

Barbara Bauer-Kosińska

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

Współczesne przedoperacyjne leczenie systemowe raka piersi — chemioterapia

Contemporary systemic preoperative treatment of breast cancer — chemotherapy

Adres do korespondencji:

dr med. Barbara Bauer-Kosińska
Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii
Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii
— Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: basia@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Przedoperacyjne leczenie systemowe znacznie poprawiło rokowanie w miejscowo zaawansowanym raku piersi, nadal jednak nie ma ściśle określonego schematu chemioterapii, który powinien być stosowany w tych przypadkach. W leczeniu operacyjnego raka piersi także stosowano chemioterapię neoadjuwantową. Nie wykazano jednak, aby poprawiała ona rokowanie w porównaniu z tym samym rodzajem leczenia zastosowanym po radykalnym zabiegu operacyjnym, choć umożliwia oszczędzenie piersi. Aby móc to osiągnąć, konieczna jest współpraca wielodyscyplinarnego zespołu. Przedmiotem niniejszego artykułu jest przegląd piśmiennictwa i wskazanie najkorzystniejszych schematów pierwotnego leczenia systemowego oraz identyfikacja czynników predykcyjnych umożliwiających jego optymalizację.

Słowa kluczowe: leczenie systemowe, rak piersi, leczenie przedoperacyjne

ABSTRACT

Preoperative systemic treatment proved benefit in treatment of locally advanced breast cancer, yet no regimen is recommended as treatment of choice. No clinical benefit was found for neoadjuvant versus adjuvant setting in terms of progression-free and overall survival for operable breast cancer. The only benefit is a possibility of breast conserving treatment, but multidisciplinary approach is mandatory in these cases. For this report the author reviewed the literature to determine most beneficial preoperative systemic treatment regimens and identify patients who are likely to respond to specific agents by finding response predictors.

Key words: systemic treatment, breast cancer, preoperative treatment

Onkol. Prak. Klin. 2008; 4: 47–56

Onkologia w Praktyce Klinicznej
Tom 4, nr 2, 47–56
Copyright © 2008 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Termin „chemioterapia neoadjuwantowa” oznacza leczenie nowotworu złośliwego z zastosowaniem cytostatyków w sytuacji, gdy nie stwierdza się obecności odległych przerzutów. Odnosi się więc ona do guza pierwotnego, a jej zadaniem jest doprowadzenie do możliwości wykonania radykalnego leczenia chirurgicznego. Przedstawiona definicja utrzymuje się, pomimo ewolucji badań obrazowych i postępu molekularnej biologii nowotworów. Toczą się dyskusje, czy terminu tego nie nale-

żałoby zastąpić nazwą „przedoperacyjna chemioterapia” lub „pierwotne leczenie systemowe”. Każdy z nich jest obecnie używany jako synonim, choć pojęcia te nie są całkiem równoznaczne — pierwotne leczenie systemowe jest pojęciem szerszym i obejmuje również hormonoterapię oraz terapię celowaną. Niezależnie od terminologii zwiększa się zainteresowanie tą metodą leczenia różnych nowotworów złośliwych, w tym także raka piersi. Największą zaletą leczenia przedoperacyjnego jest możliwość obserwacji odpowiedzi w obrębie guza pierwotnego, podczas gdy nie jest to możliwe w trakcie

chemioterapii adjuwantowej. W licznych badaniach wykazano, że całkowita remisja histopatologiczna zmniejsza ryzyko nawrotu i zgonu z powodu raka piersi. Nadal jednak nie udowodniono, aby leczenie przedoperacyjne oprócz możliwości oszczędzenia piersi miało przewagę nad leczeniem pooperacyjnym. Związek całkowitej remisji histopatologicznej z rokowaniem skłania do poszukiwania grupy chorych, które mogą odnieść największą korzyść z danego rodzaju leczenia przedoperacyjnego.

Najważniejszym elementem postępu, jaki osiągnięto w leczeniu systemowym raka piersi w ostatnich dekadach, było wprowadzenie chemio- i hormonoterapii adjuwantowej, które zmniejszyły znacznie ryzyko nawrotu i zgonu z powodu wznowy raka piersi, o ile stosowano je w skojarzeniu z optymalnym leczeniem lokoregionalnym. Systemowe leczenie przedoperacyjne zaczęto stosować w latach 70. ubiegłego wieku. Dotyczyło ono przede wszystkim chorych ze znacznym miejscowym zaawansowaniem, u których operacja radykalna technicznie nie była możliwa. Początkowo powszechnie stosowano program CMFVP, uzyskując warunki do radykalnego zabiegu i kontynuowano chemioterapię przez około pół roku. Uzyskiwano odsetek 5-letnich przeżyć w granicach 40% [1]. Była to tak istotna poprawa całkowitego przeżycia, że nigdy nie przeprowadzono randomizowanego badania obejmującego chore z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi porównującego chemioterapię przed- i pooperacyjną.

Porównanie chemioterapii przedoperacyjnej i adjuwantowej

W późniejszych latach chemioterapię neoadjuwantową zastosowano u chorych z operacyjnym rakiem piersi w oczekiwaniu, że zgodnie z hipotezami Goldie-Coldmana i Skippera zmniejszy ona ryzyko nawrotu. Dotychczas przeprowadzone badania kliniczne nie wykazały jednak przewagi chemioterapii przedoperacyjnej nad adjuwantową w zakresie czasu do progresji i całkowitego przeżycia.

W pierwszym z najważniejszych badań — *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18* (NSABP B-18) [2], którym objęto 1523 pacjentki z wczesnym rakiem piersi (T1-3, N0-1), chore losowo przydzielano do grup, w których stosowano przed- lub pooperacyjne leczenie chemioterapią (4 kursy AC). W badaniu tym jednocześnie z chemioterapią u pacjentek po 50 roku życia stosowano tamoksyfen. Uzyskano 36% całkowitych remisji klinicznych (w tym 9% całkowitych remisji histopatologicznych) oraz 43% odpowiedzi częściowych. Łącznie odsetek odpowiedzi wynosił 79%. U 17% chorych stwierdzono stabilizację, u 3% — progresję. W 4% przypadków stwierdzono jedynie obec-

ność raka przedinwazyjnego. Chemioterapia przedoperacyjna zmniejszyła odsetek chorych z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych (różnica pomiędzy grupami 59% vs. 43%). U pacjentek leczonych neoadjuwantowo przeprowadzono więcej operacji oszczędzających (67% vs. 60%). Nie wykazano różnic pomiędzy grupami w zakresie przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease free survival*) i przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*). Pomimo zmniejszenia liczby chorych z przerzutami do węzłów chłonnych chemioterapia przedoperacyjna nie poprawiała rokowania. Jedynie wśród chorych, u których uzyskano całkowitą remisję histopatologiczną (pCR, *pathological complete remission*), wykazano istotne statystycznie wydłużenie DFS. Po uwzględnieniu wielkości guza, obecności przerzutów do pachowych węzłów chłonnych i wieku okazało się, że pCR jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym dla DFS. Więcej wznów lokoregionalnych stwierdzono w grupie pacjentek, u których stosowano leczenie oszczędzające (BCT, *breast conserving therapy*) po chemioterapii przedoperacyjnej: 15% vs. 7%. Wyniki badania NSABP B-18 publikowano 2-krotnie: po raz pierwszy po obserwacji 5-letniej i po raz drugi — po 9-letniej. W drugiej analizie utrzymywał się związek pomiędzy pCR a DFS i pojawiła się wartość predykcyjna pCR dla OS (75% vs. 58%) OS: $p = 0,006$ DFS: $p = 0,004$ [3].

Najważniejszą korzyścią pierwotnego leczenia systemowego (PST, *primary systemic therapy*) okazało się wyodrębnienie grupy chorych z całkowitą remisją histopatologiczną, u których rokowanie było bardzo dobre. Jednak grupa ta była nieliczna, a jej istnienie nie wpływało na całkowite wyniki. W badaniu NSABP B-27 głównym celem było określenie, czy dołączenie docetakselu (podawanego przed- lub pooperacyjnie) do 4 kursów przedoperacyjnej chemioterapii AC wpłynie na DFS i OS. Podstawą do tego badania stały się wyniki B-18. Badaniem objęto łącznie 2411 chorych z operacyjnym rakiem piersi. W pierwszej publikacji z 2003 roku wykazano znamienne statystycznie wzrost odsetka całkowitych histopatologicznych remisji u chorych otrzymujących docetaksel 26,1% vs. 13,7% [4]. Wszystkie chore otrzymywały tamoksyfen łącznie z chemioterapią. W odróżnieniu od badania B-18 odsetek BCT w obu grupach był podobny. W dalszej obserwacji (mediana 7 lat) okazało się, że podwojenie odsetka pCR przez dodanie docetakselu nie ma w tym przypadku znaczenia, nie przełożyło się ono bowiem na wydłużenie DFS i OS [5]. Uzyskanie pCR lub całkowitej remisji histopatologicznej w pachowych węzłach chłonnych (npCR, *nodal pathological complete remission*) było niezależnym czynnikiem predykcyjnym dla DFS i OS niezależnie od rodzaju leczenia. Największą korzyść w zakresie DFS odniosły chore, u których nastąpiła częściowa lub całkowita remisja po 4 kursach AC. Jako pCR traktowano całko-

witą remisję histopatologiczną w obrębie guza pierwotnego, bez uwzględnienia odpowiedzi w obrębie pachowych węzłów chłonnych.

Pomimo hipotetycznych zalet chemioterapii przedoperacyjnej nie udało się jak dotychczas nikomu przełamać bariery wydłużenia DFS. W metaanalizie z 2005 roku oceniono łącznie największe badania kliniczne (3946 chorych w 9 badaniach). Nie stwierdzono różnicy w zakresie DFS i OS dla leczenia przed- i pooperacyjnego [6]. Okazało się natomiast, że więcej wznów miejscowych występuje po zastosowaniu chemioterapii przedoperacyjnej, co może wiązać się z faktem, że części chorych, u których nastąpiła całkowita kliniczna remisja, nie leczono radykalnie operacyjnie, lecz stosowano u nich napromienianie.

Chemioterapia przedoperacyjna a hematologiczne czynniki wzrostu

Do badania *Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group* (ACCOG) włączono 363 pacjentki z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi T > 3 cm. Chore losowo przydzielano do dwóch grup: AC (doksorubicyna 60 mg/m² + cyklofosfamid 600 mg/m²) lub AT (doksorubicyna 50 mg/m² + docetaksel 75 mg/m²) co 21 dni. W przypadku toksyczności hematologicznej opóźniano leczenie i/lub zredukowano dawkę. Nie stosowano rutynowo czynników wzrostu, aby utrzymać rytm leczenia. Odsetek pCR pomiędzy grupami różnił się na niekorzyść AT (16% vs. 12%). Konieczność redukcji dawki zaistniała w jedynie 19 kursach AC i aż 150 AT, co może być jedną z przyczyn zaskakującej różnicy w odpowiedzi. U 24% chorych leczonych AT wystąpiła gorączka neutropeniczna [7].

Do badania *European Organisation for Research and Treatment of Cancer 10 902* (EORTC 10 902) włączono 698 chorych z rakiem piersi w stadium T1-4b, N0-1 (większe pierwotne zaawansowanie niż u chorych w badaniu NSABP B-18). Pacjentki losowo przydzielano do dwóch grup: leczonych z zastosowaniem przed- lub pooperacyjnej chemioterapii składającej się z 4 kursów FEC 60. Uzyskano 49% odpowiedzi klinicznych i jedynie 4% pCR, która była niezależnym czynnikiem predykcyjnym dla OS. Nie stwierdzono różnic w zakresie DFS i OS pomiędzy grupami leczonymi chemioterapią przed- i pooperacyjnie. Słabością tego badania jest niewątpliwie niedoskonałość kryteriów włączenia, pozwalających leczyć operacyjnie (zwłaszcza oszczędzająco) chore, których do takiego leczenia nie można było zakwalifikować ze względu na zaawansowanie, oraz redukcja dawki cytostatyków w następstwie gorączki neutropenicznej, bez profilaktyki wtórnej z zastosowaniem czynników wzrostu. Uwidoczniła się różnica na niekorzyść pierwotnego lecze-

nia systemowego wśród chorych leczonych oszczędzająco: OS był krótszy w grupie leczonej chemioterapią przedoperacyjną i BCT, planowanych pierwotnie do mastektomii [współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*): 2,53; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 1,02–6,25] [8]. Odsetek chorych z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych był podobny w obu grupach (przedoperacyjna chemioterapia 38% vs. pooperacyjna chemioterapia 32%), co wraz z bardzo małym odsetkiem pCR przemawia za niedoskonałością zastosowanego leczenia systemowego.

Chemioterapia przedoperacyjna — rola taksoidów

Badanie *European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer* (ECTO) miało dwa główne cele: ocenę chemioterapii sekwencyjnej złożonej z 4 kursów doksorubicyny 60 mg/m² + i paklitakselu 200 mg/m², a następnie 4 kursów dożylnych chemioterapii CMF (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl) w standardowych dawkach podawanej przed- lub pooperacyjnie oraz porównanie skuteczności programu A + CMF vs. AT + CMF. Włączono do niego 1355 paucjentek z operacyjnym rakiem piersi wielkości powyżej 2 cm. W pierwszej publikacji [9] określono odsetek pCR w ramieniu przedoperacyjnym, który wynosił 20%, oraz odnotowano zwiększenie liczby operacji oszczędzających w ramieniu pierwotnego leczenia systemowego do 65% vs. 34%. Profil toksyczności nie przemawiał na niekorzyść dołączenia paklitakselu do doksorubicyny. Po raz drugi wyniki badania prezentowano na kongresie *American Society of Clinical Oncology* w 2005 r. (ASCO 2005). Publikacja drugiej analizy jeszcze się nie ukazała. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy chemioterapią przed- i pooperacyjną w zakresie czasu wolnego od progresji (FFP, *freedom from progression*), choć liczbowo więcej było nawrotów w grupie leczonej z zastosowaniem chemioterapii przedoperacyjnej, nie było to znamienne statystycznie (78 vs. 63, p = 0,24). Wykazano także, że dołączenie paklitakselu do doksorubicyny wydłuża FFP [10].

Drugim (po ECTO) badaniem, w którym wykazano przewagę dodania taksoidów w chemioterapii przedoperacyjnej, było badanie *Aberdeen*. Leczono w nim 162 pacjentki z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi w stadium T3-4 N2 początkowo chemioterapią CVAP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) — 4 kursy. Chore, u których wystąpiła odpowiedź, losowo przydzielano do grupy, w której kontynuowano chemioterapię CVAP do 8 kursów łącznie lub w której dokonano zmiany na docetaksel — 4 kursy 100 mg/m² co 21 dni. W grupie leczonej docetaksel stwierdzono wyższy odsetek pCR: 34% vs. 16% oraz wydłużenie DFS

i OS. Wyniki trzeba jednak traktować z rezerwą ze względu na małą liczbę chorych [11].

Wyniki kilku dużych badań, w których stosowano leczenie adjuwantowe, wskazują na korzyść z zastosowania taksanów w odniesieniu zarówno do DFS, jak i OS u chorych z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych [12, 13]. Należy się zastanowić, czy przekładają się one na leczenie przedoperacyjne. Jedynie w dwóch randomizowanych badaniach [10, 11] odnotowano wpływ na DFS, jeśli taksany stosowano przedoperacyjnie. W większości badań natomiast wzrasta pod ich wpływem odsetek całkowitych remisji histopatologicznych, co nie wpływa na całkowite przeżycie. Druga publikacja NSABP B-27, w której nie stwierdzono korzystnego wpływu na DFS i OS pomimo wcześniej opisanego zdwojenia odsetka pCR, była zaskoczeniem. Mimo że u 25% pacjentek leczonych sekwencyjnie osiągnięto pCR, nie uzyskano oczekiwanego korzystnego wpływu na przeżycie wolne od choroby w grupie 803 chorych, spośród których w 200 przypadkach doszło do pCR. Wobec tych wyników można stwierdzić, że trzeba czegoś więcej niż całkowitej histopatologicznej remisji, aby móc określić ryzyko nawrotu, jednak dotychczas nie ma lepszego wskaźnika dla potrzeb badań klinicznych, toteż w dalszej części będzie on stosowany.

Chemioterapia przedoperacyjna a oporność na cytostatyki

Odmienne założenia miało badanie *German Preoperative Adriamycin and Docetaxel Study III* (GEPARTRIO), do którego włączono 2050 chorych z ponad 2-centymetrowym nieoperacyjnym rakiem piersi. Głównym celem badania było ustalenie, czy w przypadku gdy nie ma odpowiedzi po dwóch kursach TAC, powinno się kontynuować to samo leczenie — 4 kursy chemioterapii rautunkowej TAC (docetaksel 75 mg/m² + doksorubicyna 50 mg/m² + cyklofosfamid 500 mg/m² co 21 dni), czy zmienić je na inne — 4 kursy NX (winorelbina 25 mg/m² dzień 1. i 8. oraz kapecytabina 2000 mg/m² przez 14 dni co 21 dni). Jako czynnik predykcyjny dla leczenia wybrano pCR. Sądzone, że zmiana uprzedniej chemioterapii na cytostatyki bez krzyżowej oporności może okazać się dla chorych korzystna. Za drugi cel przyjęto ocenę pCR po 6 lub 8 kursach TAC u chorych, u których wykazano częściową regresję po 2 kursach leczenia [14]. Dane te 2-krotnie prezentowano w San Antonio: w 2005 i 2006 roku. Dotychczas znane są wyniki leczenia 1390 chorych, które randomizowano, jeśli uzyskano częściową regresję po 2 kursach TAC do łącznej liczby 6 lub 8 kursów. W grupie chorych, w której stosowano leczenie 6 × TAC (n = 704) i 8 × TAC (n = 686), odsetek pCR wynosił odpowiednio 21% i 23,5%. Nie wykazano tym samym, aby wydłużenie skutecznej chemioterapii istot-

nie zwiększyło odsetek pCR. U 604 chorych, u których nie doszło do zmniejszenia guza o 50% w grupie kontynuującej TAC, odsetek pCR wynosił 5,3%, a w grupie NX 6,0% [15]. Wyniki badania wykazują, że oporność na przedoperacyjną chemioterapię nie wiąże się z rodzajem stosowanych cytostatyków. Najwyższy odsetek pCR odnotowano u chorych ER(-) PR(-) HER2(-). Obecność receptora HER2 nie okazała się czynnikiem predykcyjnym dla korzyści z neoadjuwantowej chemioterapii TAC.

Chemioterapia przedoperacyjna — sposób dawkowania cytostatyków

Pierwszym istotnym badaniem, w którym oceniano, czy na odsetek pCR wpływa sposób dawkowania chemioterapii, było *German Preoperative Adriamycin and Docetaxel Study II* (GEPARDUO) [16]. Włączono do niego 913 pacjentek z nieleczonym wcześniej operacyjnym rakiem piersi T 2-3 N 0-2 M0, które losowo przydzielano do dwóch grup leczonych z zastosowaniem przedoperacyjnej chemioterapii: doksorubicyna 50 mg/m² + docetaksel 75 mg/m² co 14 dni z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*) w dniach 5.–10. każdego kursu (ADOC), łącznie 4 kursy lub doksorubicyna 60 mg/m² + cyklofosfamid 600 mg/m² 4 kursy co 21 dni, a następnie docetaksel 100 mg/m² co 21 dni 4 kursy (AC-DOC). Odsetek pCR był 2-krotnie większy dla sekwencyjnego leczenia AC-DOC (14,3% vs. 7%). Niezależnymi czynnikami predykcyjnymi dla pCR były: zastosowanie chemioterapii sekwencyjnej, wysoki stopień złośliwości, ujemne receptory estrogenowe. Odsetek operacji oszczędzających był większy w grupie leczonej z zastosowaniem schematu AC-DOC 66,4% vs. 44,7%, profil toksyczności był porównywalny. Danych dotyczących DFS i OS dotychczas nie opublikowano [16]. Sposób dawkowania oceniano także w badaniu przeprowadzonym przez specjalistów z *MD Anderson Cancer Center* (MDACC) [17]. Włączono do niego 258 pacjentek z rakiem piersi w stopniu zaawansowania klinicznego T1-3 N0-1 M0. Chore losowo przydzielano do dwóch grup: leczonych paklitakselem w dawce 225 mg/m² w 24-godzinny wlew 4 kursy co 21 dni (Pq3), a następnie FAC 5-fluorouracylem w dawce 500 mg/m² + doksorubicyną 50 mg/m² w 72-godzinny wlew + cyklofosfamidem 500 mg/m² 4 kursy (4 Pq3 + 4 FAC) lub paklitakselem 150 mg/m² w 3-godzinny wlew co 7 dni 12 dawek (Pq1), a następnie FAC 4 kursy co 21 dni (12 Pq1 + 4 FAC). Początkowo stosowano paklitaksel w dawce 175 mg/m², ale zmniejszono ją z powodu neurotoksyczności. Odsetek pCR w grupie 12 Pq1 + 4 FAC był prawie 2-krotnie większy niż w grupie 4 Pq3 + 4 FAC (28,2% vs. 15,7%).

Częściej wykonywano także operacje oszczędzające u chorych leczonych paklitaksem w rytmie cotygodniowym ($p = 0,05$). W badaniu tym przeprowadzono także nieplanowaną od początku analizę zależności odpowiedzi na chemioterapię od ekspresji receptorów steroidowych. U pacjentek, u których stwierdzono brak receptorów estrogenowych i progesteronowych, odnotowano większy odsetek pCR, niezależnie od sposobu podawania paklitakselu. U chorych z obecnością receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych odsetek pCR był wyższy dla leczenia 12 Pq1 + 4 FAC (pCR 22% vs. 11%) [17].

Chemioterapia metronomiczna od dawna budziła zainteresowanie. Dane z badań przedklinicznych wskazywały, że ten sposób podawania cytostatyków — małe dawki w krótkich odstępach czasu — ma działanie hamujące angiogenezę [18]. Do badania *Southwest Oncology Group 0012* (SWOG 0012) włączono 372 pacjentki z miejscowo zaawansowanym lub zapalnym rakiem piersi. Dotychczas oceniono 265 chorych. Chore losowo przydzielano do dwóch grup: pierwsza otrzymywała klasyczną chemioterapię 5 × AC + 12 × Pq1 (5 kursów dokсорubicyny 60 mg/m² i cyklofosfamidu 600 mg/m², a następnie 12 dawek paklitakselu 80 mg/m² co tydzień), drugą natomiast leczono w sposób ciągły cyklofosfamidem 60 mg/m² doustnie oraz dokсорubicyną co tydzień 24 mg/m², 15 dawek. Dodatkowo podawano G-CSF przez 6 dni w tygodniu, z pominięciem dnia, w którym podawano dokсорubicynę. Zastosowanie czynnika wzrostu było uzasadnione przez wcześniejsze badanie II fazy, w którym neutropenia stanowiła toksyczność ograniczającą dawkę. Po zakończeniu chemioterapii metronomicznej pacjentki z tej grupy otrzymywały również paklitaksel, 12 dawek 80 mg/m² w rytmie cotygodniowym. Po zakończeniu chemioterapii u chorych przeprowadzano radykalne leczenie chirurgiczne. Odsetek całkowitych remisji histopatologicznych był większy w grupie leczonej metronomicznie (27% vs. 17%). Dla chorych ER(-)/PR(-) różnica była większa (43% vs. 23%), a dla ER(+) odsetki pCR wynosiły odpowiednio 14% i 9%. Znaczna była także różnica u chorych z zapalnym rakiem piersi (33% vs. 12%). Ekspresja receptora HER2 nie miała wpływu na wyniki. Odnotowane odsetki całkowitych remisji histopatologicznych należą do największych odnotowanych w chemioterapii przedoperacyjnej [19].

Pierwotne leczenie systemowe — terapia celowana

Najwyższy odsetek całkowitych remisji histopatologicznych udało się osiągnąć dopiero po zastosowaniu terapii biologicznych w przedoperacyjnym leczeniu raka piersi. Najbardziej spektakularne okazały się

wyniki badania z MDACC, choć włączono do niego jedynie 42 pacjentki, co każe wyniki traktować z ostrożnością. Kryterium włączenia stanowił operacyjny rak piersi w stopniu II lub IIIA z nadmierną ekspresją receptora HER2 potwierdzoną w badaniu immunohistochemicznym lub metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*). Pacjentki losowo przydzielano do dwóch grup. Pierwsza otrzymała 4 kursy paklitakselu 225 mg/m², a następnie 4 kursy FEC (5-fluorouracyl 500 mg/m², epirubicyna 75 mg/m², cyklofosfamid 500 mg/m²). W grupie drugiej stosowano taką samą chemioterapię, lecz dołączono do niej trastuzumab — 24 dawki podawane w cotygodniowych odstępach [20]. Jednoczesne stosowanie antracyklin i trastuzumabu mogło być zakwestionowane przez niezależną komisję etyczną, jednak badanie przerwano przedwcześnie (grupa miała obejmować 164 chore) z zupełnie innego powodu: odsetek całkowitych remisji histopatologicznych wynosił w tym czasie 66,7% w grupie badanej i 25% w grupie kontrolnej. Tak duża różnica na korzyść grupy leczonej trastuzumabem przemawiała przeciwko kontynuacji leczenia w grupie kontrolnej. Nie odnotowano kardiotoksyczności, ale należy uwzględnić liczebność grupy. Ostatnio opublikowano uaktualnione dane dotyczące przeżyć bez nawrotu i kardiotoksyczności. Dodatkowo do grupy leczonej trastuzumabem włączono 21 chorych. W ciągu 3 lat obserwacji nie stwierdzono ani jednego nawrotu w grupie pacjentek leczonych herceptyną. Nie odnotowano w tej grupie spadku frakcji wyrzutowej ani tym bardziej niewydolności krążenia [21]. Jednocześnie przeprowadzono analizę farmakogenomiczną w celu identyfikacji czynników predykcyjnych dla oporności na stosowaną chemioterapię i trastuzumab. Co interesujące, odnotowano, że typowe czynniki predykcyjne, takie jak wiek, stopień złośliwości, wielkość guza, przerzuty do węzłów chłonnych, ekspresja mRNA dla receptora HER2 przestały mieć znaczenie u chorych leczonych trastuzumabem. Testowano także *in vivo* przydatność genowego panelu oporności na trastuzumab [22].

Dotychczasowe badania z zastosowaniem chemioterapii przedoperacyjnej w skojarzeniu z trastuzumabem obejmują nieliczne grupy chorych. Podobnie było z oceną skojarzonego leczenia docetaksem, cisplatyną i trastuzumabem [23]: 48 pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi (T3-4, N2-3) leczono było przez 12 tygodni chemioterapią TC (docetaksel 70 mg/m², cisplatyna 70 mg/m² co 21 dni) oraz herceptyną w typowej dawce. Ponieważ jako kryterium włączenia uznano HER2 (2+) lub (3+) w badaniu immunohistochemicznym jedynie u 30 pacjentek stwierdzono rzeczywistą nadmierną ekspresję HER2 (FISH+). Po 2–6 tygodniach od zakończenia przedoperacyjnej chemioterapii przeprowadzano radykalne leczenie chi-

rurgiczne. Dopuszczalna była operacja oszczędzająca. Po zabiegu podawano 4 kursy chemioterapii adjuwantowej AC (doksorubicyna 60 mg/m²+ cyklofosfamid 600 mg/m² co 21 dni), w przypadku ER(+) stosowano przez 5 lat tamoksyfen, a u chorych przed 40 rokiem życia dodatkowo goserelinę co miesiąc przez 2 lata. Radioterapię stosowano zgodnie z przyjętym standardem. Pomimo znacznego pierwotnego zaawansowania (mediana wielkości guza 9,2 cm) oraz braku amplifikacji genu HER2/neu u 18 chorych całkowity odsetek pCR wynosił FISH(-) 22% oraz FISH(+) 23%. Zwraca uwagę brak różnicy w odpowiedzi w zależności od amplifikacji HER2/neu. W trakcie prawie 5-letniej obserwacji (mediana 43 miesiące) PFS wynosił 81%. Całkowite przeżycie było także bardzo dobre — 86%. Ocena kardiotoxyczności utrudnia zastosowana metodologia (MUGA, *multiple uptake gated acquisition scan*). Odnotowano jeden przypadek zastoinowej niewydolności krążenia. U żadnej chorej, u których uzyskano całkowitą remisję, nie doszło do nawrotu. Przedstawione wyniki nie są tak spektakularne jak w badaniu MDACC, ale także bardzo dobre, biorąc pod uwagę pierwotne zaawansowanie.

Wyniki badania obejmującego najliczniejszą jak dotąd grupę chorych leczonych trastuzumabem przedoperacyjnie przedstawiono na kongresie ASCO w 2007 roku. W badaniu *Neoadjuvant Trastuzumab in Locally Advanced Breast Cancer* (NOAH) przeprowadzonym w ośrodku w Mediolanie wzięło udział 227 chorych. Pierwoplanowym celem było porównanie przeżycia bez nawrotu u chorych z miejscowo zaawansowanym HER2(+) rakiem piersi, leczonych przedoperacyjnie trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią 3 × AT → 4 × T → 3 × CMF (n = 115) (AT — doksorubicyna 60 mg/m² + paklitaksel 150 mg/m², T — paklitaksel 175 mg/m²) oraz pacjentek leczonych wyłącznie chemioterapią (n = 113). Grupę kontrolną stanowiły chore bez nadmiernej ekspresji receptora HER2, leczone taką samą chemioterapią (n = 99). U wszystkich pacjentek pierwotne zaawansowanie było znaczne. U 33% chorych występował rak zapalny. Odsetek pCR w grupie leczonej trastuzumabem wynosił 38%, w grupie chorych leczonych wyłącznie chemioterapią — 20%, a wśród chorych bez nadmiernej ekspresji HER2 — 16% [24]. W badaniu tym po raz kolejny wykazano, jak dużą rolę odgrywa terapia celowana w leczeniu raka piersi.

Na podstawie dotychczasowych danych można stwierdzić, że dołączenie trastuzumabu do przedoperacyjnej chemioterapii zmienia naturalny przebieg miejscowo zaawansowanego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2. Na tym przykładzie widać też, jak działa dobrze zdefiniowana terapia celowana: stanowi ona bodziec do poszukiwania innych celów niż receptor HER2.

Tabele zbiorcze chemioterapii przedoperacyjnej

W tabeli 1 przedstawiono wyniki najważniejszych badań klinicznych z zakresu neoadjuwantowej chemioterapii z uwzględnieniem odsetka całkowitych remisji histopatologicznych.

Podsumowanie zalet i wad chemioterapii przedoperacyjnej i adjuwantowej

Chemioterapia przedoperacyjna ma w porównaniu z chemioterapią adjuwantową liczne zalety, których nie sposób przecenić, co nie oznacza oczywiście, że każda pacjentka, którą można zakwalifikować do leczenia z zastosowaniem terapii adjuwantowej, powinna być leczona przedoperacyjnie. Zalety tej ostatniej metody to:

- umożliwia przeprowadzenie leczenia oszczędzającego u pacjentek, u których ze względu na zaawansowanie choroby nie można zastosować pierwotnie operacji oszczędzającej [2, 9, 25, 26];
- efekt leczenia jest widoczny, w przeciwieństwie do chemioterapii adjuwantowej;
- początek leczenia następuje we wcześniejszej fazie choroby;
- możliwa jest ocena biologicznych markerów odpowiedzi w obrębie guza pierwotnego;
- istnieje potencjalna możliwość zahamowania szybkiego nawrotu po operacji, spowodowanego stymulacją wzrostu nowotworu [27].

Ostatni pogląd jest podważany, ponieważ nie udowodniono różnicy w zakresie czasu do nawrotu ani w czasie całkowitego przeżycia, porównując leczenie przed- i pooperacyjne. Poniżej wymieniono wady przedoperacyjnej chemioterapii. Część z nich można wyeliminować, skutecznie prowadząc całe leczenie w wielodyscyplinarnym zespole (chirurg, patolog, chemioterapeuta, radiolog, radioterapeuta). Spośród wad przedoperacyjnej chemioterapii w porównaniu z pooperacyjną należy wymienić:

- zwiększenie ryzyka wznowy miejscowej [6];
- możliwość opóźnienia skutecznego leczenia miejscowego;
- stosowanie u części chorych bez potrzeby;
- możliwość wywołania oporności na cytostatyki;
- zwiększenie ryzyka powikłań w trakcie późniejszego leczenia operacyjnego i radioterapii;
- uniemożliwienie oceny mikroskopowej guza pierwotnego i przerzutów do węzłów chłonnych, stanowiących najważniejsze czynniki prognostyczne.

Przez ostatnie 20 lat trwa spór na temat ostatniej kwestii i jest prawdopodobne, że nie ma ona dużego znaczenia. Dyskusję na ten temat zapoczątkowała praca

Tabela 1. Najważniejsze badania kliniczne w chemioterapii przedoperacyjnej

Table 1. The most important clinical studies in preoperative chemotherapy

Nazwa badania	Rodzaj chemioterapii	Liczba chorych	pCR (%)
NSABP B-18	4 × AC → operacja operacja → 4 × AC	1 523	9,0*
EORTC	4 × FEC ₆₀ → operacja operacja → 4 × FEC ₆₀	698	4,0**
ECTO	4 × AP → 4 × CMF → operacja operacja → 4 × AP → 4 × CMF operacja → 4 × A → 4 × CMF	1 355	20,0
NSABP B-27	4 × AC → operacja 4 × AC → 4 × T → operacja 4 × AC → operacja → 4 × T	2 411	13,7*** 26,1
ACCOG	6 × AC → operacja 6 × AT → operacja	363	16,0 12,0
GEPAR-TRIO	2 × TAC → stabilizacja → 4 × TAC → operacja 2 × TAC → stabilizacja → 4 × NX → operacja 2 × TAC → regresja → 4 × TAC → operacja 2 × TAC → regresja → 6 × TAC → operacja	2 050	5,3 6,0 21,0 23,5
Aberdeen trial	4 × CVAP → stabilizacja → 4 × T → operacja 4 × CVAP → regresja → 4 × T → operacja 4 × CVAP → regresja → 4 × CVAP → operacja	162	11,0 34,0 16,0
GEPARDUO	4 × AT → operacja 4 × AC → 4 × T → operacja	913	7,0 14,3
MDACC trial	4 × Pq3 → 4 × FAC → operacja 12 × Pq1 → 4 × FAC → operacja	258	15,7 28,2
SWOG 0012	5 × AC → 12 × Pq1 → operacja 15 × A (24 mg/m ²) + CTX p.o. 60 mg/m ² cont. + GCSF → → 12 × Pq1 → operacja	265	17,0 27,0
Buzdar trial	4 × Pq3 + Hq1 → 4 × FAC + Hq1 → operacja 4 × Pq3 → 4 × FAC → operacja	42	66,7 25,0
NOAH	Hq1 + (3 × AT → 4 × T → 4 × CMF) → operacja	227	38
HER2(+)	3 × AT → 4 × T → 4 × CMF → operacja		20
HER2(-)	3 × AT → 4 × T → 4 × CMF → operacja		16

*brak utkania raka inwazyjnego w badaniu histopatologicznym piersi i węzłów chłonnych (dopuszczalny rak przedinwazyjny); **brak utkania raka inwazyjnego i przedinwazyjnego w badaniu histopatologicznym piersi i węzłów chłonnych; ***brak utkania raka inwazyjnego w badaniu histopatologicznym piersi (dopuszczalny rak przedinwazyjny i przerzuty do węzłów chłonnych)

specjalistów z MDACC, którą opublikowano w 1988 roku [10]. Badaniem objęto wówczas 174 pacjentki z rakiem piersi w III stopniu klinicznego zaawansowania: 48 było w stopniu zaawansowania III A, a 126 — III B. Chore leczono w latach 1974–1985. Pacjentki otrzymały 3 kursy chemioterapii według programu FAC, u większości (146 chorych) wykonano radykalną mastektomię i przeprowadzono uzupełniającą radioterapię (103 chore). W 28 przypadkach w początkowej fazie badania ograni-

czono się do radykalnej radioterapii po 3 kursach FAC. Czas do nawrotu i czas całkowitego przeżycia był dłuższy u chorych w stopniu zaawansowania III A, ale u tych pacjentek, u których stwierdzono całkowitą remisję, a zwłaszcza remisję histopatologiczną, czas do progresji i czas całkowitego przeżycia były dłuższe niż u pozostałych. Mediana czasu obserwacji wynosiła 59 miesięcy. Autorzy wskazali na konieczność dalszego określenia związku odpowiedzi na przedoperacyjną chemiote-

rapię i rokowania, a wyniki ich leczenia stały się podstawą rozwoju skojarzonego leczenia miejscowo zaawansowanego raka piersi. W drugiej pracy z tego samego ośrodka [28] z 1999 roku wskazywano, że wśród 43 chorych, które uzyskały całkowitą remisję histopatologiczną spośród 372 leczonych przedoperacyjnie chemioterapią według programu FAC, odsetek nawrotów wyniósł 13%, a zgonów 11% w ciągu 5 lat. Szansa przeżycia 5 lat bez nawrotu u pacjentek, u których nie stwierdzono obecności utkania żywego nowotworu po leczeniu przedoperacyjnym, wynosiła niemal 90%. Była to jednak nieliczna grupa — 12% chorych. Czynnikiem zwiększającym szansę na całkowitą remisję histopatologiczną był brak receptorów estrogenowych w pierwotnym guzie. W ciągu wielu lat to ostatnie odkrycie potwierdzono w większości badań klinicznych.

Modele matematyczne a chemioterapia przedoperacyjna

W wynikach leczenia neoadjuwantowego nie znalazły odzwierciedlenia trzy ważne teoretyczne hipotezy:

- koncepcja Skippera — szybkość podwajania się i frakcja wzrostu mogą różnić się w guzie pierwotnym i mikroprzerezutach, więc odpowiedź na chemioterapię może być także odmienna. Zgodnie z tym stwierdzeniem nie powinien istnieć związek pomiędzy reakcją na leczenie przedoperacyjne a rokowaniem. Tymczasem potwierdzono, że całkowita histopatologiczna remisja w obrębie guza pierwotnego i węzłów chłonnych znacznie zmniejsza ryzyko nawrotu raka piersi;
- hipoteza Goldie-Coldmana — w miarę wzrostu populacji komórek raka zwiększa się liczba spontanicznych mutacji i pojawiają się komórki odporne na chemioterapię, które są trudniejsze do wyeliminowania. Zgodnie z tą hipotezą wcześniejsze rozpoczęcie chemioterapii (leczenie przed-, a nie pooperacyjne) powinno poprawić rokowanie, nie dopuszczając do wykształcenia się klonów opornych. W żadnym z licznych dotychczasowych badań nie wykazano przewagi chemioterapii neoadjuwantowej nad adjuwantową.

Dla hipotezy Norton-Simona (tempo niszczenia komórek raka przez chemioterapię jest proporcjonalne do szybkości namnażania się komórek nowotworowych, a więc krótsze przerwy między kursami chemioterapii zwiększają jej skuteczność) istnieje dobre odniesienie jedynie w chemioterapii adjuwantowej raka piersi z zastosowaniem cytostatyków co 2 tygodnie w skojarzeniu z czynnikami wzrostu. W badaniu *Cancer and Leukemia Group B 9741* (CALGB 9741) wykazano przewagę chemioterapii o zwiększonej intensywności dawki [29]. Nie udało się tego jak dotychczas wykazać w leczeniu

neoadjuwantowym, mimo że podejmowano takie próby. W badaniu EORTC z 2003 roku podawano chemioterapię FEC₁₂₀ co 2 tygodnie lub FEC kanadyjski, z dostnym endoksanem. Uzyskano podobną intensywność dawki w obu grupach. Nie odnotowano różnicy pomiędzy grupami w zakresie czasu do nawrotu [30]. Obecnie wiadomo już, że kanadyjski FEC okazał się równie skuteczny w chemioterapii adjuwantowej jak program 4 × AC + 4 × paklitaksel [31], stąd obecnie wyniki te nie są już zaskakujące.

Podsumowanie — uwagi końcowe

Przedoperacyjna chemioterapia zmniejszyła w ogromnym stopniu ryzyko zgonu z powodu miejscowo zaawansowanego raka piersi, który przed jej wdrożeniem uznawano za stan kwalifikujący do leczenia paliatywnego. Zmiana była tak radykalna, że nie przeprowadzono potwierdzających badań randomizowanych.

Największą zaletą przedoperacyjnej chemioterapii jest możliwość obserwacji zmian w guzie pierwotnym pod wpływem leczenia, co może mieć dalekosiężne skutki w przyszłej selekcji terapii celowanej, dzięki ocenie badań biopsyjnych w trakcie leczenia i obserwacji zmian na poziomie molekularnym (blokowanie ścieżek sygnału, wzrost apoptozy itp.)

W przypadkach chorych na operacyjnego raka piersi, o którym wiadomo, że konieczne będzie zastosowanie adjuwantowej chemioterapii (np. biopsyjnie potwierdzone przerzuty do węzłów chłonnych), leczenie cytostatykami przed radykalną chirurgią ma taki sam korzystny wpływ na długość przeżycia jak chemioterapia adjuwantowa. Jedyną różnicą to możliwość oszczędzenia piersi po zastosowaniu chemioterapii przedoperacyjnej. Ryzyko wznowy miejscowej można zminimalizować dzięki współpracy wielodyscyplinarnego zespołu (chirurg, patolog, chemioterapeuta, radioterapeuta).

Stosowanie czynników wzrostu w celu utrzymania oczekiwanej intensywności dawki odgrywa kluczową rolę w skuteczności chemioterapii przedoperacyjnej; we wszystkich badaniach, w których nie były one wymagane, skuteczność leczenia (mierzona w tym wypadku odsetkiem pCR) była gorsza niż w badaniach, w których zalecano czynnik wzrostu w celu utrzymania rytmu leczenia. Brak odpowiedzi na chemioterapię przedoperacyjną pierwszego rzutu sugeruje pierwotną oporność na większość cytostatyków. Należy wówczas szukać alternatywnych rozwiązań: terapie biologiczne, ratunkowa radioterapia czy chirurgia.

Rak piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 stanowi odrębną grupę i tak powinno się go traktować. Dotychczasowe doświadczenie z zastosowaniem terapii trastuzumabem przemawia za tym, że może ona spowodować

wać, że zwiększenie odsetka pCR przełoży się po raz pierwszy w historii na wydłużenie przeżycia.

Jeśli w komórkach raka piersi stwierdza się wysoką ekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych, reakcja na przedoperacyjną chemioterapię jest słabiej wyrażona, brakuje jednak dowodów na to, aby hormonoterapia była w tym wypadku bardziej skuteczna niż chemioterapia. Wymieniony typ raka piersi wymaga intensywnych badań, zwłaszcza że do nawrotu może dochodzić nie po 5, ale 10 i 15 latach od leczenia radykalnego.

Pomimo postępów w chemioterapii przedoperacyjnej i znacznego wzrostu odsetka całkowitych histopatologicznych remisji nadal ten rodzaj leczenia nie wydłuża czasu do nawrotu w porównaniu z klasyczną chemioterapią adjuwantową. Ponieważ wiadomo, że u chorych z całkowitą remisją histopatologiczną ryzyko nawrotu jest bardzo małe — rzędu 10%, przyczyn braku różnicy między grupami leczonymi przed- lub pooperacyjnie należy szukać w niejednorodności grupy chorych bez pCR, z których u części również rokowanie jest bardzo dobre. Identyfikacja czynników decydujących o bardzo dobrym rokowaniu w tej grupie przyniosłaby ogromny postęp w przedoperacyjnym leczeniu raka piersi.

References

- Lubinski G., Nagadowska M., Pienkowski T. Preoperative chemotherapy in primarily inoperable cancer of the breast. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1991; 17: 603–607.
- Fisher B., Brown A., Mamounas E. i wsp. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Findings from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 2483–2493.
- Wolmark N., Wang J., Mamounas E. i wsp. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2001; 30: 96–102.
- Bear H.D., Anderson S., Brown A. i wsp. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from national surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-27. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4165–4174.
- Bear H.D., Anderson S., Smith R.E. i wsp. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-27. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2019–2027.
- Mauri D., Pavlidis N., Ioannidis J.P.A. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97: 188–194.
- Evans T.R.J., Yellowlees A., Foster E. i wsp. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: An anglo-celtic cooperative oncology group study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2988–2995.
- van der Hage J.A., van de Velde 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; 19: 4224–4237.
- Gianni L., Baselga J., Eiermann W. i wsp. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 8715–8721.
- Gianni L., Baselga L., Eiermann W. i wsp. European cooperative trial in operable breast cancer (ECTO): improved freedom from progression (FFP) from adding paclitaxel (T) to doxorubicin (A) followed by cyclophosphamide methotrexate and fluorouracil (CMF). *J. Clin. Oncol.* 2005; 23:513. ASCO Annual Meeting Proceedings.
- Heys S.D., Hutcheon A.W., Sarkar T.K. i wsp. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. *Clin Breast Cancer* 2002; 3 (supl. 2): S69–S74.
- Martin M., Pienkowski T., Mackey J. i wsp. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2302–2313.
- Roché 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.* 2006; 24: 5664–5671.
- von Minckwitz G., Blohmer J.U., Raab G. i wsp. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 56–63.
- von Minckwitz G., Kümmel S., du Bois A. i wsp. Individualized treatment strategies according to in vivo chemosensitivity assessed by response after 2 cycles of neoadjuvant chemotherapy. final results of the Gepartrio study of German breast group. *Proc 29th SABCS* 2006. Abstract 42; <http://www.germanbreastgroup.de/>.
- von Minckwitz G., Raab G., Caputo A. i wsp. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARTRIO study of the german breast group. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2676–2685.
- Green M.C., Buzdar A.U., Smith T. i wsp. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5983–5992.
- Kerbel R.S., Kamen B.A. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 423–436.
- Ellis G.K., Green S.J., Russell C.A. i wsp. SWOG 0012, a randomized phase III comparison of standard doxorubicin (A) and cyclophosphamide (C) followed by weekly paclitaxel (T) versus weekly doxorubicin and daily oral cyclophosphamide plus G-CSF (G) followed by weekly paclitaxel as neoadjuvant therapy for inflammatory and locally advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (18S): LBA537. ASCO Annual Meeting Proceedings.
- Buzdar A.U., Ibrahim N.K., Francis D. i wsp. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3676–3685.
- Buzdar A.U., Valero V., Ibrahim N.K. i wsp. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: An update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 228–233.
- Esteva F.J., Anderson K., Lin F. i wsp. Pharmacogenomic analysis of HER2 amplified breast cancer treated with preoperative trastuzumab and paclitaxel, 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide (T/FEC) chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (18S): 545. ASCO Annual Meeting Proceedings.
- Hurley J., Dolny P., Reis I. i wsp. Docetaxel, Cisplatin, and Trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 20: 1831–1838.
- Gianni L., Semiglazov V., Manikhas G.M. i wsp. Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): Antitumor and safety analysis. *J. Clin. Oncol.* 2005; 25 (18S): 513. ASCO Annual Meeting Proceedings.
- Bonadonna G., Veronesi U., Brambilla C. i wsp. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J. Natl. Cancer Inst.* 1990; 82: 1539–1545.
- Bonadonna G., Valagussa P., Brambilla C. i wsp. Primary chemotherapy in operable breast cancer: Eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 93–100.
- Fisher B., Gunduz N., Saffer F.A. Influence of the interval between

-
- en primary tumour removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Res.* 1983; 43: 1488–1492.
28. Kuerer H.M., Newman L.A., Smith T.L. i wsp. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 1999: 460–469.
 29. Citron M.L., Berry D.A., Cirrincione 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. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1431–1439.
 30. Therasse P., Mauriac L., Welnicka-Jaskiewicz M. i wsp. Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: An EORTC-NCIC-SAKK multicenter study. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 843–850.
 31. Burnell M.J., Levine M.N., Chapman J.A. i wsp. A phase III adjuvant trial of sequenced EC + filgrastim + epoetin-alpha followed by paclitaxel compared to sequenced AC followed by paclitaxel compared to CEF in women with node-positive or high-risk node-negative breast cancer (NCIC CTG MA.21). *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (18S): 550. ASCO Annual Meeting Proceedings.