

# Neoadjuverende antihormonal behandling af kvinder med brystkræft

Overlæge Malgorzata K. Tuxen, overlæge Claus Kamby & overlæge Dorte Lisbet Nielsen

Herlev Hospital, Onkologisk Afdeling R

## Resume

Formålet med neoadjuverende behandling af stor operabel eller lokoregional fremskreden brystkræft er at opnå sufficient tumorreduktion. Dette kan gøre det muligt at foretage brystbevarende operation hos patienter, som primært kun er egnet til mastektomi, eller at gøre patienter med primær inoperabel brystkræft operable. Neoadjuverende antihormonal behandling for receptorpositiv brystkræft er hos ældre postmenopausale kvinder et effektivt og godt tålt alternativ til kemoterapi. I denne artikel præsenteres en gennemgang af resultater fra fase II-studier med neoadjuverende endokrin behandling, randomiserede studier med primær tamoxifenbehandling versus primær operation samt randomiserede fase III-forsøg, hvori man sammenligner tamoxifen med aromatasehæmmere.

Neoadjuverende eller såkaldt præoperativ systemisk behandling (kemoterapi eller antihormonal behandling) anvendes til behandling af primær inoperabel lokoregional fremskreden brystkræft eller stor operabel brystkræft med primærtumor > 5 cm. Formålet med neoadjuverende behandling ved primær inoperabel brystkræft er at gøre patienten operabel (*down-staging*) og sekundært at udrydde subkliniske fjernetastaser. Ved primær stor operabel brystkræft er det tillige målet at opnå sufficient tumorreduktion med henblik på at foretage brystbevarende operation i stedet for primær mastektomi. I forhold til standard adjuverende (postoperativ) behandling er der yderligere mulighed for objektiv vurdering af tumorrespons ved brug af neoadjuverende behandling (**Figur 1**), og i tilfælde af manglende effekt er der mulighed for skift til en anden, mere effektiv behandling. Relativ atoksisk antihormonal behandling er oftest en førstevalgsbehandling hos patienter, der har hormonreceptorpositiv sygdom og er ældre eller svækkede med andre konkurrerende medicinske sygdomme og derfor ikke er kandidater til neoadjuverende kemoterapi. Formålet med nærværende oversigtsartikel er at beskrive den nuværende viden om effekten af neoadjuverende antihormonal behandling af primær brystkræft på basis af en litteraturgennemgang.

## Metode

Litteratur blev søgt i PubMed ved anvendelse af følgende søgeord: *neoadjuvant therapy, endocrine therapy, breast cancer, tamoxifen og aromatase inhibitors*. Der er yderligere foretaget

hånd søgning i litteraturlisten i de fundne artikler. Originalartikler skrevet på engelsk, såvel fase II- som fase III-forsøg, er inkluderet. Der er ekskluderet artikler, som omhandler det samme forsøg, og kun den seneste opdatering refereres.

## Studier med primær tamoxifenbehandling

Den potentielle effekt af tamoxifen som primærbehandling af lokoregional brystkræft blev første gang beskrevet af *Preece et al* i 1982 [1]. Inklusionskriterier i det lille forsøg med 67 patienter var kvinder i alderen 75 år eller derover med brystkræft i stadium II-III. Der blev rapporteret respons eller stabil sygdom hos 73% af de patienter, der var behandlet med tamoxifen 10-20 mg to gange dagligt.

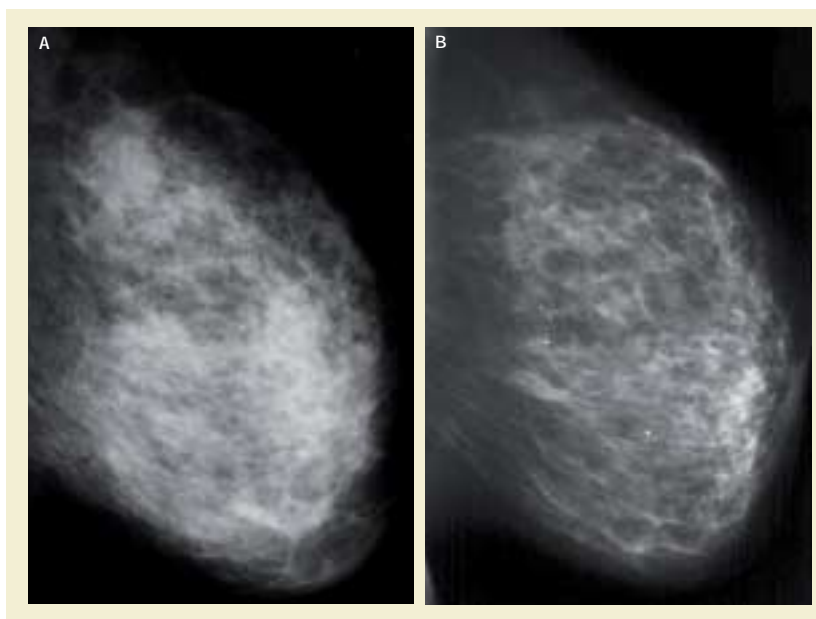
*Horobin et al* [2] behandlede 113 patienter, der var i alderen 70 år eller ældre og havde primær operabel brystkræft stadium I-III. Patienterne fik tamoxifen 20 mg to gange dagligt. Minimum opfølgningstid var fem år. Komplet respons blev konstateret hos 38 patienter (33,6%), partielt respons hos 17 patienter (15%), stabil sygdom hos 34 patienter (30,1%) og progression af sygdom hos 24 patienter (21,2%). Patienter, som opnåede komplet respons, blev behandlet med tamoxifen i 3-37 måneder (median ni måneder), før der blev konstateret komplet tumorsvind. Varigheden af respons var signifikant længere i patientgruppen, der havde komplet respons (50 måneder), end i patientgruppen, der havde partielt respons (18 måneder) eller stabil sygdom (21 måneder). I alt 46 ud af 89 patienter, som primært ikke progredierede på behandling, fik efterfølgende recidiv af sygdommen. Femårsoverlevelsen var 49,4% for alle patienter. Overlevelsen var relateret til initialt opnået respons og var højere for patienter, som opnåede komplet respons (femårsoverlevelse 92%), end for patienter, som opnåede partielt respons (72%), stabil sygdom (63%) eller progression (15%). De publicerede forsøg med tamoxifenbehandling inkluderede relativt få patienter, ældre eller svækkede kvinder, ofte med operabel sygdom (**Tabel 1**). Alle forsøg var ikke-randomiserede fase II-studier, der var designet for at undgå operation hos denne svækkede patientgruppe. Patienterne blev ofte behandlet med tamoxifen, uden at der blev foretaget bestemmelse af østrogenreceptorstatus for at finde en bedst egnet gruppe af patienter til endokrin behandling. Samlet respons var 38-74% (komplet eller partielt respons). Nogle patienter blev behandlet i op til ni måneder, før der blev konstateret respons.

## Randomiserede studier med primær tamoxifenbehandling versus primær operation

I de første randomiserede studier med primær antihormonal behandling har man sammenlignet tamoxifen alene med ope-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Figur 1. Mammografibilleder taget før (A) og efter (B) neoadjuverende behandling. Bringes med tilladelse fra Røntgenafdelingen, Herlev Hospital.



ration alene [15-17] eller operation efterfulgt af adjuverende tamoxifen [18-20] (Tabel 2). *Kenny et al* [16] randomiserede i 1980'erne 131 patienter over 70 år med primær operabel brystkræft i stadium I-II (tumor < 5 cm) til tamoxifen 40 mg dagligt eller mastektomi. Patienterne blev ikke selekteret på baggrund af receptorstatus. Tamoxifen blev givet til patienterne, indtil der var lokoregional progression eller diagnosticering af fjermetastaser. 42% af patienterne opnåede komplet respons, 17% opnåede partielt respons, og 15% opnåede stabil sygdom efter seks måneders behandling med tamoxifen. 36% af patienterne responderede på tamoxifen i mere end tre år. Patienter, der blev behandlet med tamoxifen, havde dog en signifikant højere risiko for at få lokalrecidiv eller progression end patienter, som fik foretaget primær mastektomi (81% vs. 38%,  $p < 0,0001$ ). Efter median 12 års opfølgning var der ingen signifikant forskel i overlevelsen mellem de to patientgrupper med 45 dødsfald i tamoxifengruppen og 46 dødsfald i mastektomigruppen.

The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Breast Cancer Cooperative Group påbegyndte i 1985 et prospektivt, randomiseret forsøg for at sammenligne radikal mastektomi med behandling med tamoxifen 20 mg dagligt hos 177 ældre patienter ( $\geq 70$  år) med operabel brystkræft (T1-3a, N0-1b, M0) [17]. Bestemmelse af østrogenreceptorstatus blev ikke krævet i dette forsøg. Receptorstatus var derfor ukendt hos 90% af de patienter, der blev behandlet med tamoxifen. Efter median 11,2 års opfølgning havde gruppen af patienter, der blev behandlet med tamoxifen, en signifikant kortere tid til progression ( $p < 0,0001$ ), progressionsfri overlevelse ( $p = 0,0006$ ) og tid til lokoregional progression ( $p < 0,0001$ ) end gruppen af patienter, som fik foretaget primær mastektomi. Der var ingen signifikant forskel i den

totale overlevelse mellem de to patientgrupper. Lokoregional recidiv observeret som det første recidiv blev påvist hos 9% (syv tilfælde) af de opererede patienter mod 57% (45 tilfælde) af de tamoxifenbehandlede patienter.

*Mustacchi et al* [20] randomiserede 474 patienter i alderen over 70 år med primær operabel brystkræft (T1-T3a, N0-N1) til tamoxifenbehandling alene (160 mg dag 1, herefter 20 mg dagligt) i fem år eller operation med efterfølgende adjuverende tamoxifen 20 mg dagligt i fem år. Efter median opfølgning på 80 måneder var der en signifikant større hyppighed af lokalt recidiv eller progression i tamoxifen alenegruppen (45,2% vs. 11,2%,  $p < 0,0001$ ). Mediantid til lokalt recidiv eller progression for patienter, der var behandlet med tamoxifen alene, var 19,2 måneder (95% konfidensinterval (KI) 15,4-30,1). I denne gruppe opnåede 9,2% af patienterne komplet respons, og 32,4% opnåede partielt respons med en mediantid til bedste respons på 5,1 måneder (95% KI 3,7-6,5). Der var ingen signifikant forskel i total eller brystkræftrelateret overlevelse mellem de to patientgrupper. Disse resultater bekræftes af tilsvarende randomiserede forsøg med primær tamoxifenbehandling versus operation eller operation efterfulgt af adjuverende tamoxifen (Tabel 2). På trods af det primære gode respons på tamoxifenbehandling får en signifikant stor gruppe patienter således lokalt recidiv eller progression som senere i forløbet kræver operation. I ingen af forsøgene kunne man dokumentere forskel i overlevelsen.

#### De første studier med neoadjuverende aromatasehæmmere

Aromatasehæmmere er mere effektive i behandlingen af dissemineret brystkræft end tamoxifen [21, 22]. Det har derfor været indlysende at undersøge effekten af aromatasehæmmere som neoadjuverende behandling.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Ikke-randomiserede forsøg med primær tamoxifenbehandling hos ældre kvinder med primær brystkræft.

Reference	Antal patienter	Patienternes alder, år	Tumor-stadium	Komplet respons, %	Partielt respons, %	Stabil sygdom, %	Responsrate, %
<i>Preece et al, 1982 [1]</i>	67	≥ 75	II-III	27	21	25	48
<i>Helleberg et al, 1982 [3]</i>	27	≥ 65	T1-2	55	19	7	74
<i>Bradbeer &amp; Kyngdon, 1983 [4]</i>	161	> 70	T1-3	27	34	24	61
<i>Campbell et al, 1984 [5]</i>	51	Ældre	Inoperabel	–	–	–	40
<i>Allan et al, 1985 [6]</i>	100	≥ 60	T1-4	39	29	22	68
<i>Nicholson et al, 1988 [7]</i>	61	≥ 64	–	18	39	20	57
<i>Margolese &amp; Foster, 1989 [8]</i>	30	> 73	I-III	17	47	27	64
<i>Akhtar et al, 1991 [9]</i>	100	≥ 60	T1-4	40	28	22	68
<i>Horobin et al, 1991 [2]</i>	113	≥ 70	I-III	34	15	30	49
<i>Foudraïne et al, 1992 [10]</i>	40	> 67	T1-3 NO-2	–	–	–	42,5
<i>Gaskell et al, 1992 [11]</i>	66	> 70	–	21	30	8	51
<i>Van Dalsen &amp; de Vries, 1995 [12]</i>	34	> 70	I-III	–	–	–	Lokal kontrol 73
<i>Bergman et al, 1995 [13]</i>	85	≥ 75	I-IIIa	14	24	46	38
<i>Ciatto et al, 1996 [14]</i>	120	≥ 70	T1-4b NO-1	10	38	44	48

Tabel 2. Randomiserede forsøg med primær tamoxifenbehandling versus primær operation eller operation og adjuverende tamoxifen hos ældre kvinder med operabel brystkræft.

Reference	Antal patienter	Patienternes alder, år	Tumor-stadium	Behandlingsgrupper	Lokal recidiv/PD, %
<i>Gazet et al, 1988 [15]</i>	116	≥ 70	T1-4	Tamoxifen Operation	25 38
<i>Kenny et al, 1998 [16]</i>	131	> 70	T1-2	Tamoxifen Operation	81 38
<i>Fentiman et al, 2003 [17]</i>	177	≥ 70	T1-3a NO-1b	Tamoxifen Operation	57 9
<i>Bates et al, 1991 [18]</i>	381	> 70	operabel	Tamoxifen Operation + adj. tamoxifen	28 13
<i>Willsher et al, 1997 [19]</i>	147	> 70	T1-2	Tamoxifen Operation + adj. tamoxifen	32 4
<i>Mustacchi et al, 2003 [20]</i>	474	> 70	T1-3a NO-1	Tamoxifen Operation + adj. tamoxifen	45 11

PD = progression; adj. = adjuverende.

Tabel 3. Forsøg med neoadjuverende behandling med aromatasehæmmer hos postmenopausale kvinder med stor operabel eller inoperabel loko-regional fremskreden brystkræft.

Reference	Aromatase-hæmmer	Antal patienter	Patienternes alder, år	Tumor stadium, ER-status	Respons,%
<i>Dixon et al, 2001 [23]</i>	Letrozol 2,5 mg	24	52-87	T2-4	83
	Letrozol 10 mg			ER-positiv	67
<i>Dixon et al, 2000 [24]</i>	Anastrozol 1 mg	24	63-86	T2-4b	81
	Anastrozol 10 mg			ER-positiv	70
<i>Miller et al, 2002 [25]</i>	Exemestan 25 mg	12	–	ER-positiv	85

ER = østrogenreceptor.

*Dixon et al [23]* undersøgte effekten af neoadjuverende letrozol enten 2,5 mg dagligt eller 10 mg dagligt i et pilotforsøg med 24 postmenopausale, receptorpositive patienter. Efter tre måneders behandling opnåede 88% af patienterne klinisk respons. Femten patienter, som behøvede mastektomi ved indgang i forsøget, opnåede en tumorreduktion, der muliggjorde brystbevarende operation. Der var ingen signifikant forskel i respons mellem de to letrozoldoser. Behandling med neoadjuverende anastrozol og exemestan er undersøgt i lignende pilotstudier [24, 25]. I alle studier blev der påvist høj effektivitet af aromatasehæmmer med en responsrate på ca. 80%

(Tabel 3), som er sammenlignelig med, hvad der kan opnås med neoadjuverende kemoterapi [26].

#### Randomiserede studier med neoadjuverende aromatasehæmmer og tamoxifen

På baggrund af meget positive resultater fra fase II-studier med aromatasehæmmere blev der iværksat store, multinationale, randomiserede forsøg med neoadjuverende aromatasehæmmer versus tamoxifen.

*Eiermann et al [27]* gennemførte et dobbeltblindt, randomiseret fase III-forsøg (PO24 trial), hvori de sammenlignede

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

neoadjuverende letrozol 2,5 mg dagligt med tamoxifen 20 mg dagligt i fire måneder. Postmenopausale kvinder, der havde receptorpositiv brystkræft (T2-4c, N0-2, M0-tumorer) og blev vurderet at være inoperable (14% af patienterne) eller ikke-egnede til brystbevarende operation, blev tilbudt indgang i forsøget. Der blev randomiseret i alt 327 kvinder fra 55 hospitaler fra 16 lande. Letrozol viste sig at være signifikant mere effektiv end tamoxifen med en klinisk responsrate på 55% i letrozolgruppen versus 36% i tamoxifengruppen ( $p < 0,001$ ), en ultrasonisk responsrate på 35% versus 25% ( $p = 0,042$ ) og en mammografisk responsrate på 34% versus 16% ( $p < 0,001$ ). Brystbevarende operation blev foretaget hos 45% af de patienter, der blev behandlet med letrozol, og hos 35% af de patienter, der blev behandlet med tamoxifen ( $p = 0,022$ ). Forsøget gav også mulighed for at udforske forbindelsen mellem klinisk respons og tumorernes biologiske egenskaber (såkaldte prædiktive faktorer) [28]. Biopsier fra patienter behandlet med letrozol eller tamoxifen fra *Eiermann et al's* undersøgelse [27] blev revideret for østrogen- og progesteronreceptorstatus samt yderligere undersøgt for ErbB-1 og ErbB-2 [28]. Patienter, som havde tumorer, der var positive for ErbB-1 og/eller ErbB-2 samt østrogenreceptor, responderede meget bedre på behandling med letrozol end med tamoxifen (88% versus 21%,  $p = 0,0004$ ). Disse resultater tyder på, at gruppen af patienter med tumorer, der er positive for ErbB-1 og/eller ErbB-2, kan være resistente over for tamoxifen og derfor især er egnet til behandling med letrozol og formentlig andre aromatasehæmmere.

The immediate preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT)-studiet er et stort internationalt, dobbeltblindt, randomiseret forsøg [29], der blev designet som et neoadjuverende forsøg ækvivalent til det adjuverende ATAC-forsøg [30]. I alt 330 postmenopausale kvinder, der havde en medianalder på 73 år og havde receptorpositiv, operabel eller lokal fremskreden brystkræft, blev randomiseret til tre måneders behandling med anastrozol 1 mg og placebo (113 patienter), tamoxifen 20 mg og placebo (108 patienter) eller en kombination af anastrozol 1 mg og tamoxifen 20 mg (109 patienter). Der var ingen signifikant forskel på de kliniske eller ultrasoniske responsrater mellem de tre patientgrupper. Den kliniske responsrate var henholdsvis 37%, 36% og 39%, og den ultrasoniske responsrate var henholdsvis 24%, 20% og 28% for anastrozolgruppen, tamoxifengruppen og kombinationsgruppen. I alt 124 patienter var ikke egnede til brystbevarende operation ved indgang i forsøget. Efter tre måneders neoadjuverende behandling blev de 124 patienter vurderet igen, og 46% af de patienter, der var behandlet med anastrozol, 22%, der var behandlet med tamoxifen, og 26%, der var behandlet med kombinationen, blev vurderet til at være egnede til brystbevarende operation. Forskellen i resultaterne mellem anastrozolgruppen og tamoxifengruppen var denne gang signifikant ( $p = 0,03$ ). IMPACT-studiet viste som anført ingen signifikant forskel mellem klinisk respons opnået hos

patienter behandlet med anastrozol, tamoxifen eller kombinationen i en relativ kort periode på tre måneder. Anastrozol var dog signifikant mere effektiv end tamoxifen hos patienter, der havde store tumorer og primært ikke var egnede til brystbevarende operation. Studiet er siden blevet kritiseret for nogle svagheder [31]. Grænsen for østrogenreceptorpositivitet blev således sat helt ned på 1% af celler med ekspresion af østrogenreceptor mod 10% af celler brugt i andre forsøg som *Eiermann et al* [27]. Yderligere havde en del af patienter i IMPACT-studiet små tumorer (fra 1 cm i diameter), og man kunne således stille spørgsmålstegn ved sikkerheden af den kliniske vurdering, der blev brugt som baggrund for resultaterne. En patientpopulation med relativt små og svagt østrogenreceptorpositive tumorer reducerer chancen for, at endokrin behandling kan vise sig effektiv.

The Pre-Operative »Arimidex« Compared to Tamoxifen (PROACT)-studiet er en anden undersøgelse, hvori man har sammenlignet præoperativt givet anastrozol med tamoxifen [32]. Det er et randomiseret, dobbeltblindt, multicenterforsøg med 451 postmenopausale kvinder med receptorpositiv, stor operabel (tumor  $\geq 3$  cm, T2-3, N0-2, M0) eller inoperabel brystkræft (T4b, N0-2, M0). Patienterne fik antihormonal behandling med eller uden konkomitant kemoterapi i tre måneder før primær operation. Ultrasonisk respons på anastrozol og tamoxifen blev påvist hos henholdsvis 39,5% og 35,4% af alle patienterne ( $p = 0,29$ ) samt hos 36,2% og 26,5% af de patienter, der fik endokrin terapi alene ( $p = 0,07$ ). I en subgruppeanalyse af de patienter ( $n = 262$ ), der alene var egnede til mastektomi eller var inoperable ved randomisering og blev behandlet med endokrin terapi alene, påviste man en signifikant bedre effekt af anastrozol end tamoxifen (36,6% versus 24,2%,  $p = 0,03$ ). Operabilitet vurderet ved randomisering blev i denne subgruppe forbedret efter tre måneder hos 43% af de patienter, der blev behandlet med anastrozol, og hos 30,8% af de patienter, der blev behandlet med tamoxifen ( $p = 0,04$ ). Resultaterne af PROACT-studiet tyder på, at den samlede patientgruppe af både inoperable og operable patienter havde den samme effekt af præoperativ anastrozol som af præoperativ tamoxifen. Patienter, der alene var egnede til mastektomi eller var inoperable ved randomisering, havde dog statistisk bedre effekt af anastrozol.

### Konklusion

Formålet med neoadjuverende behandling ved primær inoperabel brystkræft er at gøre patienten operabel (*down-staging*) og sekundært at udrydde subkliniske fjermetastaser. Ved primær stor operabel brystkræft er det tillige målet at opnå suffi-cient tumorreduktion med henblik på at foretage brystbevarende operation i stedet for primær mastektomi. Neoadjuverende antihormonal behandling er en effektiv behandling med en meget begrænset toksicitet. Der er ingen signifikant forskel i overlevelsen mellem patientgrupper behandlet med primær tamoxifen og patientgrupper behandlet

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

med primær operation alene eller operation efterfulgt af adjuverende tamoxifen. Behandlingen bør foretrækkes hos ældre eller skrøbelige patienter, der har receptorpositiv brystkræft og ikke er egnede til eller ikke ønsker neoadjuverende kemoterapi. Den optimale behandling bør dog inkludere operation hos operable patienter, da en signifikant stor gruppe af patienterne vil få lokalt recidiv/progression på trods af det primære gode respons. Efter 3-6 måneders behandling kan der hos mange patienter opnås en tumorreduktion, som muliggør brystbevarende operation i stedet for mastektomi. Resultater af de randomiserede forsøg med neoadjuverende aromatasehæmmere versus tamoxifen dokumenterer større effekt af aromatasehæmmere, især hos patienter med store tumorer og hos patienter med tumorer, der er positive for ErbB-1 og/eller ErbB-2. Behandling med aromatasehæmmere bør derfor foretrækkes frem for behandling med tamoxifen.

Korrespondance: *Malgorzata K. Tuxen*, Onkologisk Afdeling R, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: gtuxen@dadlnet.dk

Antaget: 13. marts 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

- Preece PE, Wood RAB, Mackie CR et al. Tamoxifen as initial sole treatment of localised breast cancer in elderly women: a pilot study. *BMJ* 1982;284: 869-70.
- Horobin JM, Preece PE, Dewar JA et al. Long-term follow-up of elderly patients with locoregional breast cancer treated with tamoxifen only. *Br J Surg* 1991;78:213-7.
- Helleberg A, Lundgren B, Norin T et al. Treatment of early localized breast cancer in elderly patients by tamoxifen. *Br J Radiol* 1982;55:511-5.
- Bradbeer JW, Kyngdon J. Primary treatment of breast cancer in elderly women with tamoxifen. *Clin Oncol* 1983;9:31-4.
- Campbell FC, Morgan DAL, Bishop HM et al. The management of locally advanced carcinoma of the breast by nolvadex (tamoxifen): a pilot study. *Clin Oncol* 1984;10:111-5.
- Allan SG, Rodger A, Smyth JF et al. Tamoxifen as primary treatment of breast cancer in elderly or frail patients: a practical management. *BMJ* 1985;290: 358.
- Nicholson S, Halcrow P, Sainsbury JRC et al. Epidermal growth factor receptor status associated with failure of primary endocrine therapy in elderly postmenopausal patients with breast cancer. *Br J Cancer* 1988;58:810-4.
- Margolese RG, Foster RS. Tamoxifen as an alternative to surgical resection for selected geriatric patients with primary breast cancer. *Arch Surg* 1989; 124:548-50.
- Akhtar SS, Allan SE, Rodger A et al. A 10-years experience of tamoxifen as primary treatment of breast cancer in 100 elderly and frail patients. *Eur J Surg Oncol* 1991;17:30-5.
- Foudraïne NA, Verhoef LCG, Burghouts JT. Tamoxifen as sole therapy for primary breast cancer in the elderly patients. *Lancet* 1992;2:840-2.
- Gaskell DJ, Hawkins RA, de Carteret S et al. Indications for primary tamoxifen therapy in elderly women with breast cancer. *Br J Surgery* 1992;79: 1317-20.
- Van Dalsen AD, de Vries JE. Treatment of breast cancer in elderly patients. *J Surg Oncol* 1995;60:80-2.
- Bergman L, van Dongen JA, van Ooijen B et al. Should tamoxifen be a primary treatment choice for elderly breast cancer patients with locoregional disease? *Br Cancer Res Treat* 1995;34:77-83.
- Ciatto S, Cirillo A, Confortini M et al. Tamoxifen as primary treatment of breast cancer in elderly patients. *Neoplasma* 1996;43:43-5.
- Gazet JC, Markopoulos CH, Ford HT et al. Prospective randomised trial of tamoxifen versus surgery in elderly patients with breast cancer. *Lancet* 1988; 1:679-81.
- Kenny FS, Robertson JFR, Ellis IO et al. Long-term follow-up of elderly patients randomized to primary tamoxifen or wedge mastectomy as initial therapy for operable breast cancer. *Breast* 1998;7:335-9.
- Fentiman IS, Christiaens MR, Paridaens R et al. Treatment of operable breast cancer in the elderly: a randomised clinical trial EORTC 10851 comparing tamoxifen alone with modified radical mastectomy. *Eur J Cancer* 2003;39: 309-16.
- Bates T, Riley DL, Houghton J et al. Breast cancer in elderly women: a Cancer Research Campaign trial comparing treatment with tamoxifen and optimal surgery with tamoxifen alone. *Br J Surg* 1991;78:591-4.
- Willsher PC, Robertson JFR, Jackson L et al. Investigation of primary tamoxifen therapy for elderly patients with operable breast cancer. *Breast* 1997;6: 150-4.
- Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S et al. Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. *Ann Oncol* 2003; 14:414-20.
- Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast carcinoma in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2000;18:3758-67.
- Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19:2596-606.
- Dixon JM, Love CDB, Bellamy COC et al. Letrozole as primary medical therapy for locally advanced and large operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001;66:191-9.
- Dixon JM, Renshaw L, Bellamy C et al. The effects of neoadjuvant anastrozole (arimidex) on tumor volume in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, double-blind, single-center study. *Clin Cancer Res* 2000; 6:2229-35.
- Miller WR, Dixon JM. Endocrine and clinical endpoints of exemestane as neoadjuvant therapy. *Cancer Control* 2002;9:9-15.
- Charfare H, Limongelli S, Purushotham AD. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Br J Surg* 2005;92:14-23.
- Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527-32.
- Ellis MJ, Coop A, Singh B et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3808-16.
- Smith IA, Dowsett M, Ebbs SR et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the immediate preoperative anastrozole, tamoxifen, or combined with tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23: 5108-16.
- The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359:2131-9.
- Ellis MJ. Neoadjuvant endocrine therapy for breast cancer: more questions than answers. *J Clin Oncol* 2005;23:4842-4.
- Cataliotti L, Budar AU, Noguchi S et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. The Pre-Operative »Arimidex« Compared to Tamoxifen (PROACT) Trial. *Cancer* 2006;106:2095-103.