

Katarzyna Pogoda, Izabela Lemańska, Anna Niwińska, Zbigniew I. Nowecki

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Uzupełniająca chemioterapia u chorych na niezaawansowanego raka piersi — obecny stan wiedzy

Adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer — the current state of knowledge

Adres do korespondencji:

Lek. Katarzyna Pogoda
 Klinika Nowotworów Piersi
 i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
 Centrum Onkologii — Instytut
 im. Marii Skłodowskiej-Curie
 ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
 Tel.: +48 (22) 546 24 35,
 faks: +48 (22) 546 32 11
 e-mail: katarzynapogoda@coi.pl

STRESZCZENIE

Uzupełniająca chemioterapia jest jednym z elementów skojarzonego leczenia chorych na niezaawansowanego raka piersi. Decyzja o jej zastosowaniu i dobór odpowiedniego schematu powinny mieć indywidualny charakter w zależności od czynników związanych z nowotworem (stopień zaawansowania, stan receptorów hormonalnych i HER2, stopień złośliwości guza, wskaźnik proliferacji Ki-67), stanem chorej (wiek biologiczny, choroby współistniejące) i jej preferencjami. Dotychczas przeprowadzono wiele badań klinicznych oceniających skuteczność różnych schematów uzupełniającej chemioterapii. W artykule omówiono wyniki najważniejszych badań z uwzględnieniem ich ostatnio opublikowanych aktualizacji po dłuższym czasie obserwacji oraz przedstawiono obecne zasady postępowania u chorych poddanych uzupełniającej terapii z powodu raka piersi. Ponadto przedstawiono zagadnienia wymagające dalszych badań (np. ocena skuteczności konkretnych schematów w zależności od biologicznego podtypu raka piersi).

Słowa kluczowe: antracykliny, uzupełniająca chemioterapia, niezaawansowany rak piersi, biologiczne podtypy raka piersi, chore w starszym wieku, taksoidy

ABSTRACT

Adjuvant chemotherapy is one of the elements used in combined treatment of patients with early breast cancer. The decision if chemotherapy should be given and the choice of regimen must be individualized depending on the nature of the tumor (stage, hormonal receptor and HER2 status, grade, Ki-67 expression) and patient's characteristic (biological age, comorbidities) and the patient's preference. A number of clinical trials evaluating the effectiveness of different regimens in adjuvant setting were performed. We discuss the results of the most important studies including their recently published updates which have a longer follow-up period. We present the current management of breast cancer patients receiving adjuvant therapy. We also discuss the issues requiring further research (e.g. the assessment of specific regimens' efficacy depending on biological subtype of breast cancer).

Key words: anthracyclines, adjuvant chemotherapy, early breast cancer, biological subtypes of breast cancer, older patients, taxanes

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, 2: 89–102

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2014, tom 10, nr 2, 89–102
 Copyright © 2014 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

Wprowadzenie

Skojarzone leczenie nowotworów jest obecnie standardem postępowania. Udowodniono, że dzięki takiemu podejściu możliwa jest poprawa wyników leczenia

chorych na nowotwory [1]. Szczególne miejsce w nowoczesnym systemie organizacji leczenia onkologicznego zajmuje postępowanie u chorych na nowotwory piersi. Odzwierciedleniem tego jest powoływanie specjalnych ośrodków, tak zwanych *Breast Units*, w których szcze-

gólną uwagę zwraca się na uzupełniającą terapię po radykalnym leczeniu chirurgicznym.

Do metod uzupełniającego systemowego leczenia chorych na raka piersi należą: chemioterapia, hormonoterapia oraz terapia celowana. Uzupełniającą chemioterapię wprowadzono do leczenia raka piersi w połowie lat 70. XX wieku [2, 3]. Schematy oparte na antracyklinach stanowią dziś podstawę uzupełniającej chemioterapii, natomiast w przypadku dużego ryzyka nawrotu choroby stosuje się również taksoidy. Jak dotychczas tylko niektóre leki wykorzystywane w leczeniu chorych na zaawansowanego/przerzutowego raka piersi mają zastosowanie w uzupełniającej terapii (ryc. 1).

Według aktualnych danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2010 roku w Polsce odnotowano 15 891 nowych zachorowań na raka piersi, a liczba zgonów z powodu tej choroby wyniosła 5285 przypadków [4]. Szacuje się, że u około 50% chorych po radykalnym leczeniu chirurgicznym należy zastosować uzupełniającą chemioterapię — to znaczy, że w Polsce takiemu leczeniu należy poddać około 8000 kobiet rocznie (dokładne dane dotyczące Polski nie są znane) [5]. Na rycinie 2 przedstawiono częstość uzupełniającej chemioterapii stosowanej w zależności od biologicznego podtypu raka piersi.

Celem pracy jest omówienie schematów chemioterapii stosowanych w ramach uzupełniającego leczenia u chorych na raka piersi w I–IIIA stopniu zaawansowania pod względem ich skuteczności i toksyczności oraz

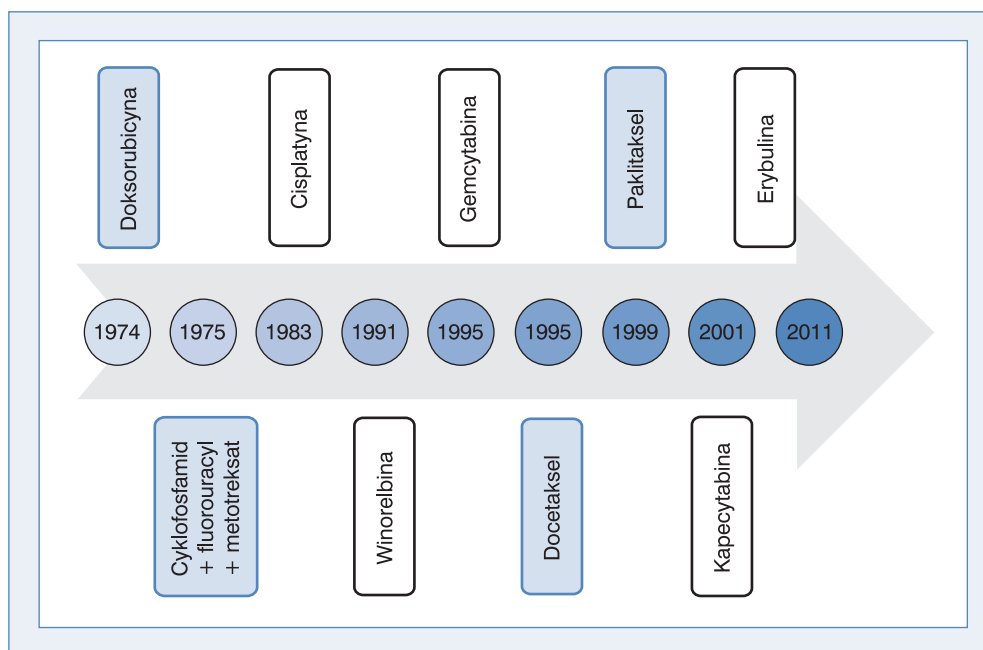
przedstawienie obecnych zaleceń dotyczących tego leczenia.

Omówienie schematów chemioterapii stosowanych w uzupełniającej chemioterapii leczenia chorych na raka piersi

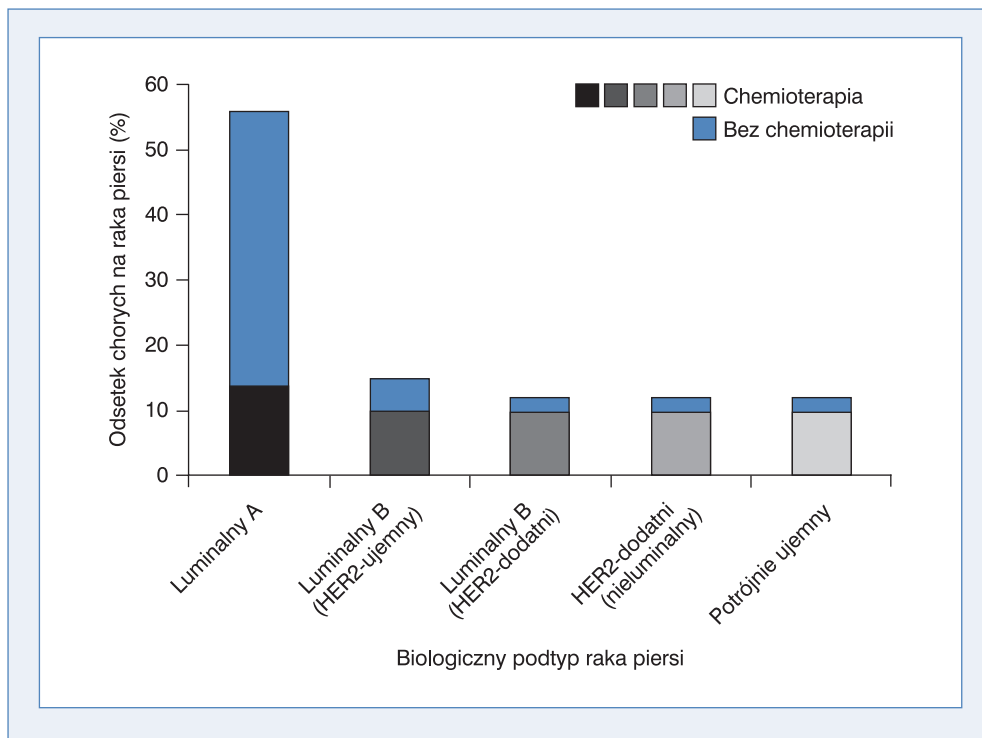
Schematy chemioterapii przed erą antracyklin

Pierwsze doniesienia dotyczące skuteczności uzupełniającej chemioterapii u chorych po operacyjnym leczeniu raka piersi pochodzą z 1975 roku [2]. W badaniu *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) B-05 wykazano poprawę wyników leczenia chorych po mastektomii i z obecnymi przerzutami do węzłów chłonnych pod wpływem uzupełniającej terapii melfalanem stosowanej przez 2 lata. Odsetek nawrotów choroby po 3 latach od rozpoczęcia badania wyniósł 9,7% w ramieniu aktywnie leczonym i 22% w grupie poddanej obserwacji ($p = 0,01$).

Rok później Bonadonna i wsp. opublikowali wyniki badania potwierdzającego skuteczność uzupełniającej chemioterapii według schematu CMF (cyklofosfamid + metotreksat + 5-fluorouracyl) u chorych po mastektomii z przerzutami do węzłów chłonnych [3]. Po 27 miesiącach od zakończenia leczenia nawrót raka stwierdzono u 24% chorych poddanych jedynie obserwacji w porównaniu z 5% w ramieniu aktywnie leczonym.



Rycina 1. Historia wprowadzania leków w leczeniu chorych na raka piersi. Kolorem niebieskim zaznaczono leki cytotoksyczne stosowane w ramach uzupełniającej chemioterapii



Rycina 2. Częstość stosowania chemioterapii uzupełniającej w zależności od biologicznego podtypu raka piersi. Uzupełniająca chemioterapia zalecana jest u większości chorych na potrójnie ujemnego raka piersi oraz u chorych na raka, w którego komórkach występuje nadmierna ekspresja receptora lub amplifikacja genu *HER2*. Natomiast w przypadku podtypu luminalnego A uzupełniającym leczeniem z wyboru jest hormonoterapia, a chemioterapię należy rozważyć jedynie u chorych z dużym ryzykiem nawrotu nowotworu

Od tego czasu rozpoczęła się era badań nad uzupełniającą chemioterapią w raku piersi (tab. 1).

Schematy chemioterapii oparte na antracyklinach

1. Schemat dwulekowy (AC)

Porównanie schematów chemioterapii: CMF vs. AC

Kilkanaście lat po opublikowaniu wyników badania z CMF przedstawiono wyniki kolejnego istotnego badania przeprowadzonego w ramach NSABP B-15 [6]. W badaniu tym 2194 chore z przerzutami do węzłów chłonnych po operacyjnym leczeniu [mastektomii lub operacji oszczędzającej (BCT, *breast conserving treatment*) oraz limfadenektomii] i/bz radioterapii poddano uzupełniającej chemioterapii złożonej z 4 cykli AC (doxorubicyna + cyklofosfamid — 60 mg/600 mg/m²) co 3 tygodnie lub 6 cykli CMF [100 mg (d. 1.–14. *p.o.*)/40 mg (d. 1. i 8.)/600 mg (d. 1 i 8.)/m²] co 4 tygodnie lub terapii sekwencyjnej [4 AC (60 mg/600 mg/m²) → 3 CMF (750 mg/40 mg/600 mg/m²)]. Jednym z kryteriów włączenia chorej do badania był ujemny stan receptorów steroidowych [przyjęto stężenie receptora progesteronowego (PgR) < 10 fmol/mg ocenianego za pomocą

metody ELISA, która w okresie prowadzenia badania była powszechnie stosowana]. Nie stwierdzono różnic w skuteczności terapii pomiędzy chorymi leczonymi według wyżej wymienionych schematów chemioterapii. Różnice dotyczyły toksyczności zastosowanej terapii: u chorych poddanych chemoterapii według schematu CMF częściej obserwowano mielosupresję, nudności, biegunkę i zwiększenie masy ciała, natomiast w ramieniu, w którym chore leczono według schematu AC, częściej wystąpiły wymioty i łysienie. Zwrócono także uwagę na czas leczenia, który w przypadku terapii według schematu CMF był ponad dwa razy dłuższy niż w przypadku schematu AC. Wyniki tego badania ugruntowały pozycję antracyklin w uzupełniającym leczeniu chorych na raka piersi. W badaniu NSABP B-15 przeprowadzono również dodatkową analizę, porównującą wyniki leczenia chorych w zależności od oceny receptora *HER2*, którego nadmierną ekspresję stwierdzono w komórkach nowotworowych u 29% chorych włączonych do tego badania [7]. Zaobserwowano trend w kierunku dłuższego czasu przeżycia bez objawów choroby (DFS, *disease-free survival*) i czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) u chorych *HER2*-dodatnich poddanych chemioterapii AC.

Tabela 1. Podsumowanie badań dotyczących uzupełniającej chemioterapii u chorych na raka piersi

	Badanie	Liczba chorych	Plan badania	Czas obserwacji (mies.)	DFS	OS
Dwulekowy schemat z antracyklinami	NSABP B-15 [6]	2194	4 × AC vs. 4 × AC → 3 × CMF vs. 6 × CMF	36	62% vs. 68% vs. 63%, p = 0,5	83% vs. 83% vs. 82%, p = 0,8
	CALGB 40101 [8]	1513	4 × AC vs. 6 × AC	48	RFS: 91,8% vs. 90,9%, p > 0,05	96,3% vs. 95,3%, p > 0,05
Trójkowe schematy z antracyklinami	GEICAM 8701 [12]	985	6 × FAC vs. 6 × CMF	77	55% vs. 47%, p = 0,056	66% vs. 63%, p = 0,18
	MA.5 [13]	710	6 × FEC vs. 6 × CMF	60	RFS: 63% vs. 53%, p = 0,09	77% vs. 70%, p = 0,03
Schematy oparte na taksoidach	FASG 05 [14]	565	6 × FEC 50 vs. 6 × FEC100	120	45,3% vs. 50,7%, p = 0,036	50% vs. 54,8%, p = 0,038
	US 9735 [16]	1016	4 × TC vs. 4 × AC	84	81% vs. 75%, p = 0,033	87% vs. 82%, p = 0,032
	BCIRG 006 [17]	3222	4 × AC → 4 × T vs. 4 × AC → 4 × TH (H do roku) vs. 6 × TCH (H do roku)	60	75% vs. 84% (HR = 0,64, p < 0,001) vs. 81% (HR = 0,75, p = 0,04)	87% vs. 92% (HR = 0,63, p < 0,001) vs. 91% (HR = 0,77, p = 0,04)
	CALGB 9344 [18]	3121	4 × AC vs. 4 × AC → 4 × P	69	65% vs. 70%, p = 0,0023	77% vs. 80%, p = 0,006
Schematy zawierające antracykliny i taksoidy	NSABP B-28 [19]	3060	4 × AC vs. 4 × AC → 4 × P	65	72% vs. 76%, p = 0,006	85% vs. 85%, p = 0,46
	E 1199 [20]	4950	4 × AC → 4 × P vs. 4 × AC → 12 × P (q1w) vs. 4 × AC → 4 × T vs. 4 × AC → 12 × T (q1w)	64	76,9% vs. 81,5% (HR = 1,27; p = 0,006) vs. 81,2% (HR = 1,23; p = 0,02) vs. 77,6% (HR = 1,09; p = 0,29)	86,5% vs. 89,7% (HR = 1,32; p = 0,01) vs. 87,3% (HR = 1,13; p = 0,25) vs. 86,2% (HR = 1,02; p = 0,8)
	PACS 01 [21]	1999	6 × FEC vs. 3 × FEC → 3 × T	93	65,8% vs. 70,2%, p = 0,036	78% vs. 83,2%, p = 0,007
	BCIRG 001 [23]	1491	6 × FAC vs. 6 × TAC	120	55% vs. 62%, p = 0,0043	69% vs. 76%, p = 0,002
	GEICAM 9805 [25]	1060	6 × FAC vs. 6 × TAC	77	87,8% vs. 81,8%, p = 0,01	95,2% vs. 93,5%, p = 0,29
	BCIRG 005 [26]	3298	6 × TAC vs. 4 × AC → 4 × T	65	79% vs. 79%, p = 0,98	88% vs. 89%, p = 0,37
	DFS (disease-free survival) — czas przeżycia bez objawów choroby; OS (overall survival) — czas przeżycia całkowitego; q1w — cykl co 1 tydzień; AC — doxorubicyna + cyklofosfamid; CMF — cyklofosfamid + metotreksat + fluorouracyl; FAC — fluorouracyl + doxorubicyna + cyklofosfamid; FEC — fluorouracyl + epirubicyna + cyklofosfamid; P — paklitaksel, T — docetaksel; TAC — docetaksel + doxorubicyna + cyklofosfamid; TC — docetaksel + cyklofosfamid; TCH — docetaksel + karboplatyna + trastuzumab; TH do roku — trastuzumab do roku					

Porównanie liczby cykli (4 vs. 6) schematu chemioterapii AC

W następnych badaniach klinicznych z randomizacją oceniono zasadność zwiększenia liczby cykli AC w uzupełniającym leczeniu. Do badania *Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 40101* włączono 1513 chorych po operacyjnym leczeniu raka piersi (mastektomia lub BCT) bez przerzutów lub z obecnymi przerzutami do 1–3 regionalnych węzłów chłonnych [8]. W dwóch ramionach tego badania porównano leczenie według schematu AC (60 mg/600 mg/m²) stosowanego w liczbie 4 lub 6 kursów. Wykazano, że liczba cykli (4 AC vs. 6 AC) nie miała wpływu na czas przeżycia wolnego od nawrotu (RFS, *relapse free survival*) (RFS po 4 latach wyniósł odpowiednio: 91,8% i 90,9%) ani na OS (OS po 4 latach wyniósł odpowiednio: 96,3% i 95,3%). Natomiast w przypadku dłuższej terapii (6 AC) częściej wystąpiły: toksyczność hematologiczna, kardiologiczna oraz wtórne nowotwory hematologiczne. Z uwagi na powyższe spostrzeżenia obecnie stosuje się 4 kursy chemioterapii według programu AC [9–11].

2. Schematy trójkowe (FEC i FAC)

Kolejnym krokiem mającym na celu zwiększenie skuteczności leczenia były badania porównujące schemat CMF ze schematami zawierającymi antracykliny i cyklofosfamid, do których dodatkowo dołączono 5-fluorouracyl (FEC/FAC).

Porównanie schematów chemioterapii: CMF vs. FAC

Do badania przeprowadzonego przez *Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM 8701)* włączono 985 chorych w I–IIIA stopniu po mastektomii/BCT oraz limfadenektomii, u których zastosowano 6 kursów CMF (600 mg/60 mg/600 mg/m²) lub 6 kursów FAC (fluorouracyl + doksorubicyna + cyklofosfamid: 500 mg/50 mg/500 mg/m²) w cyklach co 3 tygodnie [12]. W analizowanym okresie obserwacji (5 i 7,5 roku) stwierdzono dłuższy DFS i OS u chorych poddanych terapii według schematu FAC w stosunku do CMF. Korzyść ta była najbardziej zauważalna w grupie chorych bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych [po 7,5 roku DFS: 73% (FAC) vs. 62% (CMF), $p = 0,046$; OS: 85% (FAC) vs. 76% (CMF), $p = 0,0378$]. Nie zaobserwowano różnic w toksyczności hematologicznej, natomiast u chorych poddanych chemioterapii FAC istotnie częściej wystąpiły zaburzenia kardiologiczne, wymioty, zapalenie błon śluzowych, łysienie; z kolei w ramieniu CMF istotnie częściej obserwowano zwiększenie masy ciała i zapalenie spojówek.

Porównanie schematów chemioterapii: CMF vs. FEC

Kolejnym badaniem oceniającym skuteczność schematu trójkowego opartego na antracyklinach było badanie MA.5 przeprowadzone przez *International*

Collaborative Cancer Group (ICCG) [13]. W badaniu tym u 710 chorych przed menopauzą, z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych zastosowano leczenie w cyklach co 4 tygodnie według schematu FEC [fluorouracyl + epirubicyna + cyklofosfamid: 500 mg (d. 1. i 8.)/60 mg (d. 1. i 8.)/75 mg (d. 1–14 p.o.)/m²] lub CMF [100 mg (d. 1–14. p.o.)/40 mg (d. 1. i 8.)/600 mg (d. 1. i 8.)/m²]. Większą korzyść z uzupełniającej terapii odniosły chore leczone według schematu FEC (RFS po 5 latach wyniósł odpowiednio: 63% vs. 53%, $p = 0,009$; OS: 77% vs. 70%, $p = 0,03$).

Porównanie schematów chemioterapii: FEC50 vs. FEC100

W kolejnym badaniu klinicznym porównano skuteczność terapii według schematu FEC w zależności od wielkości dawki epirubicyny (50 mg/m² lub 100 mg/m²) [14]. Do badania *French Adjuvant Study Group (FASG)* 05 włączono 565 chorych po mastektomii/BCT oraz limfadenektomii, u których stwierdzono przerzuty raka w przynajmniej 1 węzle chłonnym. Oceniając DFS i OS po 10 latach od zakończenia leczenia, odnotowano istotną różnicę w obu ocenianych parametrach na korzyść chorych, u których zastosowano większe dawki epirubicyny (DFS odpowiednio: 50,7% vs. 45,3%, $p = 0,036$; OS odpowiednio 54,8% vs. 50%, $p = 0,038$). Jednak zwiększenie dawki antracykliny przełożyło się na większą częstość wczesnych toksyczności: neutropenii, niedokrwistości, nudności, wymiotów, zapalenia błon śluzowych jamy ustnej oraz wyłysienia.

Z uwagi na istotną korzyść terapeutyczną wynikającą z zastosowania większej dawki epirubicyny w schemacie chemioterapii FEC obecnie zalecaną dawką tego leku cytotoksycznego jest 75–100 mg/m².

Schematy chemioterapii oparte na taksoidach

Porównanie schematów chemioterapii: AC vs. TC

U chorych po radykalnym leczeniu guza pierwotnego i poddanych uzupełniającej chemioterapii mogą wystąpić powikłania kardiologiczne, zwłaszcza u tych pacjentów, u których współistnieją choroby sercowo-naczyniowe. Amerykańska grupa *US Oncology Research* przeprowadziła badanie (*US Oncology Research Trial 9735*), w którym w jednym z ramion stosowano antracykliny (4 × AC: 60 mg/600 mg/m²), a w drugim ramieniu badania schemat bez antracyklin (4 × TC — docetaksel + cyklofosfamid: 75 mg/600 mg/m²) [15]. Do badania włączono 1016 chorych w I–III stopniu zaawansowania (guz 1–7 cm), po mastektomii/BCT oraz limfadenektomii, bez względu na obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. W tym badaniu 16% chorych miało ponad 65 lat. Wyniki leczenia chorych, u których stosowano chemioterapię według schematu TC, były lepsze. Różnica na korzyść ramienia TC zwiększała się z upływem czasu obserwacji — po 5 latach odsetek DFS był znacząco większy (od-

powiednio 86% vs. 80%, $p = 0,015$), a w przypadku OS obserwowano jedynie trend w kierunku korzyści z leczenia TC (odpowiednio 90% vs. 87%, $p = 0,13$). Natomiast po 7 latach obserwacji w ramieniu z docetakselem zarówno odsetek DFS (81% vs. 75%, $p = 0,033$), jak i odsetek OS (87% vs. 82%, $p = 0,032$) były znamienne większe w porównaniu z ramieniem AC [16]. Stwierdzono również różnice w toksyczności w zależności od zastosowanego schematu leczenia. W grupie, w której stosowano schemat TC, nieco częściej wystąpiła neutropenia 3.–4. stopnia (oceniana według kryteriów *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*). U chorych ≥ 65 . roku życia gorączkę neutropeniczną stwierdzono u 4% pacjentek poddanych AC i 8% poddanych TC. Nie stosowano pierwotnej profilaktyki czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*). Natomiast u chorych, które poddano terapii według schematu AC, częściej wystąpiła niedokrwistość oraz nudności i wymioty. Leczenie docetakselem (zamiast doksorubicyny) w połączeniu z cyklofosfamidem (TC) stanowi alternatywną formę terapii, zwłaszcza u starszych chorych obciążonych kardiologicznie.

Porównanie schematów chemioterapii:

TCH vs. AC $\rightarrow$ TH

W badaniu *Breast Cancer International Research Group* (BCIRG) 006 u chorych na HER2-dodatniego raka piersi poddanych uzupełniającej chemioterapii z trastuzumabem porównano skuteczność leczenia bez zastosowania antracyklin — schemat TCH [docetaksel (75 mg/m^2) + karboplatyna (6 AUC) + trastuzumab; 6 kursów co 3 tygodnie, a następnie trastuzumab do roku] ze schematem zawierającym antracykliny AC $\rightarrow$ TH [doksorubicyna + cyklofosfamid ($60 \text{ mg}/600 \text{ mg/m}^2$; 4 kursy) $\rightarrow$ docetaksel (100 mg/m^2 ; 4 kursy) + trastuzumab; cykle co 3 tygodnie, a następnie trastuzumab do roku] [17]. Skuteczność leczenia w tych dwóch ramionach badania (AC $\rightarrow$ TH vs. TCH) była porównywalna (5-letni odsetek DFS wyniósł 84% vs. 81%, a OS: 92% vs. 91%).

Tolerancja leczenia u chorych, u których stosowano schemat TCH, była dobra. Odnotowano w tej grupie (w porównaniu do AC $\rightarrow$ TH) mniejszą częstość powikłań kardiologicznych, hematologicznych, zespołu ręka–stopa, zapalenia jamy ustnej, wymiotów, neuropatii oraz bólu stawów i mięśni.

Uzupełniające leczenie według schematu TCH warto rozważyć u chorych na HER2-dodatniego raka piersi, obciążonych kardiologicznie.

Schematy chemioterapii oparte na antracyklinach i taksoidach

Porównanie schematów chemioterapii: AC vs. AC $\rightarrow$ P

Jednym z badań potwierdzających większą skuteczność uzupełniającej chemioterapii zawierającej

antracykliny i taksoidy było badanie CALGB 9344 (INT 0148), do którego włączono 3121 chorych po radykalnym leczeniu operacyjnym, u których w węzłach chłonnych stwierdzono przerzuty raka [18]. Chore przydzielono wstępnie do 3 ramion, w których stosowano 4 kursy AC różniące się dawkami doksorubicyny (60 mg/m^2 , 75 mg/m^2 lub 90 mg/m^2), przy stałej dawce cyklofosfamidu (600 mg/m^2). Następnie chore pozostawiano w obserwacji lub poddano terapii 4 kursami paklitakselu co 3 tygodnie w dawce 175 mg/m^2 . Podobnie jak w omawianym wcześniej badaniu CALGB 40101 intensyfikacja dawki doksorubicyny nie miała wpływu na efekt terapeutyczny — 5-letni DFS (w zależności od dawki doksorubicyny jak wyżej) wyniósł 69%, 66% i 67% ($p = 0,60$), a OS 79%, 79% i 77% ($p = 0,31$). Pod wpływem dołączenia paklitakselu do terapii według schematu AC względne ryzyko nawrotu nowotworu było mniejsze o 17% ($p = 0,0023$), a względne ryzyko zgonu o 18% ($p = 0,0064$). Odsetek DFS po 5 latach w ramieniu, w którym stosowano paklitaksel, wyniósł 70% w porównaniu z 65% w ramieniu bez tej terapii, a OS odpowiednio 80% i 77%. Największą korzyść z dołączenia do terapii taksoidu odniosły chore, u których w komórkach raka piersi nie stwierdzono ekspresji receptorów steroidowych. Zbyt mała liczebność ocenianych grup nie pozwoliła na przeprowadzenie miarodajnej analizy w podgrupach.

W tym badaniu 92% chorych ukończyło zaplanowaną terapię paklitakselem, a toksyczność była mniejsza niż ta, którą obserwowano w trakcie leczenia według schematu AC z różnymi dawkami doksorubicyny.

W trakcie obserwacji po leczeniu stwierdzono większą częstość kardiotoxyczności w zależności od zastosowanej dawki doksorubicyny (odpowiednio 11%, 13% i 16% dla dawek 60 mg/m^2 , 75 mg/m^2 i 90 mg/m^2). Natomiast dołączenie paklitakselu po terapii AC nie miało wpływu na częstość powikłań kardiologicznych.

Drugim dużym badaniem oceniającym skuteczność leczenia według schematu AC $\rightarrow$ P było badanie NSABP B-28 [19]. Stosowano 4 kursy doksorubicyny (60 mg/m^2) w połączeniu z cyklofosfamidem (600 mg/m^2), a następnie w jednym z ramion badania chore poddano leczeniu paklitakselem (225 mg/m^2) przez 4 kursy co 3 tygodnie. Dołączenie do terapii taksoidu miało wpływ na DFS (76% vs. 72%, $p = 0,007$), nie zmieniając OS (85% w obu ramionach). W tym badaniu tylko 76% chorych ukończyło zaplanowaną terapię paklitakselem. Stan receptorów steroidowych nie miał wpływu na efekt leczenia paklitakselem. Wyniki terapii i obserwowana toksyczność były podobne do tych z badania CALGB 9344 [18].

Porównanie schematów chemioterapii:

AC $\rightarrow$ taksoidy (docetaksel lub paklitaksel stosowane co 1 lub 3 tygodnie)

Po wykazaniu terapeutycznych korzyści wynikających z dołączenia paklitakselu do terapii antracyklinami

zdecydowano o przeprowadzeniu badania oceniającego skuteczność innego leku z grupy taksoidów — docetakselu. W badaniu E1199 przeprowadzonym przez *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) w każdym z 4 ramion u chorych po operacyjnym leczeniu raka piersi (T1–3 N1–2 lub T2–3 N0) stosowano 4 kursy AC, a następnie leczenie taksoidami: odpowiednio paklitakselem co 1 tydzień (80 mg/m²), paklitakselem co 3 tygodnie (175 mg/m²; ramię kontrolne w badaniu), docetakselem co 1 tydzień (35 mg/m²) lub docetakselem co 3 tygodnie (100 mg/m²) [20]. Odsetek DFS po 5 latach był największy w dwóch ramionach badania: grupie poddanej terapii paklitakselem co 1 tydzień (81,5%, $p = 0,006$, HR = 1,27) i docetakselem co 3 tygodnie (81,2%, $p = 0,02$, HR = 1,23), natomiast odsetek chorych przeżywających 5 lat był istotnie większy jedynie w ramieniu, w którym stosowano paklitaksel co tydzień (89,7%, $p = 0,01$, HR = 1,32). Cotygodniowe stosowanie paklitakselu częściej powodowało neurotoksyczność niż w grupie poddanej terapii lekiem cytotoksycznym stosowanym co 3 tygodnie. Z kolei neutropenia i gorączka neutropeniczna częściej wystąpiły u chorych poddanych terapii docetakselem w schemacie co 3 tygodnie.

Porównanie schematów chemioterapii:

FEC vs. FEC → T

W badaniu *Programme d'Action Concerté Sein* (PACS) 01 przeprowadzonym przez *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer* (FNCLCC), do którego włączono 1999 chorych po operacyjnym leczeniu raka piersi ze stwierdzonymi przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych, oceniono wpływ dołączenia taksoidu do trójkowego schematu zawierającego antracykliny [21]. Chemioterapię stosowano w cyklach co 3 tygodnie: w kontrolnym ramieniu 6 kursów FEC (500 mg/100 mg/500 mg/m²), a w eksperymentalnym ramieniu najpierw 3 cykle FEC w tych samych dawkach, a następnie 3 cykle docetakselu (100 mg/m²). Opublikowana aktualizacja wyników tego badania potwierdziła wcześniejsze doniesienia — DFS i OS były istotnie dłuższe pod wpływem dołączenia docetakselu [22]. Po 8 latach obserwacji u chorych poddanych terapii docetakselem stwierdzono względne ryzyko nawrotu choroby mniejsze o 15%, a względne ryzyko zgonu mniejsze o 25%. W tej grupie chorych istotnie częściej wystąpiła gorączka neutropeniczna, obrzęki i troficzne zaburzenia paznokci, natomiast w ramieniu FEC częściej obserwowano neutropenię, nudności, wymioty oraz kardiologiczne powikłania. Nowe przypadki poważnych niepożądanych zdarzeń kardiologicznych stwierdzono w okresie 5-letniej obserwacji tylko w ramieniu FEC.

Porównanie schematów chemioterapii: FAC vs. TAC

W badaniu BCIRG 001 porównano dwa schematy chemioterapii: FAC (kontrolne ramię) i TAC [23].

Do badania zakwalifikowano 1491 chorych, u których w pooperacyjnym materiale stwierdzono przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych. Stosowano w odstępach co 3 tygodnie 6 kursów chemioterapii według schematu FAC (500 mg/50 mg/500 mg/m²) lub TAC (75 mg/50 mg/500 mg/m²). W 2013 roku opublikowano wyniki 10-letniej obserwacji tego badania [24]. Wykazano istotnie dłuższy DFS (62% vs. 55%, $p = 0,0043$), jak i OS (76% vs. 69%, $p = 0,002$) u chorych poddanych terapii według schematu TAC. Dłuższy OS stwierdzono zwłaszcza u pacjentek przed menopauzą, z przerzutami do 1–3 regionalnych węzłów chłonnych, z HER2-dodatnim rakiem piersi i bez względu na stan receptorów steroidowych. Bardziej nasilona toksyczność była związana z terapią TAC — w tej grupie chorych istotnie częściej wystąpiły zarówno powikłania hematologiczne [niedokrwistość, gorączka neutropeniczna (nie stosowano G-CSF w pierwotnej profilaktyce)], jak i niehematologiczne (biegunka, obrzęki, alergia, astenia, bóle mięśni i stawów, neurotoksyczność, troficzne zmiany skóry i paznokci oraz zapalenie błon śluzowych jamy ustnej). Natomiast u chorych poddanych terapii FAC istotnie częściej obserwowano neutropenię, nudności i wymioty. W obu badanych grupach częstość późnych powikłań (kardiotoksyczność, nowotwory hematologiczne) była podobna.

Korzyść, jaką odniosły chore z przerzutami do węzłów chłonnych w badaniu BCIRG 001, u których stosowano TAC, skłoniła do przeprowadzenia badania GEICAM 9805, w którym oceniono skuteczność tych samych schematów (TAC vs. FAC) u 1060 chorych, ale bez przerzutów do węzłów chłonnych i z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka nawrotu raka, to jest guzem o wielkości ponad 2 cm, ujemnymi receptorami steroidowymi, stopniem złośliwości G 2–3 lub wiekiem w chwili zachorowania poniżej 35 lat [25]. Odsetek DFS po obserwacji o medianie 77 miesięcy był istotnie większy w grupie, w której stosowano schemat TAC (87,8% vs. 81,8%, HR = 0,68; $p = 0,01$), bez wpływu na OS (TAC 95,2% vs. FAC 93,5%, HR = 0,76, $p > 0,05$). Ekspresja receptorów steroidowych, stan menopauzalny i liczba czynników ryzyka nawrotu raka nie miały wpływu na wynik leczenia. Największą korzyść z terapii TAC odniosły chore przed menopauzą, z rakiem piersi G 2–3, o podtypie potrójnie ujemnym lub luminalnym (ER/PgR-dodatni; HER2-ujemny). Toksyczność 3. i 4. stopnia po leczeniu według schematu TAC wystąpiła u 28,2% chorych, a w ramieniu FAC u 17,0% ($p < 0,001$). Częstość hematologicznych działań niepożądanych po leczeniu według schematu TAC zmniejszała się po zastosowaniu pierwotnej profilaktyki G-CSF.

Porównanie schematów chemioterapii: TAC vs. AC → T

W 2011 roku opublikowano wyniki badania BCIRG 005, w którym analizowano skuteczność chemio-

terapii w zależności od jednoczasowego [$6 \times \text{TAC}$ ($75 \text{ mg}/50 \text{ mg}/500 \text{ mg}/\text{m}^2$)] lub sekwencyjnego stosowania doksorubicyny i docetakselu [$4 \times \text{AC}$ ($60 \text{ mg}/600 \text{ mg}/\text{m}^2$) $\rightarrow 4 \times \text{docetaksel}$ ($100 \text{ mg}/\text{m}^2$)] [26]. Dozwolone było stosowanie pierwotnej profilaktyki G-CSF. Do tego badania włączono 3298 chorych na HER2-ujemnego raka piersi z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych po operacyjnym leczeniu. Mediana czasu obserwacji wyniosła 65 miesięcy. Nie obserwowano różnic w DFS (TAC i $\text{AC} \rightarrow \text{T}$ 79%) i OS (TAC 88% vs. $\text{AC} \rightarrow \text{T}$ 89%, $p = 0,37$). Przeprowadzone dodatkowe analizy uwzględniające liczbę węzłów chłonnych z przerzutami lub stan receptorów nie wykazały terapeutycznej przewagi żadnego z tych dwóch porównywanych schematów leczenia. U chorych w obu ramionach badania najczęściej wystąpiły hematologiczne powikłania. Gorączka neutropeniczna częściej towarzyszyła leczeniu według schematu TAC (17,4% vs. 7,7%, $p = 0,001$). Z kolei w grupie $\text{AC} \rightarrow \text{T}$ częściej wystąpiły niehematologiczne powikłania, takie jak neuropatia, mialgia, choroby paznokci. Częstość innych niehematologicznych powikłań, takich jak obrzęki, biegunka, osłabienie, nudności lub wymioty, była porównywalna w obu ramionach badania.

Ocena sekwencji postępowania złożonego z radykalnego leczenia miejscowego i chemioterapii u chorych na operacyjnego raka piersi

Standardową sekwencją obecnego postępowania u chorych na niezaawansowanego raka piersi jest radykalne leczenie chirurgiczne z pooperacyjną systemową terapią uzupełniającą. Niemniej w niektórych sytuacjach klinicznych, na przykład dużych guzach pierwotnych, należy rozważyć przeprowadzenie systemowego leczenia przedoperacyjnego. Dotychczas nie udało się określić optymalnych schematów chemioterapii w poszczególnych biologicznych podtypach raka piersi. Stwierdzono natomiast, że odsetek całkowitych patologicznych odpowiedzi u chorych na potrójnie ujemnego lub HER2-dodatniego raka piersi po zastosowaniu przedoperacyjnej chemioterapii był większy w porównaniu z chorymi na nowotwory o podtypie luminalnym [27, 28].

Przeprowadzono badania oceniające wartość przedoperacyjnej chemioterapii u chorych na operacyjnego raka piersi. W jednym z pierwszych takich badań przeprowadzonym przez Mauriaca i wsp. [29] udział wzięły 272 chore, które losowo przydzielono do mastektomii z pooperacyjną chemioterapią (u chorych z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych lub brakiem ekspresji receptorów steroidowych w komórkach nowotworowych) lub do przedoperacyjnej chemioterapii z następnym leczeniem operacyjnym (rodzaj operacji zależał od odpowiedzi na przedoperacyjną terapię). W obu grupach

stosowano taki sam schemat chemioterapii — 3 kursy EVM (epirubicyna + winkrystyna + metotreksat), a następnie 3 kursy MTV (mitomycyna C + tiotepa + windezyna). Po obserwacji o medianie wynoszącej 124 miesiące DFS i OS nie różniły się pomiędzy badanymi grupami.

W innym badaniu dotyczącym przedoperacyjnej chemioterapii u 271 chorych na operacyjnego raka piersi stosowano 6 kursów chemioterapii według schematu TMF (tiotepa + metotreksat + fluorouracyl) — w jednej grupie 1–2 kursy przedoperacyjnie w połączeniu z radioterapią i kontynuacją chemioterapii po mastektomii, a drugą grupę poddano przedoperacyjnej radioterapii, mastektomii i uzupełniającej chemioterapii złożonej z 6 kursów TMF [30]. Stwierdzono istotnie większy odsetek chorych bez objawów choroby po 5 latach w przypadku stosowania przedoperacyjnej chemioterapii (odpowiednio 81% i 71,6%, $p = 0,0442$) oraz trend w kierunku większego odsetka chorych przeżywających 5 lat w tej grupie (odpowiednio 86,1% i 78,3%, $p > 0,05$). Należy jednak zaznaczyć, że w obecnej praktyce klinicznej stosuje się inne schematy chemioterapii niż te w omawianych powyżej dwóch badaniach klinicznych.

Kolejne badanie oceniające wartość okołoooperacyjnej chemioterapii przeprowadziła *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) [31]. W badaniu EORTC 10902 analizie poddano 698 chorych, u których stosowano co 3 tygodnie chemioterapię złożoną z 4 kursów FEC [fluorouracyl ($600 \text{ mg}/\text{m}^2$) + epirubicyna ($60 \text{ mg}/\text{m}^2$) + cyklofosfamid ($600 \text{ mg}/\text{m}^2$)] przed lub po operacyjnym leczeniu. Podobnie jak w przypadku wcześniej omawianego badania [29] uzyskano porównywalne wyniki pod względem DFS i OS. Odsetek DFS po 4 latach w grupie z pierwotnym leczeniem operacyjnym wyniósł 65% w porównaniu z 70% w grupie rozpoczynającej terapię od chemioterapii ($\text{HR} = 1,15$, $p = 0,27$), natomiast odsetki OS wyniosły odpowiednio 82% i 84% ($\text{HR} = 1,16$, $p = 0,38$).

Innym dużym badaniem porównującym skuteczność przedoperacyjnej chemioterapii z uzupełniającą było badanie NSABP B-18, w którym 1523 chore na operacyjnego raka piersi (T1–3, N1, M0) przydzielono do dwóch grup i stosowano 4 kursy chemioterapii według schematu AC przed lub po operacji [32]. Po 16 latach obserwacji nie stwierdzono różnic w DFS i OS w obu grupach chorych. Zwrócono uwagę, że młodsze chore (< 50. rż.) odniosły większą korzyść z przedoperacyjnej chemioterapii [trend w kierunku dłuższego DFS ($\text{HR} = 0,85$, $p = 0,09$) i OS ($\text{HR} = 0,81$, $p = 0,06$)], natomiast starsze chore — po zastosowaniu pooperacyjnej chemioterapii [trend w kierunku dłuższego OS ($\text{HR} = 1,23$, $p = 0,07$), bez wpływu na DFS]. Wykazano również istotnie dłuższy DFS i OS u chorych, u których uzyskano całkowitą regresję zmian nowotworowych

(pCR, *pathological complete response*). W tym badaniu nie przeprowadzono analizy stanu receptorów steroidowych i HER2, dlatego nie oceniono korzyści wynikających z zastosowanego przedoperacyjnego leczenia w poszczególnych biologicznych podtypach raka piersi. Badanie to miało również inne ograniczenia, gdyż hormonoterapię stosowano w zależności od wieku chorej, a nie stanu receptorów steroidowych. U wszystkich chorych w wieku powyżej 50. roku życia stosowano tamoksyfen przez okres 5 lat, takiemu leczeniu natomiast nie poddano młodszych chorych.

W 2005 roku opublikowano wyniki metaanalizy 9 badań oceniających sekwencję operacyjnego leczenia i chemioterapii u 3946 chorych na operacyjnego raka piersi [33]. W metaanalizie uwzględniono między innymi omówione wcześniej badania [29–31]. Nie wykazano różnicy pod względem DFS (HR = 0,99) i OS (HR = 1,00) w zależności od sekwencji leczenia. Niemniej w przypadku przedoperacyjnej terapii systemowej względne ryzyko wznowy lokoregionalnej było większe (HR = 1,22), co mogło jednak wynikać z faktu, że w niektórych badaniach po uzyskaniu pCR pod wpływem stosowania przedoperacyjnej chemioterapii chore poddawano jedynie radioterapii bez operacji.

Nie przeprowadzono dotychczas prospektywnych badań klinicznych oceniających chemioterapię stosowaną przed lub po operacyjnym leczeniu chorych na poszczególne biologiczne typy raka piersi. Niedawno opublikowano wyniki retrospektywnego badania analizującego to zagadnienie u 385 chorych na potrójnie ujemnego raka piersi w I–III stopniu zaawansowania klinicznego [34]. Wykazano, że OS był najdłuższy w przypadku chorych, u których stwierdzono pCR po przedoperacyjnym leczeniu. Najgorsze wyniki osiągnęły chore, u których stosowano przedoperacyjną chemioterapię i nie uzyskano pCR. Odsetek OS oceniany po 2,5 roku wyniósł odpowiednio 92,3% (pCR po przedoperacyjnej chemioterapii), 77,8% (pooperacyjna chemioterapia) oraz 67,2% (brak pCR po przedoperacyjnej chemioterapii). Niemniej z uwagi na retrospektywny charakter badania, jego wyniki wymagają potwierdzenia w dużych prospektywnych badaniach. Należy również pamiętać, że potrójnie ujemny rak piersi jest chorobą heterogenną, a w niektórych badaniach odsetek uzyskanych pCR pod wpływem przedoperacyjnego leczenia w tym biologicznym podtypie był mniejszy [35, 36].

Przeprowadzono również badania z randomizacją oceniające chemioterapię stosowaną tuż po operacji. Jednym z nich było badanie EORTC 10854, w którym udział wzięło 2795 chorych na raka piersi w I–II stopniu zaawansowania [37]. W jednej grupie po 36 godzinach od operacyjnego leczenia stosowano jeden kurs FAC [fluorouracyl (600 mg/m²) + doksorubicyna (50 mg/m²) + cyklofosfamid (600 mg/m²)], a w drugiej grupie przeprowadzano jedynie operację. W obydwu

grupach u chorych przed menopauzą z obecnymi przerzutami do pachowych węzłów chłonnych stosowano dodatkowo po operacji 5 kursów chemioterapii według programu CMF. Po 11 latach DFS i odsetek chorych bez lokoregionalnej wznowy były istotnie większe w grupie poddanej okołooperacyjnej chemioterapii. Największą korzyść z takiego postępowania odniosły chore bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych. Niemniej korzyści tej nie obserwowano, jeśli dodatkowo stosowano chemioterapię według schematu CMF. Podobne wyniki osiągnięto w metaanalizie 5 wcześniej przeprowadzonych badań dotyczących korzyści ze stosowania okołooperacyjnej chemioterapii [38]. Nie wykazano wpływu takiego postępowania na OS.

Chemioterapia ze skróceniem czasu między cyklami

Nie została ostatecznie ustalona wartość chemioterapii stosowanej ze skróceniem czasu między cyklami (*dose dense*). Przeprowadzono badania porównujące terapeutyczną korzyść takiego postępowania z chemioterapią stosowaną ze standardowym 3-tygodniowym odstępem między kursami.

W badaniu przeprowadzonym przez *Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie* (AGO) porównano skuteczność terapii według schematu EPC (epirubicyna + paklitaksel + cyklofosfamid) w cyklach co 2 tygodnie ze schematem EC → P stosowanym co 3 tygodnie [39]. Odsetki DFS i OS po 5 latach były istotnie większe w przypadku schematu ze skróceniem odstępu między cyklami. Ocena skuteczności tego ramienia badania może być obarczona błędem wynikającym z zastosowania w terapii większych dawek leków cytotoksycznych. Również w badaniu CALGB 97-41 wykazano większą korzyść z chemioterapii w przypadku jej stosowania co 2 tygodnie [40]. W obydwu analizowanych badaniach (AGO i CALGB 97-41) w ramionach z chemioterapią ze skróconym odstępem między cyklami stosowano profilaktykę G-CSF z uwagi na większą toksyczność takiego postępowania.

Jak do tej pory nie wykazano jednoznacznych korzyści terapeutycznych płynących ze stosowania chemioterapii ze skróceniem czasu między cyklami u chorych na niezaawansowanego raka piersi. *European Society for Clinical Oncology* (ESMO) zaleca rozważenie takiego leczenia w przypadku raków o dużym nasileniu proliferacji (Ki67) [10].

Intensywność leczenia

Parametrem pozwalającym ocenić utrzymanie zaplanowanego schematu leczenia jest względna intensywność

ność dawki (RDI, *relative dose intensity*), którą oblicza się w postaci odsetka intensywności podanej dawki do intensywności standardowej dawki. Intensywność dawki zmniejsza się, jeśli zmniejsza się dawkę leków cytotoksycznych lub wydłuża czas pomiędzy ich kolejnymi podaniami. Wykazano, że jeśli RDI wynosi poniżej 85%, to takie postępowanie przekłada się na istotne skrócenie OS. W badaniu Chirivelli i wsp. 793 chore na niezaawansowanego raka piersi poddano uzupełniającej chemioterapii zawierającej antracykliny [41]. W grupie chorych z RDI powyżej 85% odsetek OS po 10 latach wyniósł 81% w porównaniu z 67% w grupie, w której RDI była mniejsza niż 85%.

Metaanaliza badań dotyczących skuteczności schematów chemioterapii w uzupełniającym leczeniu chorych na raka piersi

W 2012 roku *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) przeprowadziła metaanalizę 123 badań klinicznych z randomizacją rozpoczętych w latach 1973–2003, w których uczestniczyło 100 000 chorych na niezaawansowanego raka piersi [42].

Ocenie poddano następujące zagadnienia:

- zasadność stosowania uzupełniającej chemioterapii (kontrolne ramię stanowiły chore poddane obserwacji — 64 badania, 32 000 chorych);
- skuteczność chemioterapii zawierającej antracykliny w stosunku do standardowej terapii według schematu CMF (20 badań, 18 000 chorych);
- efektywność uzupełniającego leczenia antracyklinami w małej i dużej dawce (6 badań, 7000 chorych);
- ocena klinicznej korzyści z chemioterapii opartej na antracyklinach w stosunku do chemioterapii zawierającej antracykliny i taksoidy (33 badania, 44 000 chorych).

Wykazano mniejszy odsetek nawrotów raka piersi, jak i mniejsze ryzyko zgonu, pod wpływem stosowania uzupełniającej chemioterapii w porównaniu z obserwacją chorych. Dowiedziono, że skuteczność 4 cykli chemioterapii AC była porównywalna z 6 cyklami CMF. Z kolei kliniczna korzyść ze stosowania trójkowej terapii zawierającej antracykliny (FEC lub FAC) była większa niż z zastosowania leczenia schematem CMF. Częstość nawrotów i umieralność były istotnie mniejsze w wyniku dołączenia taksoidów do terapii zawierającej antracykliny, w tym również w grupie chorych powyżej 70. roku życia.

Zarówno wiek chorej, jak i obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, wielkość guza, stopień złośliwości nowotworu lub stan receptorów estrogenowych (ER) nie miały wpływu na dłuższy DFS ani OS po zastosowaniu chemioterapii.

Obecne zalecenia postępowania terapeutycznego w uzupełniającym leczeniu chorych po radykalnym leczeniu chirurgicznym

Zgodnie z wytycznymi St Gallen 2013 [43] uzupełniającą chemioterapię po radykalnym leczeniu chorych na raka piersi stosuje się w przypadku: potrójnie ujemnego raka piersi, obecności przerzutów w ≥ 4 węzłach chłonnych, nadmiernej ekspresji lub amplifikacji genu *HER2*, dużego stopnia złośliwości (G3) i nasilenia Ki67, małego poziomu ekspresji receptorów hormonalnych lub dużego ryzyka nawrotu w testach sygnatur genetycznych. Obecność naciekania naczyń chłonnych przez komórki raka nie stanowi wskazania do uzupełniającej chemioterapii.

W 2013 roku panel ekspertów z St Gallen dokonał korekty definicji 5 podtypów raka piersi i zalecił następujący sposób postępowania:

- podtyp luminalny A [ER-dodatni, PgR-dodatni ($\geq 20\%$), HER2-ujemny, Ki67 $< 20\%$] — zasadniczą metodą uzupełniającego leczenia jest hormonoterapia. Uzupełniającą chemioterapię należy rozważyć tylko w przypadku obecności czynników dużego ryzyka nawrotu, to jest: dużych guzów, dużego stopnia złośliwości raka (G3), obecności przerzutów do ≥ 4 węzłów chłonnych lub jeżeli analiza ekspresji genów wskazuje na duże ryzyko nawrotu (21-genowy test OncotypeDx lub 70-genowy test MammaPrint). W takich przypadkach należy wybierać przede wszystkim schematy I lub II generacji (CMF, AC, TC). Nie ustalono jednoznacznie, czy wiek poniżej 35. roku życia jako jedyny czynnik stanowi wskazanie do stosowania uzupełniającej chemioterapii;
- podtyp luminalny B (HER2-ujemny) (ER-dodatni, HER2-ujemny, PgR-ujemny lub dodatni $< 20\%$ i/lub Ki67 $\geq 20\%$) — u wszystkich chorych stosuje się hormonoterapię, a u większości zaleca się chemioterapię opartą na antracyklinach z taksoidami lub bez nich;
- podtyp luminalny B (HER2-dodatni) (ER-dodatni, każdy PgR, HER2-dodatni, każdy Ki67) — u chorych należy stosować chemioterapię, terapię celowaną przeciw HER2 (trastuzumab) i hormonoterapię. Chemioterapia powinna zawierać taksoidy i antracykliny. Trastuzumab stosuje się w przypadku raków o wielkości powyżej 0,5 cm (pT1b) lub w przypadku obecności przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, jednocześnie z taksoidami po wcześniejszej terapii antracyklinami. W przypadku przeciwwskazań do chemioterapii trastuzumab podaje się łącznie z hormonoterapią. Czas leczenia trastuzumabem powinien wynosić 1 rok;
- podtyp HER2-dodatni (nie-luminalny) (ER-ujemny, PgR-ujemny, HER2-dodatni) — chorych z tej grupy poddaje się chemioterapii w połączeniu z trastuzu-

mabem, analogicznie jak w podtypie luminalnym B (HER2-dodatnim);

- podtyp potrójnie ujemny (ER-ujemny, PgR-ujemny, HER2-ujemny) — chore mają wskazania do uzupełniającej chemioterapii, w której skład powinny wchodzić zarówno antracykliny, jak i taksoidy. W ramach adiuwantowej terapii nie ma potrzeby stosowania pochodnych platyny lub innych leków alkilujących.

Za progową wartość wskaźnika proliferacji Ki67 pozwalającą na podział luminalnych raków piersi przyjęto 20%. Raka luminalnego B rozpoznaje się w przypadku wartości $Ki67 \geq 20\%$, natomiast do rozpoznania raka luminalnego A konieczna jest ekspresja receptorów progesteronowych stwierdzana w przynajmniej 20% komórek nowotworowych.

Według ekspertów raki o specjalnym typie histologicznym można podzielić na 2 grupy: wrażliwe (raki: sitowaty, cewkowy, śluzowy) i odporne na terapię hormonalną (raki: apokrynowy, rdzeniasty, gruczołowo-torbielowaty i metaplastyczny). Hormonoterapia jest leczeniem z wyboru w pierwszej grupie nowotworów, natomiast chemioterapia w drugiej grupie, chociaż można z niej zrezygnować w przypadku raka gruczołowo-torbielowatego bez obecności przerzutów do węzłów chłonnych.

Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *ESMO* oraz Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) są w większości zgodne z zaleceniami St Gallen z 2013 roku [9–11]. Niemniej NCCN i ESMO zalecają stosowanie trastuzumabu u chorych na raka o wielkości powyżej 1 cm (pT1c), natomiast w przypadku mniejszych guzów (pT1a-b) wskazują jej rozważenie. Dodatkowo w wytycznych ESMO stwierdzono, że sekwencyjna terapia antracyklinami i taksoidami jest skuteczniejsza od jednoczesowej, oraz zalecono w rakach o dużym nasileniu proliferacji rozważenie chemioterapii ze skróceniem odstępu między cyklami z profilaktyką G-CSF.

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej zaleca stosowanie wielolekowych schematów chemioterapii opartych na antracyklinach, a u chorych z większym ryzykiem nawrotu schematy zawierające również taksoidy (zwłaszcza u chorych z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych). W takich przypadkach PTOK, podobnie jak ESMO, zaleca sekwencyjną terapię antracyklinami i taksoidami. Nie należy natomiast stosować wysokodawkowej chemioterapii z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych szpiku [11].

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w 2010 roku 1/3 kobiet, które zachorowały na raka piersi w Polsce, miała powyżej 65 lat [4]. Decyzja o stosowaniu i rodzaju uzupełniającej terapii nie powinna zależeć od metrykalnego wieku chorej, a jedynie od medycznych wskazań i współistniejących chorób.

International Society of Geriatric Oncology (SIOG) i *European Society of Breast Cancer* (EUSOMA) opracowały wytyczne dotyczące postępowania u chorych na

raka piersi w starszym wieku [44]. Największą korzyść z pooperacyjnej chemioterapii odniosą chore na raka piersi, w którego komórkach nie stwierdza się ekspresji receptorów steroidowych, ale z obecnymi przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych. Preferowanym schematem chemioterapii u starszych chorych jest AC. U pacjentek w dobrym stanie ogólnym do terapii antracyklinami można dołączyć taksoidy, ewentualnie w celu zmniejszenia ryzyka uszkodzenia mięśnia sercowego wręcz antracykliny zastąpić taksoidami. Z kolei u chorych na HER2-dodatniego raka piersi bez współistniejących istotnych chorób serca należy zastosować trastuzumab w połączeniu z chemioterapią zgodnie z obowiązującymi zasadami, analogicznie jak u młodszych chorych.

W adiuwantowej terapii należy rozważyć stosowanie wspomagającego leczenia (np. G-CSF), gdyż wiek jest jednym z najważniejszych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej [45–47].

Zespół EUSOMA opracował również zalecenia dotyczące postępowania u chorych na raka piersi poniżej 40. roku życia [48]. Zgodnie z tymi wytycznymi wybór uzupełniającej chemioterapii powinien zależeć od tych samych czynników, które uwzględnia się u starszych chorych, to jest cech guza, zaawansowania choroby oraz współistniejących chorób. Obecność mutacji w genie *BRCA 1/2* nie powinna wpływać na rodzaj systemowego leczenia. Szczególną uwagę należy zwrócić na potencjalną późną toksyczność zastosowanej chemioterapii: uszkodzenia czynności serca, jajników czy wyindukowanych nowotworów. Ryzyko wystąpienia menopauzy wywołanej chemioterapią zależy od stosowanych leków cytotoksycznych, ich całkowitej dawki oraz wieku chorej. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia młode chore powinny odbyć konsultację dotyczącą metod zachowania płodności i konieczności stosowania antykoncepcji w trakcie terapii.

Do tej pory nie określono optymalnego schematu chemioterapii u młodych chorych na raka piersi. W związku z tym EUSOMA zaleca stosowanie antracyklin z taksoidami lub bez nich. U niektórych chorych alternatywą może być sekwencyjna terapia antracyklinami, a następnie CMF lub program złożony z taksoidu i cyklofosfamid. Na podstawie opublikowanych wyników badań można stwierdzić, że skuteczność sekwencyjnej chemioterapii jest porównywalna z wielolekową chemioterapią (np. złożoną z antracyklin i taksoidów).

Z uwagi na poprawę czasu przeżycia chorych na raka piersi zaczęto zwracać uwagę na wpływ chemioterapii na funkcje poznawcze, gdyż u części chorych poddanych takiemu leczeniu występują zaburzenia (*chemobrain*) pod postacią deficytów uwagi, pamięci i koncentracji.

Kolejnym ważnym zagadnieniem jest stosowanie chemioterapii u kobiet w ciąży. Leczeniem tej grupy chorych powinien zajmować się doświadczony wielodyscyplinarny zespół, w którego skład powinni wchodzić również specjaliści z zakresu ginekologii i neonatologii.

U ciężarnych chorych zaleca się stosowanie chemioterapii opartej na antracyklinach (schematy FEC, FAC, AC, EC), a w przypadku wskazań do zastosowania taksoidów, leczenie takie należy przeprowadzić po porodzie, jako drugą część sekwencyjnej terapii.

Oprócz wytycznych paneli ekspertów w wyborze uzupełniającego leczenia mogą pomóc programy informatyczne Adjuvant!Online lub PREDICT biorący pod uwagę również ocenę HER2.

Omówienie

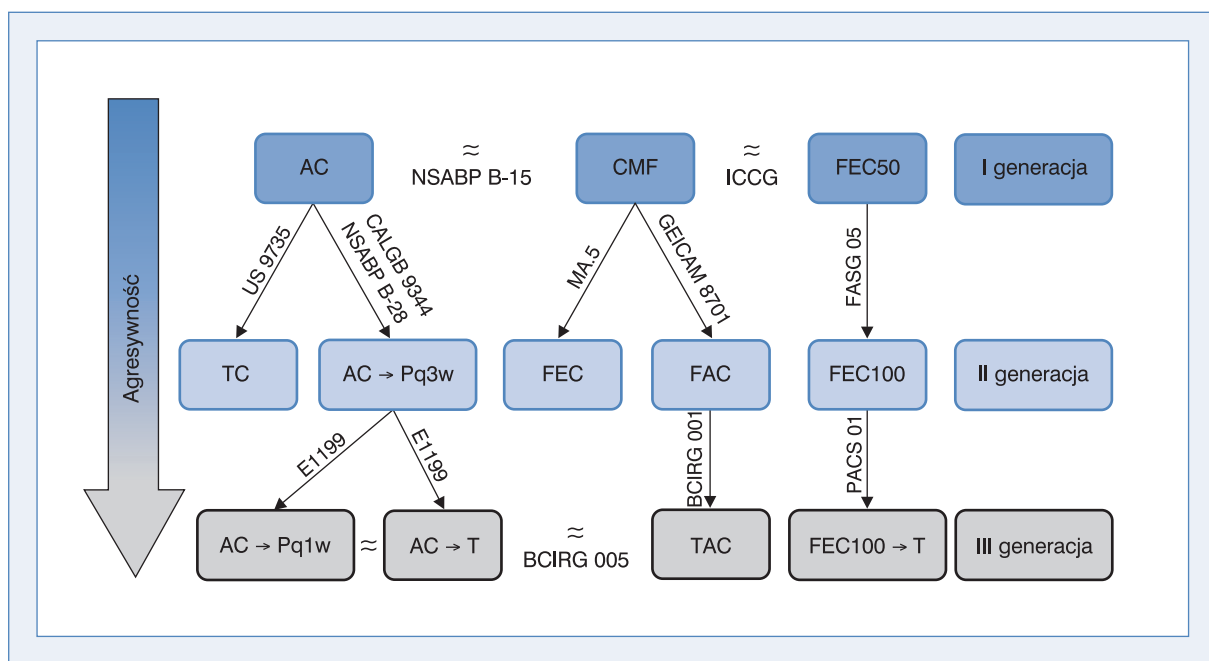
Dobór optymalnej uzupełniającej chemioterapii u chorych na raka piersi wymaga wiedzy i doświadczenia. Najpierw należy ocenić, czy chora odniesie korzyść z chemioterapii, biorąc pod uwagę: zaawansowanie choroby, cechy histologiczne guza, biologiczny podtyp raka piersi, wiek i stan ogólny chorej, współistniejące choroby oraz wybór chorej. Decyzję powinien podejmować wielodyscyplinarny zespół po uwzględnieniu wyżej wymienionych czynników i na tej podstawie ustalać optymalny schemat chemioterapii.

Zgodnie z obecnymi zaleceniami uzupełniającą chemioterapię stosuje się u większości chorych na potrójnie ujemnego lub HER2-dodatniego raka piersi.

Natomiast u chorych na raka piersi o typie luminalnym A chemioterapia znajduje uzasadnienie w przypadku dużego stopnia złośliwości (G3), obecności przerzutów do przynajmniej 4 pachowych węzłów chłonnych.

Powyżej przedstawiono wyniki licznych badań klinicznych oceniających skuteczność uzupełniającego leczenia u chorych na raka piersi. Dłuższa obserwacja potwierdziła wcześniejsze wyniki tych badań. Korzyść ze stosowania trójkowych schematów chemioterapii zawierających antracykliny jest większa w porównaniu ze schematem dwulekowym, a dołączenie taksoidów do antracyklin przekłada się na najlepsze wyniki leczenia (zwłaszcza paklitaksel stosowany co tydzień lub docetaksel co 3 tygodnie). Na podstawie tych obserwacji schematy chemioterapii podzielono na 3 generacje różniące się agresywnością (ryc. 3). Schematy AC i CMF stanowią I generację i u części chorych są zdecydowanie wystarczającą terapią. Do II generacji zalicza się schematy chemioterapii: FEC, FAC, TC, AC → P (co 3 tygodnie). Natomiast do schematów III generacji, najbardziej agresywnych, ale jednocześnie obciążonych największym ryzykiem wystąpienia niepożądanych działań, należą schematy: TAC, AC → T, AC → P (co tydzień) oraz FEC100 → T.

W wytycznych ESMO na podstawie metaanalizy 3 badań klinicznych stwierdzono, że sekwencyjna te-



Rycina 3. Ewolucja uzupełniającej chemioterapii u chorych na raka piersi. Na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych poszczególne schematy chemioterapii podzielono na 3 generacje w zależności od ich agresywności. Do I generacji zaliczono schematy AC, CMF i FEC50, do II generacji schematy: TC, AC → P (co 3 tygodnie), FEC oraz FAC, natomiast do najbardziej agresywnej III generacji należą schematy AC → P (co tydzień), AC → T (co 3 tygodnie), TAC oraz FEC100 → T. Nad strzałkami umieszczono akronimy badań, w ramach których oceniono skuteczność schematów chemioterapii. q1w — co tydzień; q3w — co 3 tygodnie

rapia antracyklinami i taksoidami jest skuteczniejsza od jednoczasowej terapii [10, 49]. Należy jednak mieć na uwadze, że jednym z tych badań było omawiane wcześniej badanie BCIRG 005 [26], w którym skuteczność obu sposobów podawania chemioterapii była porównywalna, a schematy pozostałych dwóch badań uwzględnionych w metaanalizie odbiegały od dzisiejszej praktyki klinicznej i różniły się znacznie wielkością dawek całkowitych leków cytotoksycznych [w badaniu BIG 02-98 wykazano dłuższy DFS w ramieniu $3 \times A$ (75 mg/m²) $\rightarrow 3 \times T$ (100 mg/m²) $\rightarrow 3 \times CMF$ w porównaniu z ramieniem $4 \times AT$ (50 mg/75 mg/m²) $\rightarrow 3 \times CMF$, HR = 0,83, p = 0,047 [50]; w badaniu NSABP B-30 większa korzyść pod względem DFS w grupie poddanej $4 \times AC$ (60 mg/600 mg/m²) $\rightarrow 4 \times T$ (100 mg/m²) niż u chorych w ramieniu $4 \times TAC$ (75 mg/50 mg/500 mg/m²), HR = 0,83, p = 0,01 [51]]. U chorych na HER2-dodatniego raka piersi leczenie sekwencyjne jest skuteczniejsze, gdyż wcześniej (razem z taksoidami) rozpoczyna się terapię trastuzumabem, co wykazano w badaniu *National Center Cancer Treatment Group* (NCCTG) N9831 [52]. Niemniej w pozostałych podtypach raka piersi skuteczność jednoczasowego i sekwencyjnego postępowania jest porównywalna, a różnica dotyczy jedynie długości terapii i toksyczności.

W przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazano, że korzyść z chemioterapii odnoszą również chore w starszym wieku, z ekspresją receptorów steroidowych w komórkach nowotworowych, bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych.

Mimo postępu w uzupełniającym leczeniu, nadal pozostaje wiele pytań bez odpowiedzi. Jednym z nich jest skuteczność konkretnych schematów w zależności od biologicznego podtypu raka piersi. Mimo wielu prób nie wyodrębniono predykcyjnych czynników umożliwiających wybór schematu chemioterapii. Z zagadnieniem tym wiąże się również wybór optymalnej sekwencji systemowej terapii i radykalnego leczenia miejscowego u chorych na operacyjnego raka piersi, jak również znaczenie chemioterapii ze skróceniem czasu między cyklami.

Aby poznać optymalne metody postępowania, konieczne jest poprawne zaprojektowanie badań klinicznych z randomizacją, oceniających te zagadnienia. Należy zwrócić uwagę na czynniki, które mogą wpłynąć na interpretację wyników (np. różnice wielkości stosowanych dawek leków, liczby cykli i całkowitych dawek, różnej częstości podawania leków). Z kolei konstruując badania dotyczące chemioterapii ze skróceniem czasu między cyklami, należy wcześniej dokładnie określić, który parametr się ocenia — wpływ gęstości dawki, długość leczenia czy całkowitą dawkę.

Korzyść z doboru optymalnego schematu chemioterapii odnoszą tylko te chore, u których leczenie zostanie przeprowadzone zgodnie z zaplanowanym

schematem, gdyż RDI stanowi podstawę osiąganych wyników leczenia. W związku z tym w razie potrzeby należy stosować również wspomagające leczenie, aby osiągnąć zamierzony efekt.

Podsumowując, wyzwaniem stanowi dobór optymalnego programu leczenia, który z jednej strony przyniesie największą korzyść dla chorej, a z drugiej strony spowoduje jak najmniej niepożądanych działań. Różnice pomiędzy poszczególnymi biologicznymi podtypami, pod względem ryzyka nawrotu i możliwości leczenia, warunkują dobór terapii.

Piśmiennictwo

1. Cataliotti L., Costa A., Daly P.A. i wsp. Florence statement on breast cancer, 1998 forging the way ahead for more research on and better care in breast cancer. *Eur. J. Cancer.* 1999; 35: 14–15.
2. Fisher B., Carbone P., Economou S. G. i wsp. L-phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer — a report of early findings. *N. Engl. J. Med.* 1975; 292: 117–122.
3. Bonadonna G., Brusamolino E., Valagussa P. i wsp. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N. Eng. J. Med.* 1976; 294: 405–410.
4. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 roku. Centrum Onkologii Instytut, Warszawa 2012.
5. Neugut A.I., Hillyer G.C., Kushi L.H. i wsp. Noninitiation of adjuvant chemotherapy in women with localized breast cancer: the breast cancer quality of care study. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 3800–3809.
6. Fisher B., Brown A.M., Nikolay V. i wsp. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-non-responsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J. Clin. Oncol.* 1990; 9: 1483–1496.
7. Paik S., Bryant J., Tan-Chiu E. i wsp. HER2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92: 1991–1998.
8. Shulman L.N., Cirincione C.T., Berry D.A. i wsp. Six cycles of doxorubicin and cyclophosphamide or paclitaxel are not superior to four cycles as adjuvant chemotherapy for breast cancer in women with zero to three positive axillary nodes: Cancer and Leukemia Group B 40101. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 4071–4076.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 3.2013 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
10. Senkus E., Kyriakides S., Penault-Llorca F. i wsp. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013; 24 (supl. 6): 7–23.
11. Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Billewicz B. i wsp. Rak piersi. W: Krzakowski M., Warzocha K. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica, Gdańsk 2013: 211–263.
12. Martin M., Villar A., Sole-Calvo A. i wsp. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 833–842.
13. Levine M.N., Bramwell V., Pritchard K. i wsp. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2651–2658.
14. Bonnetterre J., Roche H., Kerbrat P. i wsp. Epirubicin increases long-term Survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node-positive, early breast cancer: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2686–2693.
15. Jones S.E., Savin M.A., Holmes F.A. i wsp. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophos-

- phamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5381–5387.
16. Jones S., Holmes F.A., O'Shaughnessy J. i wsp. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1177–1183.
 17. Slamon D., Eiermann W., Robert N. i wsp. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1273–1283.
 18. Henderson C., Berry D.A., Demetri G.D. i wsp. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 976–983.
 19. Mamounas E.P., Bryant J., Lembersky J. i wsp. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3686–3696.
 20. Sparano J.A., Wang M., Martino S. i wsp. Weekly paclitaxel in adjuvant treatment of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1663–1671.
 21. Roche H., Fumoleau P., Spielmann M. i wsp. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2008; 24: 5664–5671.
 22. Coudert B., Asselain B., Campone M. i wsp. Extended benefit from sequential administration of docetaxel after standard fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide regimen for node-positive breast cancer: the 8-year follow-up results of the UNICANCER-PACS01 Trial. *Oncologist* 2012; 17: 900–909.
 23. Martin M., Pienkowski T., Mackey J. i wsp. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2302–2313.
 24. Mackey J.R., Martin M., Pienkowski T. i wsp. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 72–80.
 25. Martin M., Segui M.A., Anton A. i wsp. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 2200–2210.
 26. Eiermann W., Pienkowski T., Crown J. i wsp. Phase III Study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 3877–3884.
 27. Prowell T.M., Pazdur R. Pathological complete response and accelerated drug approval in early breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 2438–2441.
 28. Von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.U. i wsp. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 1796–1804.
 29. Mauriac L., MacGrogan G., Avril A. i wsp. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. *Ann. Oncol.* 1999; 10: 47–52.
 30. Semiglazov V.F., Topuzov E.E., Bavli J.L. i wsp. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb-IIIa breast cancer. *Ann. Oncol.* 1994; 5: 591–595.
 31. Van der Hage J.A., van de Vekle C.J.H., Julien J.P. i wsp. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. *J. Clin. Oncol.* 2001; 22: 4224–4237.
 32. Rastogi P., Anderson S.J., Bear H.D. i wsp. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 778–785.
 33. Mauri D., Pavlidis N., Ioannidis P.A. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97: 188–194.
 34. Fisher C.S., Ma C.X., Gillanders W.E. i wsp. Neoadjuvant chemotherapy is associated with improved survival compared with adjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer only after complete pathologic response. *Ann. Surg. Oncol.* 2012; 19: 253–258.
 35. Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X. i wsp. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J. Clin. Invest.* 2011; 121: 2750–2767.
 36. Keam B., Im S.-A., Kim H.-J. i wsp. Prognostic impact of clinicopathologic parameters in stage II/III breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel and doxorubicin chemotherapy: Paradoxical features of the triple negative breast cancer. *BMC Cancer* 2007; 7: 203–213.
 37. Van der Hage J.A., van de Velde C.J.H., Julien J.P. i wsp. Improved survival after one course of perioperative chemotherapy in early breast cancer patients: long-term results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) trial 10854. *Eur. J. Cancer* 2001; 37: 2184–2193.
 38. Clahsen P.C., van de Velde C.J.H., Goldhirsch A. i wsp. Overview of randomized perioperative polychemotherapy trials in women with early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 2526–2535.
 39. Moebus V., Jackisch C., Lueck H.J. i wsp. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2874–2880.
 40. Citron M.L., Berry D.A., Cirincione C. i wsp. 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. *L. J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1431–1439.
 41. Chirivella I., Bermejo B., Insa A. i wsp. Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.* 2009; 114: 479–484.
 42. Early Breast Cancer Collaborative Group (EBCTCG), Peto R., Davies C. i wsp. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432–444.
 43. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S. i wsp. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 2206–2223.
 44. Biganzoli L., Wildiers H., Oakman C. i wsp. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol.* 2012; 13: 148–160.
 45. Potemski P. Neutropenia. W: Krzakowski M., Warzocha K. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica, Gdańsk 2013; 537–547.
 46. Aapro M.S., Bohlius J., Cameron D.A. i wsp. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur. J. Cancer* 2011; 47: 8–32.
 47. Smith T.J., Khatcheressian J., Lyman G.H. i wsp. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3187–3205.
 48. Cardoso F., Loibl S., Pagani O. i wsp. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur. J. Cancer* 2012; 48: 3355–3377.
 49. Shao N., Wang S., Yao Ch. i wsp. Sequential versus concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer. A meta-analysis of phase III randomized control trials. *Breast* 2012; 21: 389–393.
 50. Francis P., Crown J., Di Leo A. i wsp. Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: breast International Group 02-98 randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008; 100: 121–133.
 51. Swain S.M., Jeong J.H., Geyer Jr C.E. i wsp. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 2053–2065.
 52. Perez E.A., Suman V.J., Davidson N.E. i wsp. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 4491–4497.