder im Fall einer primären Progression einzusetzen.

Indikation zur PST

Die Empfehlungen der AGO (Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie) ebenso wie internationale Konsensuspapiere nennen unter Berücksichtigung der Evidenzbewertung aktuell existierender veröffentlichter Daten folgende Indikationen zur PST:

1. inflammatorisches Mammakarzinom (LOE: III, Empfehlungsgrad: A)
2. lokal fortgeschrittene Befunde (LOE: III, Empfehlungsgrad: A)
3. operables Mammakarzinom (LOE: I, Empfehlungsgrad: B)

Es zeigt sich also, dass die Datenlage zur Behandlung operabler Mammakarzinome bereits durch umfassende prospektive, randomisierte Studien sehr gut ist und eine hervorragende Grundlage für Therapieentscheidungen liefert. Dennoch sollte die Therapie möglichst im Rahmen von klinischen Studien erfolgen, um noch offene Fragen bezüglich der PST rasch klären zu können. 0

Substanzauswahl in der PST

Folgende Therapiestrategien sind aufgrund entsprechender Datengrundlage mit dem Evidenzlevel I/Empfehlungsgrad A versehen:

- 1) Anthrazyklinhaltige Schemata
- 2) Sequentielle Gabe einer Anthrazyklin-haltigen Therapie gefolgt von einem Taxan
- 3) Zyklenzahl >4

Erfolgt eine Therapie außerhalb eines Studienprotokolls, sollte unbedingt ein Schema gewählt werden, das bereits in einer randomisierten Studie überprüft worden ist. Die Hinzunahme eines Taxans in laufende klinische Studien (PREPARE, GEPARTRIO, TECHNO etc.) beruht auf den überzeugenden Daten bisheriger Erhebungen, die eine signifikante Steigerung der Rate an pathohistologischen Komplettremissionen (pCR) bis hin zur Verdopplung derselben zeigen

konnten. So wurde die höchste Ansprechrate von 78% im ECTO-Trial durch Kombination von Adriamycin und Paclitaxel erreicht (7). In der NSABP-B-27-Studie wurde dem Standardarm mit AC 60/600mg/m² die sequentielle Gabe von zusätzlich 4 Zyklen Docetaxel 100mg/m² präoperativ oder in einer der Operation nachgeschalteten Sequenz derselben Dosierung gegenübergestellt. Eine deutliche Verbesserung der pCR-Rate konnte durch das Taxan in der NSABP B-27 ebenso wie in der GEPARDUO-Studie erreicht werden (8). Während bei einer ca. dreimonatigen Therapie mit einem anthrazyklinhaltigen Schema alleine die pCR-Raten in der Regel maximal 10% betragen, ist durch die Einbindung weiterer effektiver Substanzen und der Verlängerung der Therapiezeit auf 6 Monate eine pCR-Rate in über 20% erreichbar. Ob dies auf die Überlebensrate übertragbar ist, wird noch durch längeres Follow-up abschließend zu klären sein.

Ansprechen auf PST

Das Erreichen einer pathohistologischen Komplettremission (pCR) ist das Zielkriterium jedes neuen Therapiekonzeptes in der PST und wichtigster Surrogatmarker für einen günstigen weiteren Verlauf. Die zahlreichen Veröffentlichungen zum verbesserten Gesamtüberleben nach erreichter pCR (9-11) unterstützen die Hypothese eines generalisierten Ansprechens auch bezüglich distanter okkulten Metastasen. Tabelle 1 zeigt die erreichten pCR Raten ausgewählter randomisierter Studien bezogen auf den Therapiearm.

Eine primäre Progression unter PST ist selten und wird im Schnitt in den großen Studien in unter 5% der Fälle beschrieben. Ob ein „klassisches“ Vorgehen mit primärer Operation und nachfolgender adjuvanter Therapie jedoch in diesem Patientinnenkollektiv einen Vorteil bezüglich der Prognose erbringt, bleibt unklar. Sicher ist die Prognose gegenüber Patientinnen mit Ansprechen auf die Therapie bereits per se unabhängig vom Zeitpunkt der systemtherapeutischen Intervention deutlich eingeschränkt.

Mehrere aktuelle Daten geben den Hinweis, dass Patientinnen mit einem negativen Hormonrezeptorstatus in besonderem Maße von einer PST profitieren. In dieser Subgruppe konnte ein bis zu 4fach höheres Ansprechen im Vergleich zu hormonrezeptorpositiven Patientinnen beobachtet werden.

Das Münchner Protokoll der AGO erbrachte folgende Daten, die 2003 auf dem ASCO vorgestellt wurden: In einer randomisierten Studie wurden 680 Patientinnen entweder mit 3 Zyklen Epirubicin 150mg/m² gefolgt von 3 Zyklen Paclitaxel 250mg/m² sequentiell in einem 2-wöchentlichen Rhythmus, oder mit einer 4-wöchentlichen Gabe von Epirubicin/Paclitaxel 90/175mg/m² in Kombination präoperativ behandelt. Beide Gruppen erhielten postoperativ 3 Zyklen CMF 500/40/600mg/m² d1+8 q4w. Dabei zeigte sich ein negativer Hormonrezeptorstatus als unabhängiger Prädiktor für das Erreichen einer pCR in der multivariaten Analyse mit einer Odds Ratio von 2,88. Die dosisdichte Therapie war mit einer Odds Ratio von 2,07 ebenfalls ein hochsignifikanter Faktor zur Erreichung einer pCR. Daten des MD Anderson Cancer Centers bestätigen diese These an ihrem Kollektiv der 1.292 in verschiedenen Studien zur PST behandelten Patientinnen. Die Ergebnisse zeigen ebenfalls ein signifikant besseres Ansprechen hormonrezeptornegativer Patientinnen auf die jeweilige Chemotherapie (12,13).

Operation nach PST

Ein zumeist vorrangig genanntes Ziel der PST ist die Verkleinerung eines Primärtumors und eine damit einhergehende verbesserte Rate an brusterhaltenden Operationen.

Die Unterlassung der Operation nach klinischer Komplettremission zeichnet sich durch eine erhöhte Lokalrezidivrate aus, da in 20% bis 50% dieser Patientinnen residuale Tumoranteile

belassen werden. Erste Erhebungen dahingehend laufen trotzdem – z.B. am Royal Marsden Hospital (14). Die Operation stellt einen integralen Part der PST dar und erfolgt nach den gleichen Richtlinien, wie vor jeglicher Systemtherapie. Ziel ist die R0-Resektion bei gutem kosmetischen Ergebnis. Unterschiedlicher Erfahrungsreichtum der Operateure, widersprüchlich zu interpretierende Bildgebung und ungeklärte Fragen bezüglich der Durchführbarkeit onkoplastischer oder strahlentherapeutischer Verfahren resultieren in unterschiedlichen operativen Verfahren für vergleichbare Tumorgrößen nach PST. So zeigten sich in der NSABP-B-18- oder der ECTO-Studie jeweils in weniger als 30% Indikationswechsel von der Mastektomie zur BET hin, während die Operateure im Rahmen des Münchner Protokolls der AGO in 52% der Fälle eine BET bei den ursprünglich für eine Mastektomie vorgesehenen Patientinnen vornahmen (15). Es gilt jedoch als gesichert, dass die Operation des Tumors in den neuen Tumorgrenzen erfolgen kann, da kein nachteiliger Effekt dieser Strategie auf das Gesamtüberleben zu verzeichnen ist. „State of the Art“ ist derzeit die klassische axilläre Lymphonodektomie in Level I und II. Der Bedarf nach einer Anwendung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SNB) nach PST steigt jedoch mit Durchführung bei immer kleineren Primärtumoren und entsprechend niedriger Wahrscheinlichkeit für einen axillären Lymphknotenbefall. Klinische Studien sind daher nötig, um die Sicherheit der Sentinel-Lymphknotenbiopsie im Zustand nach PST zu untersuchen. Erste Daten ließen auf eine erhöhte Rate falsch negativer Befunde schließen, neuere Veröffentlichungen unterstreichen jedoch die Notwendigkeit der Erfahrung des Operateurs und zeigen ähnliche Zahlen wie bei der SNB im Rahmen der primären Operation (16, 17). Ob ein brusterhaltendes Vorgehen nach Verkleinerung der Tumors im Rahmen einer PST mit einer erhöhten Rate an Lokalrezidiven einhergeht, ist Gegenstand heftiger Diskussionen. In der NSABP-B-18-Studie wurde eine nicht signifikant erhöhte Rate an Lokalrezidiven von 10,7% in der präoperativen Gruppe im Vergleich zu 7,6% in der postoperativen Gruppe nach 9 Jahren beobachtet (18). Allerdings war das Auftreten von Lokalrezidiven auch unabhängig vom initialen Tumorstadium. Stattdessen zeigte sich eine erhöhte Lokalrezidivrate besonders bei den Patientinnen, bei denen durch die PST die Indikation von einer Mastektomie hin zur BET verändert wurde (14,5%). Die von den EUSOMA-Richtlinien genannten Mindestanforderungen einer Lokalrezidivrate von <15% in 10 Jahren bleibt somit in dieser Studie wie auch den sonstigen bisherigen Veröffentlichungen zur Lokalrezidivrate erfüllt (19-21). Wesentlich ist insbesondere, dass nach bisherigen Veröffentlichungen kein Einfluss quoad vitam festgestellt werden konnte. Bei mehreren ungünstigen Parametern (z.B. lymphovaskulärer Invasion, Beteiligung der Mamille, etc.) ist selbst im Zustand nach Mastektomie und Radiatio der Brustwand das Risiko für ein Lokalrezidiv deutlich erhöht (37). Weitere Untersuchungen sind nötig, um die Kandidaten für die jeweilige operative Maßnahme noch besser identifizieren zu können.

Kritik am Konzept der PST

Problematisch ist die uneinheitliche Indikation mit daraus resultierenden unterschiedlich gehandhabten Konzepten bezüglich der operativen und strahlentherapeutischen Weiterbehandlung. Berechtigt erscheint die Frage, ob es durch die eingeschränkte Evaluation des Tumors prätherapeutisch (fehlende konkrete Aussage über Lymphknotenbeteiligung, exakte Ausdehnung des Befundes, etc.) zu einer eventuellen Übertherapie kommen könnte. Selbstverständlich muss der histologische Nachweis des Vorliegens eines invasiven Mammakarzinoms vor Beginn jeglicher Maßnahmen gefordert werden. Die anfänglichen Bedenken, dass PST zu einer Erhöhung der operativen und strahlentherapieassoziierten

Komplikationen führen könnte, wurden bereits durch die Erfahrungen der letzten Jahrzehnte ausgeräumt. Unbestritten bleibt jedoch, dass die histologische Beurteilung des Operationspräparates aufwendiger ist und eine einheitliche Vorgehensweise von erfahrenen Pathologen notwendig macht. Die PST ist ein Therapiekonzept, das ein interdisziplinäres Vorgehen voraussetzt.

Aktuelle Konzepte der PST

Der frühestmögliche Einsatz einer systemischen Therapie entspricht dem Verständnis von Brustkrebs als Systemerkrankung mit früher Dissemination von Tumorzellen. Neue Therapieprinzipien, wie zum Beispiel die dosisdichte, dosisintensivierte Administration, Rezeptor-Targeting, oder der Einsatz neuer Substanzen, können zu einer Erhöhung der pCR beitragen und sind somit Kernelemente neuer Studiendesigns. Die Therapien werden dabei vermehrt auf das molekulare Profil des Tumors zugeschnitten, um eine Verbesserung des Ansprechens zu erreichen.

Die GEPARTRIO-Studie der GABG verfolgt einen Ansatz analog zum kürzlich publizierten Aberdeen-Trial (22), in dem bei den Patientinnen nach 2 Zyklen TAC 75/50/500 mg/m² durch Palpation bzw. Ultraschall das Ansprechen auf die Therapie ermittelt wird. Danach werden Patientinnen mit partieller oder kompletter Remission mit 4 weiteren Zyklen desselben Schemas therapiert. Bei ungenügendem Ansprechen erfolgt die Randomisierung zu 4 weiteren Zyklen TAC, oder Gabe von 4 Zyklen Navelbine 25 mg/m² d1+8 und Capecitabin 2 g/m² per os täglich (23). Die aktuell offene TECHNO-Studie der AGO zur PST bindet das Prinzip des Rezeptortargetings mit ein, indem HER2-positive Patientinnen unter intensiviertem kardiologischem Monitoring mit einer Kombination aus 4 Zyklen EC 90/600 mg/m² q3w gefolgt von 4 Zyklen Taxol 175 mg/m² und Herceptin (8 mg/kg am Tag 0 des 5. Zyklus und 6 mg/kg am Tag 1 der folgenden Zyklen) q3w behandelt werden. Nach der Operation wird die Herceptin-Therapie für weitere 36 Wochen fortgeführt (Abb. 1).

Dieses vielversprechende Konzept wird durch die aktuell auf dem ASCO 2004 von A. Buzdar vorgestellten Daten des MD Anderson Cancer Centers unterstützt, die eine pCR Rate von mehr als 60% bei gleichzeitiger Gabe von Herceptin zum anthrazyklinhaltigen Schema aufzeigen. Obwohl es sich dabei um eine unizentrische Beobachtung handelt, ist diese Zahl bemerkenswert und gibt Denkanstoß für künftige Studiendesigns (24).

Das Prinzip der Dosisintensivierung und Intervallverkürzung wurde bereits durch verschiedene Arbeitsgruppen untersucht. Die Daten des 4-Jahres Follow-up der CALGB-9741-Studie wurden 2003 von Citron et al. veröffentlicht und zeigten die 2-wöchentliche, sequentielle Gabe einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie als überlegen und nicht mit einer erhöhten Toxizität einhergehende Strategie (25). Ebenso konnte die French Adjuvant Study Group mit dem Vergleich von FEC 50 mg/m² und FEC 100 mg/m² zeigen, dass durch die Erhöhung der Dosis ein Überlebensbenefit zu erreichen ist. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren betrug in der FEC-50-Gruppe 65% im Vergleich zu 76% in der FEC-100-Gruppe, die relative Risikoreduktion betrug 31% (26).

Die PREPARE-Studie der AGO verbindet beide Konzepte und kombiniert in ihrem experimentellen Arm eine dosisintensivierte Gabe von 3x Epirubicin 150 mg/m² gefolgt von 3x Paclitaxel 225 mg/m² mit der dosisdichten Gabe im zweiwöchigen Abstand unter supportiver Gabe von Pegfilgrastim. Es folgen 3 Zyklen CMF 500/40/600 mg/m² d1+8 als nicht kreuzresistentes Schema (Abb. 2). 1 2

PST - die neue Standardtherapie?

Nach der bisherigen Datenlage kann noch keine generelle Empfehlung für den Einsatz einer primär systemischen Therapie bei allen Patientinnen mit operablem Mammakarzinom, die für eine adjuvante Therapie vorgesehen sind, gegeben werden. Es ist jedoch durchaus eine therapeutische Option, deren Wert es in weiteren klinischen Studien zu evaluieren gilt. Unbestritten bleibt der Einsatz bei lokal fortgeschrittenen und inflammatorischen Befunden, so dass hier ein potentiell kurativer Ansatz die rein palliativen Vorgehensweisen der Vergangenheit ablösen konnte. Aber auch die überzeugenden Daten beim Einsatz in der Therapie des operablen Mammakarzinoms lassen die PST zu einem zunehmend wichtigen Behandlungskonzept werden und eventuell in Zukunft zur Standardtherapie ausreifen. Die Empfehlungen der Konsensuskonferenz in St. Gallen 2003 nennt die PST eine „valide Option“ für diese Indikation. Die hervorragenden Voraussetzungen für die Beantwortung wissenschaftlicher Fragestellungen durch begleitende Untersuchungen molekularbiologischer, genetischer Parameter stellt einen weiteren wichtigen Aspekt der PST dar. Auf diesem Wege ist es möglich, in kürzester Zeit potentielle prädiktive Faktoren bezüglich ihres Vorhersagewertes zu überprüfen und die Patientenselektion für eine bestimmte Therapie zu verbessern. Derzeit laufende primär systemische Studienprotokolle können daher zeitnah Auskunft über den therapeutischen Wert von innovativen Behandlungskonzepten liefern und stellen einen wichtigen Beitrag zur Therapieplanung dar.

Zusammenfassung

Während in der Vergangenheit die primär systemische Therapie (PST) eher für internistische Tumorentitäten eingesetzt wurde oder dem Einsatz bei inoperablem Mammakarzinom vorbehalten war, ist zunehmend auch die Behandlung operabler Tumorstadien untersucht worden. Nachdem der Nachweis erfolgt war, dass PST der adjuvanten Therapie gegenüber äquieffektiv ist, wurden zahlreiche Studienkonzepte entwickelt. PST ermöglicht eine in vivo Chemosensitivitätstestung, so dass die Wirksamkeit der Behandlung am Ansprechen des Tumors beobachtet werden kann. Bei mangelndem Ansprechen kann auf ein nicht kreuzresistentes Konzept umgestellt werden, so dass eventuell ein Überlebensvorteil für die Patientinnen erzielt werden kann. Die Verkleinerung des Tumors erhöht nicht nur die Rate der brusterhaltenden Therapien, sondern hat Vorhersagewert für den weiteren Krankheitsverlauf. Besonders die pathologische Komplettremission (pCR) ist ein Surrogatmarker für ein verbessertes Gesamtüberleben und ist das Ziel jedes modernen Protokolls im präoperativen Ansatz. Derzeit laufende Studien (wie zum Beispiel die Studien der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie PREPARE und TECHNO) integrieren moderne Behandlungskonzepte, wie die dosisdichte, dosisintensivierte, sequentielle sowie die zielgerichtete Therapie mit Trastuzumab in die PST. Geeignete Patientinnen sollten in laufende Studien eingebracht werden, um die Rolle der PST bei primärem Mammakarzinom weiter zu untersuchen. 3 4

Quelle: Weiterführende Literatur:

1. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, Ferrari L, Luini A, Greco M et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1539-45.
2. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, Kau SW, McNeese MD, Paulus D et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer* 1988;62:2507-16.

3. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2672-85.
4. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Ferrari L, Moliterni A, Terenziani M et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998;16:93-100.
5. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional 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.
6. Wolmark et al (2001): 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.
7. Bear HD, Mamounas P, Wolmark N et al (2003): 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 C Oncol.* 2003, 21(22):4165-74
8. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:460-9.
9. Valagussa P, Zambetti M, Bonadonna G, Zucali R, Mezzanotte G, Veronesi U. Prognostic factors in locally advanced noninflammatory breast cancer. Long-term results following primary chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 1990;15:137-47.
10. Bonadonna G, Valagussa P (1996): Primary chemotherapy in operable breast cancer. *Semin Oncol.* 1996 Aug;23(4):464-74. Review.
11. Bauerfeind et al (2003): Primär systemische Therapie, *Manual Mammakarzinome 2003*, Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München
12. Untch et al (2003): Negative steroid receptors are good predictors for response to preoperative chemotherapy in breast cancer: Results of a prospective randomised multicenter trial, *Proc ASCO* 2003:35
13. Buzdar AU et al (2003): Pathological complete response to chemotherapy is related to hormone receptor status, *SABCS* 2003:302
14. Ring A et al (2003): Is surgery necessary after complete clinical remission following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer? *J Clin Oncol.* 2003, 21(24):4540-5.
15. Bauerfeind I et al (2003): Surgical management of patients following preoperative chemotherapy for primary breast cancer; results from a prospective randomised AGO protocol with dose-dense paclitaxel and epirubicin chemotherapy, *ASCO* 2003:
16. Brady EW. Sentinel lymph node mapping following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Journal.* 2002;8:97-100.
17. Stearns V, Ewing CA, Slack R, Penannen MF, Hayes DF, Tsangaris TN. Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:235-42.
18. Chen AM, Kuerer HM, Hortobagyi GN et al (2003): Breast conserving therapy after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson Cancer Center experience. *SABCS* 2003:6
19. Newman LA, Buzdar AU, Singletary SE, Kuerer HM, Buchholz T, Ames FC et al. A prospective trial of preoperative chemotherapy in resectable breast cancer: predictors of breast-conservation therapy feasibility. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:228-34.
20. Kuerer HM, Singletary SE, Buzdar AU, Ames FC, Valero V, Buchholz TA et al. Surgical conservation planning after neoadjuvant chemotherapy for stage II and operable stage III breast carcinoma. *Am J Surg.* 2001;182:601-8.
21. Huang EH, Hortobagyi GN et al (2003): Predictors of local-regional recurrence in patients with locally-

advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and radiation, SABCs 2003: 1045

22. Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK, Ogston KN, Miller ID, Payne S et al. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. *Clin Breast Cancer*. 2002;3:Suppl-74.

23. v Minckwitz G et al (2003): Primary systemic therapy of carcinoma of the breast, *Zentralbl Gynakol*. 2003 Sep;125(9):327-30.

24. Buzdar AU, Hunt K, Smith T, et. al. (2004). Significantly higher pathological complete remission (pCR) rate following neoadjuvant therapy with trastuzumab (H), paclitaxel (P) and anthracycline containing chemotherapy (CT): Initial results of a randomized trial in operable breast cancer (BC) with HER/2 positive disease. *Proc AM Soc Clin Oncol* 2004: #520.

25. Citron M et al (2003): 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 Apr 15;21(8):1431-9.

26. FASG (2001): Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial, *J Clin Oncol*. 2001 Feb 1;19(3):602-11.