

Artykuły przeglądowe • Review articles

**Rola intensyfikacji chemioterapii
u chorych na rozsialego raka piersi**

Izabela Żelazny, Anna Kowalczyk, Jacek Jassem

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet. We wczesnych stadiach nowotworu współczesne metody pozwalają uzyskać wyleczenie u większości chorych. W rozsialegim stadium choroba jest nieuleczalna, a leczenie ma charakter paliatywny. Chemioterapia jest leczeniem z wyboru u chorych na raka hormonoopornego. Podejmowane są próby intensyfikacji chemioterapii celem poprawy wyników leczenia. Intensyfikację dawki można osiągnąć poprzez zwiększanie dawek leków cytotoksycznych („intensyfikacja”), skrócenie przerw pomiędzy cyklami („akceleracja”), lub też przez połączenie obu metod („intensyfikacja-akceleracja”). Podstawą do stosowania takiego leczenia jest silna zależność dawka-efekt dla chemioterapii, wykazana w badaniach przedklinicznych, a także wyniki badań randomizowanych, wskazujące na mniejszą skuteczność chemioterapii podawanej w dawkach suboptymalnych. Randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w latach 1990. wykazały, że intensyfikacja leczenia chemicznego może zwiększyć odsetek odpowiedzi, nie powoduje jednak wydłużenia czasu przeżycia chorych. Nie ustalono wpływu intensywnej chemioterapii na jakość życia chorych. Dostępne dane nie uzasadniają stosowania tej metody poza badaniami klinicznymi.

The role of chemotherapy dose-intensity in advanced breast cancer

Breast cancer is the most common malignancy in women. A majority of patients with early disease can be cured using standard treatment methods. Metastatic breast cancer is incurable, and the main aim of its treatment is symptom palliation. Chemotherapy is the mainstay of treatment for hormone-resistant metastatic disease. Dose intensive therapies have been applied in order to attempt to improve the treatment outcome. Dose-intensity may be increased by escalating doses of cytotoxic agents (intensification), reducing the interval between cycles (acceleration), or by both approaches (intensification-acceleration). Such strategies are based on a steep dose-response relationship for chemotherapy demonstrated in experimental studies, and on the detrimental effect of sub-standard chemotherapy doses. Randomized trials performed in the 1990's have demonstrated that dose-intensification may result in increased response rate, but does not offer significant survival benefit. The impact of these strategies on the quality of life remains unclear. The available data does not justify the use of dose-intensive therapy outside clinical trials.

Słowa kluczowe: rak piersi, chemioterapia, intensywność dawki

Key words: breast cancer, chemotherapy, dose intensity

Wstęp

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet i stanowi drugą co do częstości przyczynę zgonu wśród kobiet w Europie Zachodniej i Ameryce Północnej [1]. Każdego roku w Polsce odnotowuje się ponad 10.000 nowych zachorowań na ten nowotwór [2]. Wczesne stadia raka piersi są w większości uleczalne przy zastosowaniu chirurgii, napromieniania oraz uzupełniającego leczenia systemowego, natomiast wyniki leczenia rozsialego raka piersi są złe. Mediana czasu przeżycia wynosi 19 miesięcy, a udział 5-letnich przeżyć nie przekracza 5% [3]. Niepowodzenia leczenia rozsialego raka piersi wiążą się

z rozwojem lekooporności klonów komórek nowotworowych [4]. Uogólniony rak piersi jest chorobą nieuleczalną, a celem leczenia w tej fazie nowotworu jest poprawa jakości życia, czasem jego przedłużenie.

Koncepcja intensywności dawki

Jedną z możliwości poprawy wyników leczenia rozsialego raka piersi jest intensyfikacja leczenia chemicznego, oparta o zaproponowaną przez Hryniuka i wsp. [5] koncepcję intensywności dawki. Wyniki badań retrospektywnych wskazywały, że zwiększeniu intensywności chemioterapii może towarzyszyć wyższa skuteczność leczenia chemicznego. Intensywność dawki jest sumą dawek dla poszczególnych leków w jednostce czasu, zwykle wyrażaną w mg/m²/tydzień. Wyniki badań przedklinicznych i kli-

nicznych wskazują na stromą krzywą zależności dawka-efekt dla wielu cytostatyków stosowanych w leczeniu raka piersi, zwłaszcza antracyklin. Oznacza to, że niewielka różnica w wysokości dawki może być krytyczna dla osiągnięcia efektu przeciwnowotworowego [6, 7].

Na podstawie tych przesłanek próbowano zwiększać dawki stosowanych leków cytostatycznych („intensyfikacja”), zgodnie z założeniem, że skuteczność zabijania komórek guza jest proporcjonalna do dawki leków i czasu ekspozycji. Skracano również przerwy pomiędzy cyklami („akceleracja”), co miało zapobiegać ponownemu wzrostowi guza w tym czasie oraz opóźnić powstawanie klonów komórek lekoopornych [8]. Obie te strategie stosowano także łącznie („akceleracja-intensyfikacja”). Aczkolwiek wszystkie te metody powodują zwiększenie dawki w jednostce czasu, wydaje się, że ich biologiczne i kliniczne efekty nie są równoważne [9].

Celem niniejszego artykułu jest przegląd doniesień dotyczących roli intensyfikacji chemioterapii rozsianego raka piersi. Omówienie to nie obejmuje chemioterapii mieloablacyjnej, która stanowi odrębne zagadnienie.

Wyniki badań klinicznych

W wielu randomizowanych badaniach klinicznych z różnym skutkiem próbowano potwierdzić hipotezę Hryniuka. Zauważono, że podanie dawek niższych niż standardowe w istotny sposób pogarsza wyniki leczenia zaawansowanego raka piersi [6, 10-13]. W badaniu Tannocka i wsp. [14] 133 chore, które nie otrzymywały wcześniej chemioterapii, w okresie rozsiewu nowotworu przydzielono losowo do leczenia schematem CMF w standardowych dawkach (cyklofosfamid 600 mg/m², metotreksat 40 mg/m², fluorouracyl 600 mg/m²) lub w dawkach obniżonych (odpowiednio 300, 20, 300 mg/m²). Cytostatyki podawano dożylnie co 3 tygodnie. Mediana całkowitego czasu przeżycia w grupie leczonej standardowo wyniosła 15,6 miesięcy, a w grupie leczonej obniżonymi dawkami leków – 12,8 miesięcy ($p=0,026$; log-rank). Odsetek całkowitych odpowiedzi wyniósł odpowiednio 30% i 11% ($p=0,03$).

Z kolei w randomizowanych badaniach z zastosowaniem dawek wyższych niż standardowe uzyskiwano sprzeczne wyniki (tabela 1). Żadne z tych badań nie wykazało istotnego wydłużenia mediany całkowitego czasu przeżycia. Wydłużenie czasu do progresji choroby zaobserwowano w dwóch, a wyższy odsetek odpowiedzi w czterech badaniach. W większości randomizowanych badań klinicznych wzrost intensywności leczenia uzyskiwano poprzez zwiększenie dawki cytostatyków. Niewiele jest natomiast badań, w których intensyfikacja obejmowała skracanie przerw pomiędzy cyklami, czy też łączenie obu metod. Tę ostatnią formę leczenia zastosowano między innymi w wielośrodkowym badaniu randomizowanym III fazy przeprowadzonym przez Del Mastro i wsp. [8]. W badaniu tym chore przydzielano losowo do leczenia standardowego CEF21 (cyklofosfamid 600 mg/m², epirubicyna 60 mg/m², 5-fluorouracyl 600 mg/m², podawane i.v. każdego pierwszego dnia, co 21 dni) lub intensywnego HD-

-CEF14 (cyklofosfamid 1000 mg/m², epirubicyna 80 mg/m², 5-fluorouracyl 600 mg/m² każdego pierwszego dnia, w cyklu 14-dniowym) z zastosowaniem G-CSF (s.c. od 4 do 11 dnia cyklu). W obu ramionach chorym odpowiadającym na leczenie podawano 8-12 cykli chemioterapii. W intensywnym schemacie planowany całkowity wzrost intensywności dawki wynosił 95% w porównaniu ze schematem standardowym. Rzeczywisty wzrost dawki wyniósł jednak tylko 80% z powodu opóźnienia leczenia i obniżania dawek u niektórych chorych. Spodziewana wyższa toksyczność w intensywnym schemacie obejmowała częstsze występowanie biegunki, gorączki, zakażeń, bólów kości i zmęczenia, jak również zapalenia błon śluzowych III stopnia (13% w porównaniu do 3% w schemacie standardowym) oraz nudności i wymiotów II i III stopnia (odpowiednio 60% i 40%). W ramieniu intensywnym częściej obserwowano małopłytkowość (odpowiednio 29% i 4%), niedokrwistość III i IV stopnia (odpowiednio 19% i 2,4%). W efekcie u chorych otrzymujących intensywną chemioterapię częściej zachodziła konieczność przetoczenia masy erythrocytarnej niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 13% i 3%). Wyniki leczenia były w obu grupach podobne – mediana czasu do progresji wynosiła odpowiednio 12,8 miesięcy i 14,3 miesięcy, mediana czasu przeżycia – 27,2 miesięcy i 32,7 miesiące, a udział 2-letnich przeżyć – 62% i 53%. W badaniu Fountzilasa i wsp. [15] porównano wyniki leczenia epirubicyną w dawce 110 mg/m² podawaną co 4 lub co 2 tygodnie. Także i tutaj nie zaobserwowano różnic w odsetku odpowiedzi, czasie do progresji czy medianie całkowitego czasu przeżycia, natomiast u chorych otrzymujących intensywne leczenie wyższy był udział całkowitych odpowiedzi (odpowiednio 17% i 5%).

Zastosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu

Głównym czynnikiem ograniczającym bezpieczne stosowanie chemioterapii przeciwnowotworowej jest toksyczność hematologiczna. To ograniczenie można częściowo zmniejszyć przez zastosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu (GM-CSF, G-CSF) – zarówno zapobiegawczo, jak i w leczeniu powikłań towarzyszących neutropenii. Możliwy do osiągnięcia względny wzrost intensywności leczenia bez stosowania krwiotwórczych czynników wzrostu wynosi około 1,3, co nie ma istotnego wpływu na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia ani czasu do nawrotu choroby. Podanie czynników wzrostowych pozwala na względny wzrost intensywności leczenia w granicach 1,2-2,5 [4]. Początkowo wydawało się, że zastosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu pozwoli na zrewolucjonizowanie leczenia chemicznego. Wprowadzenie tych substancji pozwoliło na obniżenie śmiertelności towarzyszącej intensywnej chemioterapii wielu nowotworów złośliwych [4]. Liczne badania kliniczne wykazały, że stosowanie tych cytokin zmniejsza częstość występowania i nasilenie gorączki neutropenicznej, a także skracają czas trwania neutropenii [16, 17]. W niektórych badaniach obserwowano wzrost odsetka odpowiedzi na chemioterapię i wydłużenie mediany całkowitego czasu przeżycia. Większość

Tabela I. Randomizowane badania kliniczne z intensyfikacją dawki w leczeniu zaawansowanego raka piersi
 Table I. Randomized clinical trials of intensified chemotherapy in advanced breast cancer

Autor, rok, piśmiennictwo	Liczba chorych	Schemat (dawka/m ²)	Średnia liczba cykli	CSF w ramieniu intensywnym	Strategia	Odsetek odpowiedzi (%)	Odsetek całkowitych odpowiedzi (%)	Mediana czasu do progresji (miesiące)	Mediana całkowitego czasu przeżycia (miesiące)
Badanie francuskie 1991 [18]	130	C500 E75 F500	nie podano	nie	intensyfikacja	45	15	nie podano, różnica	nie podano, różnica
	129	C500 E50 F500				45	6	różnica	
	132	E75				31	4	nieznamienna	nieznamienna
Habeshaw i wsp. 1991 [13]	104	E50	nie podano	nie	intensyfikacja	19	4	4,5	11,5
	105	E100				31	10	7,5	11,0
Focan i wsp. 1993 [10]	70	C500 E100 F500	4			69	13	19,0	27,1
	71	C500 E50 F500	4			41	17	9,0	23,6
Ardizzoni i wsp. 1994 [23]	32	C600E60F600 co 16 dni	6	tak	akceleracja	69	21	14,0	nie osiągnięto
	30	C600E60F600 co 21 dni	6			42	8	11,0	17,0
Marschner i wsp. 1994 [24]	93	E120 C600	nie podano	nie	intensyfikacja	63	25	9,9	19,3
	104	E60 C600				47	7	9,6	18,8
Bastholt i wsp. 1996 [25]	75	E40	nie podano	nie	intensyfikacja	20	1	4,4	13,6
	66	E60				20	4	4,7	14,0
	64	E90				37	20	8,4	14,6
	58	E135				36	12	8,4	11,3
Fountzilias i wsp. 1997 [15]	86	E110 co 14 dni	6	tak	akceleracja	53	17	7,4	14,9
	81	E110 co 28 dni	6			49	5	7,2	14,6
Brufman i wsp. 1997 [26]	214	C500 E100 F500	6	nie	intensyfikacja	49	10	7,6	18,0
	242	C500 E50 F500	6			36	6	7,0	17,0
Del Mastro i wsp. 2001 [8]	77	C1000 E80 F600 co 14 dni	8	tak	intensyfikacja	51	20	12,8	27,2
	74	C600 E60 F600 co 21 dni	8		i akceleracja	49	15	14,3	32,7
Nabholz i wsp. 1996 [27]	471	P135		nie	intensyfikacja	22	2	3,0	10,5
	łącznie	P175				29	5	4,2	11,7
Winer i wsp. 1998 [28]	475	P175		nie	intensyfikacja	21	nie podano	3,8	9,8
	łącznie	P210				28		4,1	11,8
		P250				22		4,8	11,9
Mouridsen i wsp. 2002 [29]	151	D20		nie	intensyfikacja	22	3	3,2	10,6
	188	D75				24	1	3,2	10,3
	188	D100				36	6	4,3	12,3

^aC – cyklofosfamid; E – epirubicyna; F – 5-fluorouracyl; P – paklitaksel; D – docetaksel; CSF – colony-stimulating factor

badania nie wykazała jednak korzystnego wpływu cytokin na uzyskiwane wyniki [18].

Biorąc pod uwagę wysokie koszty krwiotwórczych czynników wzrostu oraz brak oczekiwanych korzyści z tych preparatów w intensywnej terapii, ostatnie zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO) bardzo ograniczają wskazania do ich stosowania. W szczególności, poza badaniami klinicznymi, nie ma uzasadnienia dla podawania CSF celem zwiększania intensywności dawki w leczeniu zaawansowanego raka piersi [19].

Problemy w interpretacji dotychczasowych badań

Pomimo wielu badań, znaczenie intensywności chemioterapii w rozsianym raku piersi pozostaje nadal kontrowersyjne. Niejednoznaczne wyniki leczenia są spowodowane m.in. znaczną niejednorodnością kliniczną chorych na uogólnionego raka piersi. Chore te różnią się nie tylko zasięgiem nowotworu, liczbą i lokalizacją przerzutów, stanem receptorów steroidowych, lecz również czasem do pierwszego nawrotu choroby, rodzajem poprzednio stosowanej chemioterapii uzupełniającej zabieg operacyjny, oraz odpowiedzią na wcześniejsze leczenie [20].

Ocenę skuteczności intensyfikacji leczenia utrudnia również niejednorodność publikowanych badań klinicznych. Nierandomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność intensywnych schematów leczenia mają ograniczoną wartość, ponieważ zwykle włączano do nich chore w dobrym stanie ogólnym, które odpowiadały na wstępną konwencjonalną chemioterapię. Pośród tych chorych liczba długoletnich przeżyć byłaby prawdopodobnie wyższa również po zastosowaniu standardowych metod. Wyniki takich badań klinicznych nie mogą być zatem uogólniane, można je odnosić jedynie do chorych, które mają cechy podobne do populacji objętej badaniem [21].

Z kolei w większości randomizowanych badań klinicznych liczba chorych w poszczególnych ramionach nie przekraczała 200, o wiele za mało do wyciągania znaczących wniosków. Badania kliniczne z tak małą liczbą chorych należałoby zatem rozpatrywać raczej jako nierozstrzygujące niż „negatywne”.

Interpretację większości badań utrudniają także pewne błędy metodyczne, np. nieuprawnione założenia równoważności poszczególnych leków w określaniu intensywności dawki, różny czas trwania leczenia w porównywanych grupach, różne schematy i drogi podawania leków, uwzględnianie w analizie planowanych a nie rzeczywistych dawek, różnice w całkowitej dawce czy wspomniana niejednorodność grup chorych [11].

Wadą badań klinicznych jest także stosowanie różnych wskaźników końcowej oceny. Wielokrotnie oceniano w nich tzw. wskaźniki zastępcze (ang. *surrogate endpoints*), np. odpowiedź na leczenie czy czas remisji, mniejszą uwagę przypisując całkowitemu czasowi przeżycia lub jakości życia. Niektóre badania wskazują, że chore niejednokrotnie akceptują leczenie pogarszające jakość życia, w zamian za choćby nieznaczne wydłużenie jego trwania [22]. Niezależnie od tego, jakość życia powinna być jednym z najważniejszych wskaźników skuteczności leczenia

zaawansowanego raka piersi. Przegląd badań klinicznych wskazuje, że element ten był dotychczas powszechnie pomijany – oceniano go w mniej niż 10% przeprowadzonych badań klinicznych [20].

Podsumowanie

Stosowanie chemioterapii w dawkach suboptymalnych istotnie pogarsza wyniki leczenia, zatem należy zawsze dążyć do podawania pełnych standardowych dawek, zgodnie z założonym planem leczenia. Nie ma natomiast obecnie uzasadnienia do stosowania intensyfikacji chemioterapii w standardowym leczeniu rozsianego raka piersi. Biorąc pod uwagę niewielkie korzyści ze stosowania intensywnej chemioterapii, w przyszłości więcej uwagi powinno się poświęcić jakości życia chorych na zaawansowanego raka piersi, niezależnie od stosowanego schematu.

Nadzieję na poprawę wyników leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi budzi stosowanie nowych leków cytotoksycznych oraz przeciwciał monoklonalnych. Rozwój biologii molekularnej, w tym technik mikromacierzy DNA, stwarza możliwości bardziej wybiórczego doboru chorych do poszczególnych metod terapeutycznych, a także „celowanego” leczenia [30, 31]. Można się spodziewać, że w przyszłości leczenie chorych na raka piersi, zarówno w odniesieniu do rodzaju leków, jak i ich dawki, będzie dobierane indywidualnie. Tak prowadzone leczenie powinno okazać się skuteczniejsze i bardziej bezpieczne.

Dr med. Anna Kowalczyk

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii AMG
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk
akow@amg.gda.pl

Piśmiennictwo

1. Esteva FJ, Valero V, Pusztai L i wsp. Chemotherapy of metastatic breast cancer: What to expect in 2001 and beyond. *Oncologist* 2001; 6: 133-146.
2. Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 1999 roku. Warszawa 2002.
3. Mick R, Begg CB, Antman K i wsp. Diverse prognosis in metastatic breast cancer: who should be offered alternative initial therapies? *Breast Cancer Res Treat* 1989; 13: 33-38.
4. Clemons M, Gharif R, Howell A. The value of dose intensification of standard chemotherapy for advanced breast cancer using colony-stimulating factors alone. *Cancer Treat Rev* 1998; 24: 173-184.
5. Hryniuk W, Bush H. The importance of dose intensity in chemotherapy of breast cancer. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1281-8.
6. Hoogstraten B. Adriamycin (NSC-123127) in the treatment of advanced breast cancer: studies by Southwest Oncology Group. *Cancer Chemother Rep* 1975; 6: 329-339.
7. Schabel Jr FM, Grinswold DP, Corbett TH i wsp. Increasing the therapeutic response rate to anticancer drugs by applying the basic principles of pharmacology. *Cancer* 1980; 50: 1160-7.
8. Del Mastro L, Venturini M, Lionetto R i wsp. Accelerated-intensified cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil (CEF) compared with standard CEF in metastatic breast cancer: results of a multicenter, randomized phase III study of the Italian Gruppo Oncologico Nord-Ouest-Mammella Inter Gruppo Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2213-21.
9. Henderson I, Berry D, Demetri G i wsp. Improved disease-free and overall survival from the addition of sequential paclitaxel but not from esca-

- lation of doxorubicin dose level in the adjuvant chemotherapy of patients with node-positive primary breast cancer. *Proc ASCO* 1998; 17: 101a.
10. Focan C, Andien JM, Closon MT i wsp. Dose-response relationship of epirubicin-based first line chemotherapy for advanced breast cancer: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1253-63.
 11. Savarese DMF, Hsieh C, Stewart FM. Clinical impact of chemotherapy dose escalation in patients with hematologic malignancies and solid tumors. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2981-95.
 12. Carmo-Pereira J, Costa FO, Henriquez E i wsp. A comparison of two doses of adriamycin in the primary chemotherapy of disseminated breast carcinoma. *Br J Cancer* 1987; 56: 471-473.
 13. Habeshaw T, Paul J, Jones R i wsp. Epirubicin at two dose levels with prednisolone as treatment of advanced breast cancer. Result of a randomized trial. *J Clin Oncol* 1993; 11: 295-304.
 14. Tannock IF, Boyd NF, DeBoer G, Erlichman C i wsp. A randomized trial of two dose levels of cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil chemotherapy for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1377-87.
 15. Fountzilas G, Athanassiades A, Giannakis T i wsp. A randomized study of epirubicin monotherapy every four or every two weeks in advanced breast cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1997; 8: 1213-20.
 16. Groopman JE, Molina JM, Scadden DT. Haemopoietic growth factors: biology and clinical applications. *N Engl J Med* 1989; 321: 1449-59.
 17. Demetri GD, Antman KH. Granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF): preclinical and clinical investigations. *Semin Oncol* 1992; 4: 362-385.
 18. French Epirubicin Study Group: a prospective randomized trial comparing epirubicin monochemotherapy to two fluorouracil, cyclophosphamide and epirubicin regimens differing in epirubicin dose in advanced breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1991; 11: 1253-63.
 19. Ozer H, Armitage JO, Benett CL i wsp. ASCO special article. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3558-85.
 20. Fossati R, Torri V, Ghislandi TE i wsp. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3439-60.
 21. Chemotherapy dose escalation: case unproven. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2765-8.
 22. Stockler M, Wilcken NRC, Ghersi D i wsp. Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 151-68.
 23. Ardizzoni A, Venturini M, Sertoli MR i wsp. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) allows acceleration and dose intensity increase of CEF chemotherapy: a randomized study in patients with advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1994; 69: 385-91.
 24. Marschner N, Krelenberg R, Souchon R i wsp. Evaluation of the importance and relevance of dose intensity using epirubicin and cyclophosphamide in metastatic breast cancer. Interim analysis of a prospective randomized trial. *Semin Oncol* 1994; 21: 10-6.
 25. Bastholt L, Dalmark M, Gjedde SB i wsp. Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: a randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1146-55.
 26. Brufman G, Colajori E, Ghilezan N i wsp. Doubling epirubicin dose-intensity (100 mg/m² versus 50 mg/m²) in the FEC regimen significantly increases response rate. An international randomized phase III study in metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 1997; 8: 155-162.
 27. Nabholz JM, Gelmon K, Bontebal M i wsp. Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1858-67.
 28. Winer E, Berry D, Duggan D i wsp. Failure of higher dose paclitaxel to improve outcome in patients with metastatic breast cancer – result from CALBG 9342. *Proc ASCO* 1998; 17: 101a.
 29. Mouridsen H, Harvey V, Semoglazov V i wsp. Phase III study of docetaxel 100 versus 75 versus 60 mg/m² as a second line chemotherapy in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76: S88.
 30. Pusztai L, Ayers M, Simmans FW i wsp. Prospective validation of gene expression profiling-based prediction of complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel/FAC chemotherapy in breast cancer. *Proc ASCO* 2003; 1a.
 31. van't Veer L, Hongyue D, van de Vijver i wsp. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2003; 415: 530-6.

Otrzymano: 8 października 2003 r.

Przyjęto do druku: 27 listopada 2003 r.