

Artykuły przeglądowe • Review articles

Taksoidy w przedoperacyjnej chemioterapii raka piersi – rzeczywistość i wątpliwości

Maciej Krzakowski, Katarzyna Zajda

Rak piersi w stadium miejscowego zaawansowania stanowi 20-30% wszystkich nowych rozpoznań tego nowotworu. Stosowanie chemioterapii przedoperacyjnej jest coraz częstsze w ramach skojarzonego leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi lub granicznych wskazań do leczenia chirurgicznego. Rola taksoidów (paklitaksel i docetaksel) w leczeniu przedoperacyjnym była przedmiotem intensywnych badań w ciągu ostatniej dekady i obecnie zaczynają się pojawiać obiecujące wyniki tych badań. Wiele wstępnych obserwacji sugeruje, że dodanie obu taksoidów do programów opartych na antracyklinach prowadzi do uzyskania wyższego odsetka odpowiedzi w ocenie klinicznej i patomorfologicznej. Wyjaśnienia wymaga, czy zwiększenie odsetka odpowiedzi znajdzie odbicie w wydłużeniu przeżycia. Oczywista jest konieczność dalszych badań naukowych na temat stosowania przedoperacyjnego taksoidów. Obecny przegląd omawia badania na temat przedoperacyjnej chemioterapii z udziałem taksoidów oraz porusza szereg kontrowersyjnych zagadnień związanych z przedoperacyjnym stosowaniem tych leków.

Taxoids in preoperative chemotherapy for breast cancer – reality and doubts

Locally advanced breast cancer accounts for some 20-30% of cases of newly diagnosed breast cancers in Poland. The use of preoperative chemotherapy is becoming increasingly common in the multimodality treatment of locally advanced or borderline inoperable breast cancer. The role of taxoids (paclitaxel and docetaxel) in the preoperative setting has been actively investigated over the last 10 years, and promising results are beginning to emerge. Several preliminary results suggest that the addition of both taxoids to an anthracycline-based regimen results in higher clinical and pathologic response rates. Whether this will translate into increased long-term survival remains to be seen. Clearly, much scientific work remains to be done in the area of preoperative use of taxoids. The current review discusses studies on the effects of preoperative chemotherapy containing paclitaxel and docetaxel and addresses numerous controversial issues related to the use of taxoids in the preoperative setting.

Słowa kluczowe: miejscowo zaawansowany rak piersi, chemioterapia przedoperacyjna, taksoidy

Key words: locally advanced breast cancer, preoperative chemotherapy, taxoids

Wstęp

Struktura pierwotnego (określonego w chwili ustalenia rozpoznania) stopnia zaawansowania raka piersi w Polsce różni się od obserwowanej w krajach Europy Zachodniej i Stanach Zjednoczonych Ameryki. Różnice dotyczą przede wszystkim częstości rozpoznawania raka piersi w stadium zaawansowania miejscowego. Rak piersi o miejscowym zaawansowaniu jest obecnie stwierdzany w naszym kraju u około 20-30% chorych [1, 2]. W krajach wysoko rozwiniętych odsetek chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi jest znacznie niższy i wynosi zaledwie około 5-10% wszystkich chorych z rozpoznaniem raka piersi [3]. Z drugiej strony, w wielu regionach na świecie prawie połowa raków piersi jest rozpoznawana

w stadium zaawansowania miejscowego. Zjawisko to dotyczy krajów o bardzo niskim poziomie świadomości zdrowotnej społeczeństw i ograniczonej dostępności do metod diagnostycznych, zwłaszcza mammografii [3].

Kryteria zaawansowanego miejscowo raka piersi obejmują: guzy o średnicy powyżej 5 cm (cecha T3), guzy z naciekaniami skóry lub/i klatki piersiowej, niezależnie od ich wymiarów (cecha T4a, T4b, T4c), raki zapalne (cecha T4d) oraz masywne przerzuty do pachowych węzłów chłonnych (cecha N2). Tak więc, stadium miejscowego zaawansowania obejmuje raki inwazyjne o zaawansowaniu lokoregionalnym, które mogą być poddane pierwotnemu leczeniu chirurgicznemu (część chorych w stopniu IIIA) oraz raki, w których pierwotne leczenie chirurgiczne jest przeciwwskazane (część chorych w stopniu IIIA i wszystkie chore w stopniu IIIB) [2-4].

Leczenie chorych na raka piersi w stadium miejscowego zaawansowania i pierwotnej „nieoperacyjności” jest postępowaniem skojarzonym, przy czym od początku

lat 80. polega na zastosowaniu wstępnej chemioterapii (CTH) lub hormonoterapii (HTH), z następowym leczeniem lokoregionalnym (chirurgicznym lub napromienianiem w zależności od kategorii uzyskanej odpowiedzi). W ramach przedoperacyjnej CTH zalecane są programy wielolekowe z udziałem antracyklin. Po zastosowaniu CTH z antracyklinami możliwe jest uzyskanie odpowiedzi u około 80% leczonych, aczkolwiek odpowiedź całkowita występuje u mniej niż 10% chorych. Leczenie skojarzone pozwala uzyskać przeżycie 5-letnie u 20-50% chorych (duża różnica w zakresie wyników zależy niewątpliwie od znacznego zróżnicowania tej grupy chorych) [1, 2, 5].

Przedoperacyjna CTH (w zależności od stopnia zaawansowania – neoadiuwantowa w przypadku możliwości pierwotnego leczenia chirurgicznego lub indukcyjna – w przypadku przeciwwskazań do pierwotnego leczenia chirurgicznego) ma szereg uzasadnień. Po pierwsze, wczesne leczenie systemowe jest stosowane w nowotworze, w którym istnieje niewielkie ryzyko obecności klonów komórek chemoopornych. Po drugie, przedoperacyjna CTH stanowi bardzo dobry model indywidualnej oceny chemiowrażliwości i umożliwia ewentualną zmianę programu w przypadku uzyskania niezadowalającej odpowiedzi. Po trzecie, osiągnięcie regresji może pozwolić na przeprowadzenie leczenia oszczędzającego. Uzyskanie całkowitej odpowiedzi w ocenie klinicznej (cCR), a zwłaszcza potwierdzonej w badaniu patomorfologicznym (pCR), jest korzystnym czynnikiem rokowniczym [6].

Mimo niewątpliwiej poprawy wyników leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi, obserwowanej w ciągu ostatnich kilku dekad, wskaźnik przeżycia 5-letnich nadal nie przekracza 50% [2, 3]. Niewątpliwie leczenie w ramach codziennej praktyki klinicznej chorych w tzw. „wczesnych” stopniach klinicznego zaawansowania raka piersi jest precyzyjnie określone, w porównaniu do postępowania u chorych na raka miejscowo zaawansowanego. Uzasadnia to prowadzenie dalszych kontrolowanych badań klinicznych, których celem jest optymalizacja leczenia skojarzonego w miejscowo zaawansowanym raku piersi. Jednym z obiecujących kierunków badawczych jest włączenie taksoidów do przedoperacyjnej CTH. Oba taksoidy, docetaksel (DXL) i paklitaksel (PXL) należą do leków najbardziej aktywnych, zarówno w monoterapii, jak i w programach wielolekowych u chorych na uogólnionego raka piersi [7]. Wysoki potencjał cytoredukcyjny

taksoidów uzasadnia ich stosowanie w leczeniu przedoperacyjnym.

Obecny przegląd jest analizą przeprowadzonych dotychczas kontrolowanych badań klinicznych, w których taksoidy stosowano w ramach CTH przedoperacyjnej. Jednocześnie stanowi próbę oceny celowości przedoperacyjnego stosowania taksoidów w praktyce klinicznej, a także przedstawienia związanych z tym problemów. Analiza obejmuje wyniki zarówno licznych badań II fazy, jak i niewielu dostępnych w piśmiennictwie wyników randomizowanych badań. Większość badań, które stanowią podstawę analizy, przedstawiono jedynie w postaci doniesień zjazdowych. Dodatkowym ograniczeniem analizy jest fakt stosowania w wielu badaniach leczenia chorych zarówno w II, jak też III stopniu klinicznego zaawansowania. Poza tym, w odniesieniu do obu taksoidów (szczególnie PXL) w badaniach stosowano różne schematy podawania (dawki, czas wlewu, częstotliwość).

Badania II fazy

Docetaksel

W badaniach II fazy stosowano DXL zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z doksorubicyną (DOX) lub epirubicyną (EPI) [8-33]. Wskaźniki odpowiedzi obiektywnych, uzyskanych w tych badaniach, mieszczą się w szerokich granicach (54-100%), podobnie jak cCR (3-57%) i pCR (1,5-32%). Toksyczność związana z leczeniem w wymienionych badaniach mieściła się w możliwych do akceptacji granicach, aczkolwiek neutropenię w 3 lub 4 stopniu według klasyfikacji NCI-CTC obserwowano u 50-80% chorych, a u 15-30% występowały epizody gorączki neutropenicznej. Tylko w jednym z badań II fazy zostały przedstawione wskaźniki dotyczące przeżycia chorych [25]. W pozostałych doniesieniach przyjęto wskaźnik odpowiedzi i odsetek chorych poddanych leczeniu oszczędzającemu za kryteria oceny skuteczności leczenia przedoperacyjnego.

Spośród wymienionych doniesień, jedynie wyniki czterech badań [8, 9, 24, 25] przedstawiono w postaci pełnych publikacji w specjalistycznych czasopismach (Tab. I). Grandishar i wsp. [8] stosowali DXL w monoterapii (100 mg/m² co 3 tygodnie) w grupie 33 chorych w III stopniu zaawansowania, uzyskując cCR u 6 chorych

Tabela I. Wyniki badań II fazy z zastosowaniem DXL w ramach leczenia przedoperacyjnego (prace opublikowane w całości)

Table I. The results of phase II studies of docetaxel-containing preoperative chemotherapy (presented in papers)

Autor	Liczba chorych	TNM	Program CTH	cCR (%)	cORR (%)	pCR (%)
Grandishar [8]	33	III	DXL 100 mg/m ²	18	85	3
von Minckwitz [9]	42	II/III	DXL 75 mg/m ² + DOX 50 mg/m ²	33	93	5
De Matties [24]	30	III	DXL 80 mg/m ² + EPI 75 mg/m ²	20	77	13
Ganem [25]	48	II/III	DXL 75 mg/m ² + DOX 50 mg/m ²	23	85	13

Wyjaśnienia skrótów: TNM – stopień klinicznego zaawansowania; cORR – udokumentowane klinicznie obiektywne odpowiedzi ogółem (pozostałe skróty – w tekście)

(18%) oraz pCR u 1 chorej. W drugim z cytowanych badań, von Minckwitz i wsp. [9] podawali 4 kursy DXL w dawce 75 mg/m² oraz DOX w dawce 50 mg/m² co 2 lub 3 tygodnie (odpowiednio, 24 i 18 chorych) i osiągnęli cCR u 33% chorych, a pCR u 5% chorych. De Matteis i wsp. [24] ocenili u 30 chorych program złożony z EPI i DXL, uzyskując obiektywną odpowiedź u 23 (77%) chorych, a w tym, cCR u 6 chorych (20%). Po leczeniu chirurgicznym stwierdzono u 4 chorych pCR. Ganem i wsp. [25] zastosowali DOX i DXL u 48 chorych, osiągając cCR u 23% chorych (wskaźnik obiektywnych odpowiedzi ogółem wyniósł 85%). W następstwie oceny patologicznej pCR stwierdzono u 6 (13%) z 46 poddanych leczeniu chirurgicznemu chorych.

Paklitaksel

Wyniki badań II fazy z PXL w ramach CTH przedoperacyjnej wskazują na możliwość osiągnięcia obiektywnych odpowiedzi u 71-84% chorych (cCR – 17-40% i pCR – 5-52%) [26-33]. Są to wyniki zbliżone do cytowanych wcześniej w odniesieniu do DXL. Zwraca uwagę niższy odsetek chorych, u których, w następstwie leczenia z udziałem PXL, występowała głęboka neutropenia i jej powikłania infekcyjne. Zastrzeżenia z zakresu metodyki tych badań są podobne do badań z DXL. Poza wymienionymi wcześniej, zwraca uwagę fakt stosowania różnych schematów podawania PXL. Kryteriami oceny wartości leczenia był wskaźnik odpowiedzi i odsetek chorych leczonych oszczędzająco, nie przedstawiono wartości wskaźników przeżycia chorych. Większość badań przedstawiono wyłącznie w postaci doniesień zjazdowych, natomiast 3 badania (Tabela II) zostały opublikowane w całości [31-33].

Gogas i wsp. [31] stosowali PXL (175 mg/m² w 3-godzinym wlewie) w połączeniu z DOX w postaci liposomalnej (35 mg/m²) co 3 tygodnie w grupie 35 chorych w stopniu III. Autorzy badania uzyskali cCR u 17% chorych i pCR u 9% chorych. Leczenie było dość dobrze tolerowane (neutropenia w 3 stopniu wystąpiła u 3% chorych). Burstein i wsp. [32] stosowali przedoperacyjnie PXL (175 mg/m²) i trastuzumab podawany w typowym schemacie u 40 chorych z ekspresją receptora HER2. W ocenianej grupie osiągnięto cCR u 30% chorych, a pCR u 18% chorych. Nie obserwowano znaczącej toksyczności (w tym, objawów kardiotoxyczności). Anelli i wsp. [33] stosowali PXL (175 mg/m²) i DOX 60 mg/m²

u 73 chorych, przy czym zasadniczym celem badania była ocena predykcyjnego znaczenia ekspresji genu *P53*. Uzyskano cCR u 34% chorych, a pCR u 15% chorych.

Pośrednie porównanie obu taksoidów na podstawie analizy wyników badań II fazy wskazuje na ich znaczącą aktywność w ramach leczenia przedoperacyjnego, która przejawia się wysokimi wskaźnikami cCR. Ogólnie, nieznacznie lepsze wskaźniki odpowiedzi po zastosowaniu DXL mieściły się w szerszym zakresie wyników w porównaniu do PXL, co mogło być następstwem częstszego stosowania DXL u chorych we wcześniejszych stopniach zaawansowania. Zwraca również uwagę bardzo szeroki zakres wyników w odniesieniu do pCR, przy czym ogólnie ta kategoria odpowiedzi występowała częściej niż było to obserwowane we wcześniejszych badaniach z antracyklinami.

Badania II fazy z losowym doborem chorych i badania III fazy

W Tabeli III przedstawiono zestawienie wyników randomizowanych badań II i III fazy [34-45], których celem była ocena wartości obu taksoidów w przedoperacyjnej CTH raka piersi. Zaledwie 3 spośród nich zostały opublikowane w całości (2 badania – DXL i 1 badanie – PXL) [34, 37, 39]. Wyniki pozostałych badań ukazały się jedynie w postaci doniesień zjazdowych. Jedynie 2 [34, 39] badania spośród opublikowanych w pełnej wersji zawierały wyniki odnoszące się do wskaźników przeżycia po zastosowaniu leczenia skojarzonego (w przypadku pozostałych badań dostępne są jedynie wskaźniki odpowiedzi), co w znacznym stopniu ogranicza możliwość ostatecznej analizy.

Wymienione wyżej badania z losowym doborem chorych można podzielić na 3 grupy: oceniające wartość CTH przedoperacyjnej z udziałem taksoidów, w porównaniu do CTH programami bez tych leków, zmierzające do określenia optymalnej sekwencji stosowania taksoidów w ramach CTH przedoperacyjnej oraz oceniające najskuteczniejszy i najbezpieczniejszy schemat podawania taksoidów w tym wskazaniu.

Do pierwszej grupy badań zaliczyć można badanie III fazy Buzdara i wsp. [39] oraz wielośrodkowe badanie europejskie, będące *de facto* randomizowanym badaniem II fazy [40]. W ramach pierwszego z wymienionych [39] 174 chore na raka piersi w stadium „operacyjnym” (T1-3N0-1) otrzymało 4 kursy PXL (250 mg/m² w 24-go-

Tabela II. Wyniki badań II fazy z zastosowaniem PXL w ramach leczenia przedoperacyjnego (prace opublikowane w całości)

Table II. The results of phase II studies of paclitaxel-containing preoperative chemotherapy (presented in papers)

Autor	Liczba chorych	TNM	Program CTH	cCR (%)	cORR (%)	pCR (%)
Gogas [31]	35	II/III	PXL 175 mg/m ² + lipo-DOX 35 mg/m ²	17	71	8
Burstein [32]	40	II/III	PXL 175 mg/m ² + trastuzumab 4 → 2 mg/kg	18	64	18
Anelli [33]	73	III	PXL 175 mg/m ² + DOX 60 mg/m ²	34	84	15

Wyjaśnienia skrótów: TNM – stopień klinicznego zaawansowania; cORR – udokumentowane klinicznie obiektywne odpowiedzi ogółem (pozostałe skróty – w tekście)

Tabela III. Wyniki randomizowanych badań II fazy i badań III fazy z zastosowaniem DXL i PXL w ramach leczenia przedoperacyjnego (prace opublikowane w całości oraz w streszczeniach zjazdowych)

Table III. The results of randomised phase II studies and phase III studies of docetaxel- and paclitaxel-containing preoperative chemotherapy (presented in papers and in abstract form)

Autor	Liczba chorych	TNM	Program CTH	cCR (%)	cORR (%)	pCR (%)	Przeżycie
Smith [34] Hutcheon [43]	162	II/III	CVAP + DXL 100 mg/m ² vs CVAP	56 vs 33	94 ^s vs 66	34 ^s vs 16	93% ^s vs 78% (mediana obserwacji 65 miesięcy)
Vinholes [35]	407	III	DXL 75 mg/m ² + DOX 50 mg/m ² vs FAC	12 vs 6	72 ^s vs 63	16 vs 11	/-
Luporsi [36]	90	II/III	DXL 75 mg/m ² + EPI 100 mg/m ² vs FEC	/-	84 vs 72	24 vs 24	/-
Bear [37]	2411	II	AC + DXL 100 mg/m ² vs AC	64 ^s vs 40	91 ^s vs 86	26 ^s vs 14	/-
Evans [38]	365	II/III	DXL 75 mg/m ² + DOX 50 mg/m ² vs AC	/-	88 vs 78	8 vs 12	63 miesiące vs 64 miesiące (mediana przeżycia)
Buzdar [39]	174	II	PXL 250 mg/m ² vs FAC	27 vs 24	80 vs 79	8 vs 16	/-
Pouillart [40]	247	II	PXL 200 mg/m ² + DOX 60 mg/m ² vs AC	14 vs 9	83 vs 66	83 ^s vs 66	/-
Green [41]	236	II/III	PXL co 7 dni x 12 vs PXL co 21 dni x 4	/-	/-	29 vs 14	/-
Untch [42]	475	III	EPI → PXL 250 mg/m ² vs EPI + PXL 175 mg/m ²	/-	/-	18 ^s vs 10	/-
Fumoleau [44]	191	II	PXL + DOX – 6 kursów vs 4 kursy	32 vs 20	86 vs 82	17 ^s vs 5	/-

Wyjaśnienia skrótów: TNM – stopień klinicznego zaawansowania; ^s – różnica znamienna statystycznie; /- – brak danych; cORR – udokumentowane klinicznie obiektywne odpowiedzi ogółem (pozostałe skróty – w tekście)

dzinnym wlewie) lub 4 kursy fluorouracylu (FU), DOX i CTX (program FAC). Uzyskano nieznacznie wyższy odsetek cCR w grupie chorych otrzymujących PXL (odpowiednio, 27% i 24%), natomiast wskaźnik pCR był wyższy w grupie chorych poddanych CTH według programu FAC (16%) niż u chorych leczonych PXL (8%).

Europejskie badanie II fazy z losowym doбором chorych [40] zakładało porównanie programu złożonego z PXL (200 mg/m² we wlewie 3-godzinny) w skojarzeniu z DOX oraz programu AC złożonego z CTX i DOX. Leczono 247 chorych w stopniu zaawansowania T2-3N0-1, przy czym do leczenia PXL zakwalifikowano 180 chorych (pozostałych 67 chorych otrzymało CTH według programu AC). Różnica w liczebności grup jest związana z wynikiem analizy etapowej, która wykazała lepsze wyniki w grupie chorych otrzymujących DOX i PXL i była przyczyną wstrzymania rekrutacji do grupy leczonych według programu AC. Ogółem odpowiedzi stwierdzono u 83% chorych leczonych DOX i PXL oraz 66% otrzymujących CTH według programu AC. Wskaźniki cCR i pCR wynosiły odpowiednio, 14% i 9% oraz 16% i 10%. Wszystkie różnice na korzyść PXL były znamienne statystycznie. Na tej podstawie autorzy uznali program z PXL za referencyjny w dalszych badaniach grupy.

Z kolei, w badaniu brytyjskiej grupy (Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group; ACCOG) przedstawionym w postaci doniesienia zjazdowego [38], stosowano w grupie chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi (guzy o średnicy większej niż 3 cm oraz guzy z naciekaniami skóry lub ściany klatki piersiowej niezależnie od wielkości, a także raki w postaci „zapalnej”) DOX i DXL lub DOX i CTX. Różnica w zakresie odpowiedzi potwierdzonych klinicznie ogółem na korzyść programu z DXL nie była znamienna statystycznie (odpowiednio, 88% i 78%), natomiast wskaźnik pCR był korzystniejszy

w przypadku chorych leczonych bez udziału DXL (12% i 8%). W grupie chorych leczonych DOX i DXL stwierdzono również lepsze wskaźniki przeżycia (mediana czasu wolnego od nawrotu – 55 i 63 miesiące, mediana przeżycia – 63 i 64 miesiące). Zastrzeżenie odnośnie metodyki tego badania jest związane ze stosowaniem niższej dawki DOX w ramieniu z DXL (50 mg/m²), w porównaniu do dawki tego leku użytej w ramieniu kontrolnym (60 mg/m²).

Badanie National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP B-27), które jest największym z randomizowanych badań na temat roli taksoidów w leczeniu przedoperacyjnym [37], dotyczyło dwóch zagadnień – po pierwsze, roli taksoidów w leczeniu przedoperacyjnym i po drugie, optymalnej sekwencji ich podawania w skojarzeniu z programem zawierającym antracykliny. Wyniki tego badania są nadal szeroko dyskutowane, a wątpliwości dotyczą różnicy w długości prowadzonego leczenia w obserwowanych grupach oraz związane są z faktem leczenia wyłącznie chorych w stadium „operacyjnym”. Badanie przeprowadzono w grupie 2411 chorych na raka piersi w stopniu zaawansowania T1-3N0-1 (średnia wartość średnicy guza – 4,5 cm, klinicznie stwierdzone zajęcie pachowych węzłów chłonnych – 30% chorych). Na podstawie losowego doboru stosowano następujące schematy leczenia: 4 kursy CTH według programu AC (DOX i CTX) przed leczeniem chirurgicznym (744 chore), 4 kursy według programu AC i 4 kursy DXL przed leczeniem chirurgicznym (718 chorych) lub 4 kursy według programu AC przed leczeniem chirurgicznym i następnie 4 pooperacyjne kursy DXL (748 chorych). Wszystkie chore otrzymywały poza tym tamoksyfen przez 5 lat. Celem głównym badania było potwierdzenie hipotezy, że dodanie DXL prowadzi do wydłużenia przeżycia wolnego od nawrotu i przeżycia całkowitego (dane na ten temat

nie zostały dotychczas opublikowane) oraz przyczynia się do zwiększenia odsetka cCR i pCR (dane zostały przedstawione jedynie w postaci doniesienia zjazdowego). Analiza porównawcza chorych, które przed leczeniem chirurgicznym otrzymały DXL i chorych leczonych bez udziału tego leku lub otrzymujących DXL po operacji wykazała znamienne statystycznie zwiększenie odsetka cCR (odpowiednio, 40% i 64%) oraz pCR (odpowiednio, 26% i 14%) w grupie leczonych DXL przed operacją. Na wynik badania niewątpliwie może rzutować fakt stosowania dłuższego leczenia w grupie otrzymujących DXL przedoperacyjnie (różnica – 9 tygodni). Nie tylko dodanie DXL, ale być może również wydłużenie czasu leczenia, mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki.

Celem badania grupy brytyjskiej (tzw. Aberdeen trial) [34] była ocena korzyści, wynikających z dodania DXL do przedoperacyjnej CTH, złożonej z cyklofosfamidu (CTX), winkrystyny (VCR), DOX i prednizonu (program CVAP) oraz określenie wartości sekwencyjnego stosowania DXL po wcześniejszym programie, nie zawierającym taksonidu. W badaniu uczestniczyło 167 chorych, u których stwierdzono guz piersi o średnicy większej niż 4 cm lub naciekanie skóry bądź ściany klatki piersiowej (T2-T4). Chore te początkowo otrzymały 4 kursy CTH według programu CVAP i zostały poddane ocenie odpowiedzi. U 102 chorych stwierdzono obiektywną odpowiedź i chore te kontynuowały leczenie – w wyniku randomizacji stosowano DXL (4 kursy; dawka 100 mg/m²) lub program CVAP (4 kursy). Chore bez cech obiektywnej odpowiedzi po wstępnym leczeniu (4 kursy CVAP) otrzymały natomiast 4 kursy DXL. W grupie 102 chorych z odpowiedzią po wstępnym leczeniu stwierdzono wyraźny wzrost wskaźnika pCR w wyniku następnego podania DXL w porównaniu do chorych, które kontynuowały leczenie według programu CVAP (odpowiednio, 34% i 16%). Znalazło to odbicie w znamienym statystycznie wzroście wskaźnika przeżycia 3-letniego (odpowiednio, 97% i 84%; p=0,04). Dodatkowo stwierdzono, że 20% chorych bez odpowiedzi po wstępnym leczeniu osiągnęło odpowiedź obiektywną w następstwie podania DXL. Wyniki badania potwierdzają korzyści płynące z zastosowania taksonidu w leczeniu przedoperacyjnym oraz wskazują na wartość sekwencyjnego stosowania różnych leków o potwierdzonej aktywności w tym wskazaniu. Wcześniej cytowane zastrzeżenia w odniesieniu do badania NSABP B-27 (różny czas leczenia w porównywanych grupach) nie dotyczą badania Aberdeen. Niestety wyniki są oparte na ocenie stosunkowo niewielkiej grupy chorych, a jego odległe wyniki zostały przedstawione jedynie w ramach doniesienia zjazdowego [43]. Przy medianie obserwacji wynoszącej 65 miesięcy, stwierdzono znamienne lepszy wskaźnik przeżycia w grupie chorych leczonych DXL po randomizacji, w porównaniu do chorych, które otrzymały chemioterapię według programu CVAP (odpowiednio, 93% i 78%). W grupie 50 chorych leczonych DXL w okresie 65-miesięcznej obserwacji zmarło 4 chorych, a w grupie 47 chorych otrzymujących chemioterapię według programu CVAP zmarło 12 chorych.

Zagadnienie optymalnej sekwencji antracyklin i taksonidów w leczeniu przedoperacyjnym było przedmiotem badania AGO, prowadzonego przez grupę niemiecką [42]. Chore na miejscowo zaawansowanego lub „zapalnego” raka piersi na drodze randomizacji otrzymywały sekwencyjnie 3 kursy EPI i następnie 3 kursy PXL w rytmie 2-tygodniowym ze wspomaganiami hematopoetycznymi czynnikami wzrostu lub oba leki jednocześnie co 3 tygodnie. Wstępne dane oparte na obserwacji 475 chorych wykazały znamienne lepsze wyniki w grupie leczonych sekwencyjnie (odpowiednio, pCR – 18% i 10% oraz zwiększenie możliwości przeprowadzenia chirurgicznego leczenia oszczędzającego – 66% i 55%).

Kontynuacją wymienionego wcześniej badania MD Anderson [39] było doświadczenie tej samej grupy, którego celem była ocena różnych schematów podawania PXL w leczeniu przedoperacyjnym [41]. Na drodze randomizacji chore otrzymywały PXL co 7 dni lub co 21 dni przez 12 tygodni, a następnie 4 kursy CTH według programu FAC w obu grupach. W grupie otrzymujących PXL co 3 tygodnie stosowano dawkę 225 mg/m², natomiast dawka w grupie lezonej co 7 dni była zależna od stanu pachowych węzłów chłonnych (chore bez przerzutów otrzymywały PXL w dawce 80 mg/m², a chore ze stwierdzonymi klinicznie przerzutami otrzymywały dawkę 150 mg/m²). Wstępna analiza przeprowadzona u 127 chorych wykazała znamienne wyższy odsetek pCR wśród chorych, które PXL otrzymywały co 7 dni (odpowiednio, 29% i 14%).

Fumoleau i wsp. przedstawili wyniki badania ETNA [44], którego zasadniczym celem było porównanie długości chemioterapii przedoperacyjnej. Chore z cechą T2-3, N0-1 otrzymywały 4 lub 6 kursów według programu złożonego z PXL i DOX. Wskaźniki cCR oraz pCR były bardziej korzystne w grupie chorych, które otrzymały dłuższe leczenie (odpowiednio, 32% i 20% oraz 17% i 5%).

Problem optymalnej sekwencji uzupełniającej chemioterapii z udziałem taksonidów podjęto w badaniu ECTO (European Cooperative Trial) [45]. Chore w stadium pierwotnej „operacyjności” były leczone według jednego z następujących schematów: 4 kursy DOX i 4 kursy chemioterapii według programu CMF po leczeniu chirurgicznym, 4 kursy DOX i PXL i 4 kursy chemioterapii według programu CMF po leczeniu chirurgicznym oraz 4 kursy DOX i PXL i 4 kursy chemioterapii według programu CMF przed leczeniem chirurgicznym. W ramieniu z leczeniem przedoperacyjnym uzyskano cCR u 52% chorych, a pCR u 23% chorych.

Omówienie

Ostatnie lata przyniosły niewątpliwie postęp w zakresie leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi. Postęp jest w dużym stopniu związany z wprowadzeniem CTH do leczenia skojarzonego chorych w tym stopniu klinicznego zaawansowania nowotworu. Leczenie przedoperacyjne stanowi bardzo dobry model oceny nowych leków u chorych, które nigdy wcześniej nie otrzymały CTH. Możliwa jest obiektywna ocena odpowiedzi

i jej weryfikacja w badaniu patomorfologicznym. Ze względu na pierwotny charakter leczenia można prowadzić badania nad czynnikami predykcyjnymi odpowiedzi – dotyczy to zarówno czynników klinicznych, jak też molekularnych.

Badania ostatniej dekady nad miejscem taksoidów w przedoperacyjnej CTH dały obiecujące wyniki. Oba leki (szczególnie DXL) wykazały znaczny efekt cytoredukcyjny w ramach wstępnej CTH, co udokumentowano wysokimi wskaźnikami cCR i pCR. Potwierdzona została zależność między wysokim wskaźnikiem odpowiedzi i możliwością przeprowadzenia oszczędzającego leczenia u większej liczby chorych. Wydaje się jednak, że wiele aspektów stosowania taksoidów w ramach przedoperacyjnej CTH wymaga dalszych badań. Wynika to z mnogości zastrzeżeń odnośnie metodyki prowadzenia dotychczasowych badań (niewielkie liczbowo i niejednolite pod względem stopnia zaawansowania grupy chorych w większości badań, różnorodne schematy CTH, wątpliwa wiarygodność oceny pCR, brak danych na temat przeżycia, publikacje wyników najczęściej w postaci streszczeń zjazdowych).

Przykładem zagadnień wymagających wyjaśnienia w ramach prospektywnych badań z losowym doбором chorych jest kwestia leczenia oszczędzającego po wcześniejszej CTH z zastosowaniem taksoidów. Przedmiotem dotychczasowych badań nie było porównywanie częstości występowania miejscowych nawrotów u chorych poddanych leczeniu oszczędzającemu po przedoperacyjnej CTH bez lub z udziałem taksoidów. W części z wcześniejszych badań z zastosowaniem CTH zawierającej antracykliny bez taksoidów obserwowano częstsze nawroty miejscowe u chorych poddawanych leczeniu oszczędzającemu, w porównaniu do chorych poddawanych amputacji po wstępnej CTH [46-48]. Niewątpliwie kwalifikacja do leczenia oszczędzającego po wstępnej CTH zawierającej taksoidy powinna uwzględniać znane kryteria możliwości przeprowadzenia pierwotnego leczenia oszczędzającego, do których oprócz wielkości guza pierwotnego zaliczane są inne czynniki (np. mikrozwapnienia, wieloogniskowość) [5]. Przykładowo, mimo możliwości uzyskania odpowiedzi u około 80% chorych poddawanych CTH z udziałem taksoidów, mikrozwapnienia jedynie sporadycznie ulegają regresji. Stanowi to element szerszego zagadnienia, jakim jest obiektywne obrazowanie odpowiedzi w przypadku leczenia przedoperacyjnego. Obecne metody diagnostyczne nie umożliwiają precyzyjnego określenia przed planowanym leczeniem chirurgicznym podgrupy chorych z pCR po wstępnej CTH. Nadzieje na możliwość dokładniejszej diagnostyki związane są z zastosowaniem badania magnetycznym rezonansem oraz z wykorzystaniem pozytonowej tomografii emisyjnej.

Otwarte jest pytanie na temat wpływu CTH z udziałem taksoidów na wyniki odległe tzn. czas przeżycia wolnego od nawrotu i całkowite przeżycie chorych. W przypadku obu taksoidów dostępne są wstępne dane, które przemawiają za możliwością uzyskiwania większych korzyści w przypadku ich sekwencyjnego stosowania w stosunku do konwencjonalnych programów CTH. Dowodem

na to są wyniki badania szkockiego (Aberdeen trial) [34], w którym przedstawiono analizę wskaźników czasu wolnego od nawrotu nowotworu i przeżycia 5-letniego. Wyniki jednego badania nie stanowią w żadnym stopniu dowodu, który wskazywać może na zasadniczą wyższość CTH z udziałem taksoidów.

Nadal bez odpowiedzi pozostaje pytanie o optymalny schemat przedoperacyjnej CTH z udziałem zarówno PXL, jak i DXL. Brak jest również danych określających czas trwania leczenia przedoperacyjnego z udziałem taksoidów, aczkolwiek część obserwacji przemawia za zwiększeniem liczby kursów, w porównaniu do arbitralnie przyjętej liczby 2-4 kursów dla CTH stosowanej przed wprowadzeniem tych leków. Problem ten może mieć szczególne znaczenie w odniesieniu do chorych kwalifikowanych do leczenia oszczędzającego. Interesujące wydają się badania nad optymalnym schematem podawania PXL, których przykładem są wyniki badania z MD Anderson z zastosowaniem schematu 7-dniowego [41]. Koncepcja ta jest uzasadniona właściwościami PXL, który jest lekiem o efekcie zależnym od schematu podawania (większe niszczenie komórek nowotworu podczas wydłużenia czasu ich ekspozycji na lek). Niewątpliwą wartością PXL podawanego w rytmie 7-dniowym obniża bardziej uciążliwy dla chorych i generujący wyższe koszty schemat leczenia, w porównaniu do tradycyjnego podawania leku co 3 tygodnie.

Interpretację wyników i ostateczne określenie miejsca taksoidów w leczeniu przedoperacyjnym miejscowo zaawansowanego raka piersi utrudnia dodatkowo niejednolity sposób oceny patologicznej odpowiedzi. Część badań definiowała pCR wyłącznie na podstawie nieobecności utkania raka inwazyjnego w guzie pierwotnym. W innych badaniach kryterium stanowiła nieobecność utkania zarówno raka inwazyjnego, jak i przedinwazyjnego. Poza tym, nie we wszystkich opracowaniach podawano informacje na temat obecności utkania raka inwazyjnego w pachowych węzłach chłonnych (obecność przetrwałych po chemioterapii komórek raka w pachowych węzłach chłonnych jest uznawana za negatywny czynnik rokowniczy).

Przedstawione dane na temat skuteczności chemioterapii przedoperacyjnej z udziałem taksoidów należy zestawiać z tolerancją takiego leczenia. Ogólnie toksyczność programów zawierających taksoidy jest nieco większa niż w przypadku konwencjonalnych programów. Najważniejszy problem stanowi mielotoksyczność, co obserwowano w szczególności w przypadku programów zawierających docetaksel.

Wszystkie powyższe fakty przemawiają za prowadzeniem dalszych badań na temat optymalizacji stosowania taksoidów w leczeniu przedoperacyjnym przed ich powszechnym włączeniem do rutynowego postępowania. Powinny to być badania precyzyjnie zaplanowane. Oznacza to nie tylko potrzebę objęcia oceną odpowiednio licznych grup chorych w celu wiarygodnej dokumentacji niewielkich różnic. Badania muszą dotyczyć możliwie jednolitych grup chorych, ponieważ wadą większości z dotychczasowych doświadczeń było ich prowadzenie za-

równy w populacji chorych na raka piersi w stadium pierwotnej „operacyjności”, jak też w stadium „nieoperacyjnym”. Należy dążyć do skupienia badań w ośrodkach, które dysponują możliwością rzeczywistego leczenia wielodyscyplinarnego chorych na raka piersi. Leczenie chorych na ten nowotwór w stadium zaawansowania miejscowego stanowi szczególnie przykłąd sytuacji, która wymaga ścisłej współpracy doświadczonych specjalistów z zakresu rentgenodiagnostyki, patologii, chirurgii onkologicznej, onkologii klinicznej i radioterapii. Badania bezwzględnie powinny obejmować ocenę wyników odległych (wskaźniki przeżycia wolnego od nawrotu i przeżycia całkowitego). Wykazanie znamienych korzyści w zakresie wskaźników odpowiedzi nie stanowi wystarczającego dowodu naukowego, chociaż w badaniach nad leczeniem przedoperacyjnym wskaźnik pCR jest uznawany za surogat w ocenie wyników odległych.

W ramach badań należy tworzyć tzw. banki tkanek dla dalszych opracowań molekularnych.

Chore na raka piersi w stadium miejscowego zaawansowania stanowią bardzo zróżnicowaną grupę pod względem charakterystyki poszczególnych cech wyznaczających zaawansowanie, co ma swoje przełożenie na rokowanie tych chorych. Przykładowo, rokowanie chorych w stopniu T3N1 i chorych w stopniu T4N2 jest zasadniczo różne. Próbuąc przenieść doświadczenia wcześniejsze (badania skuteczności CTH bez taksoidów) można podejrzewać, że odmiennie korzyści mogą dotyczyć chorych z cechą T4, w porównaniu do chorych z cechą T3. Korzyści terapeutyczne mogą poza tym różnić się u chorych w zależności od stopnia ekspresji receptorów hormonalnych. Wreszcie, odrębną sytuację kliniczną stanowi tzw. rak „zapalny”, który również jest zaliczany do miejscowo zaawansowanego raka piersi. Wpływ chemioterapii z udziałem taksoidów może być odmienny w porównaniu do innych raków miejscowo zaawansowanych.

Wydaje się, że badania na temat CTH przedoperacyjnej, szczególnie z zastosowaniem taksoidów (leków wartościowych medycznie, ale i kosztownych), powinny zmierzać do zdefiniowania podgrup chorych ze szczególnie wysokim prawdopodobieństwem uzyskania korzyści z takiego postępowania. Na podstawie wielu przesłanek można zakładać odmienną skuteczność taksoidów w poszczególnych grupach chorych. Dotyczy to przede wszystkim znaczenia predykcyjnego czynników molekularnych. Żadne z dotychczas opublikowanych badań nie uwzględniło predykcyjnej roli czynników molekularnych wśród planowanych celów badawczych. W odniesieniu do czynników o charakterze molekularnym istnieją dane na temat predykcyjnego znaczenia stopnia ekspresji białka p53 w przypadku stosowania taksoidów. Anelli i wsp. [33] stwierdzili, że chore z brakiem ekspresji białka p53 miały znamienne wyższe prawdopodobieństwo uzyskania cCR w przypadku stosowania CTH z udziałem PXL i DOX. Mutacja genu *P53* może mieć negatywne znaczenie rokownicze u chorych na raka piersi w stadium zaawansowania miejscowego, co wykazali Bonnefoi i wsp. na podstawie analizy 448 chorych [49]. Obecnie Grupa Raka Piersi EORTC prowadzi randomizowane badanie, które ma

określić predykcyjne znaczenie mutacji genu *P53* w chemioterapii przedoperacyjnej raka piersi. Wartościowe mogą być również badania na temat predykcyjnej roli ekspresji białka HER2, na co wskazują wcześniejsze obserwacje na temat zależności między nadekspresją białka HER2 i większym prawdopodobieństwem odpowiedzi na CTH zawierającą antracykliny. Ostatnio przedstawione zostały dane, które wskazują na większą aktywność CTH przedoperacyjnej u chorych z niskim poziomem ekspresji *bcl-2* (negatywny regulator apoptozy) [50].

Wnioski

Wprowadzenie nowych technologii medycznych do praktyki klinicznej powinno być poprzedzone prawidłowo przeprowadzonymi badaniami III fazy, których wyniki stanowią definitywny dowód naukowy. W przypadku badań na temat taksoidów stosowanych w CTH przedoperacyjnej chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi nadal istnieje wiele obszarów kontrowersji. Wiąże się to z licznymi wątpliwościami dotyczącymi metodyki dotychczas opublikowanych badań lub, co odnosi się do części badań, faktu ich nieukończenia. Obiektywnej ocenie należy poddać dotychczasowy poziom dowodów i dążyć do naukowego potwierdzenia wskazań dla potencjalnie wartościowych leków, jakimi są oba taksoidy, w ramach leczenia przedoperacyjnego.

Doc. dr hab. med. Maciej Krzakowski

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. W. K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: maciekk@coi.waw.pl

Piśmiennictwo

- Kunkler I, Jassem J. Miejscowo zaawansowany rak sutka. W: Jassem J (red.). *Rak sutka. Podręcznik dla studentów i lekarzy*. Warszawa: Springer PWN; 1998, 305-20.
- Pieńkowski T. Rak piersi. W: Krzakowski M (red.). *Onkologia kliniczna* (wyd. 1). Warszawa: Borgis – Wydawnictwo Medyczne; 2001 (t. II), 87-139.
- Winer EP, Morrow M, Osborne CK, Harris JR. Malignant tumors of the breast. W: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (red.). *Cancer – Principles & Practice of Oncology* (wyd. 6). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001, 1651-1717.
- Fleming ID, Cooper JS, Henson DE i wsp (red.). *AJCC Cancer Staging Manual* (wyd. 50). Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
- Jassem J, Krzakowski M, Olszewski W i wsp. Rak piersi. Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne Polskiej Unii Onkologii. *Nowotwory J Oncol* 2003; 53: 300-24.
- Goble S, Bear HD. Emerging role of taxanes in adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Surg Clin N Am* 2003; 83: 943-71.
- Miller KD, Sledge GW. Taxanes in the treatment of breast cancer: a prodigy comes of age. *Cancer Invest* 1999; 17: 121-36.
- Grandishar WJ. Docetaxel as neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III breast cancer. Phase II study: preliminary results. *Oncology* 1997; 11 (supl. 8): 15-8.
- von Minckwitz G, Costa SD, Eiermann W i wsp. Maximized reduction of primary breast tumor size using preoperative chemotherapy with doxorubicin and docetaxel. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1999-2005.
- Amat S, Body G, Bounoux P i wsp. Induction chemotherapy in operable breast cancer: high pathological response rate induced by docetaxel. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 79a.

11. Lara F, De la Garza J, Ramirez T i wsp. High pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin and docetaxel in locally advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 126a.
12. Miller KD, McCasKil-Stevens W, Sisk J i wsp. Combination versus sequential doxorubicin and docetaxel as primary chemotherapy for breast cancer: a randomized pilot trial of the Hoosier Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3033-7.
13. Limentani SA, Erban JK, Sprague KA. Phase II study of doxorubicin and docetaxel as neoadjuvant therapy for women with stage IIB and III breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 131a.
14. Valero V, Esteve FJ, Rosales MF i wsp. Phase II trial of primary chemotherapy with docetaxel and doxorubicin in locally advanced breast cancer: clinical and pathological results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 132a.
15. Marwane B, Christophe G, Djilani D i wsp. Reduction of tumor size using neoadjuvant chemotherapy with docetaxel (TXT) and epirubicin (EPI) in primary operable breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 17b.
16. Malhora V, Dorr VJ, Lyss AP i wsp. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy (CT) with doxorubicin and docetaxel (DD) with surgery and radiation in locally advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 6b.
17. Ardavanis A, Pateras C, Pissakas I i wsp. Sequential epirubicin (E) and docetaxel (D) followed by surgery and postoperative chemoradiotherapy for locally advanced breast cancer (LABC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 8b.
18. Borrega P, Milla A, Morales S i wsp. A phase II study of high-dose epirubicin plus docetaxel in locally advanced breast cancer (BC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 33b.
19. Link JS, Forsthoef C, Ibarra L i wsp. A pilot trial of neoadjuvant "dose dense" chemotherapy using sequential adriamycin, taxotere and cytoxan (ATAC) with growth factor support in young women with high-risk breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 25b.
20. Hurley J, Franco P, Velez P i wsp. Primary therapy with gerceptin, taxotere and cisplatin in locally advanced and inflammatory breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 31b.
21. Bine J, Vinholes J, Del Giglio A i wsp. Induction chemotherapy with weekly docetaxel (taxotere) in unfavourable locally advanced breast cancer (LABC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 33b.
22. Estevez LG, Guevas J, Anton A i wsp. Weekly docetaxel (D) in stage II and III breast cancer patients: an effective regimen as primary chemotherapy (PC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 37b.
23. Alkhatib F, Grohn P, Trad D i wsp. Docetaxel and epirubicin as neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 64b.
24. de Matteis A, Nuzzo F, D'Aiuto G i wsp. Docetaxel plus epidoxorubicin as neoadjuvant treatment in patients with large operable or locally advanced carcinoma of the breast. *Cancer* 2002; 94: 895-901.
25. Ganem G, Tubiana-Hulin M, Fumoleau P i wsp. Phase II trial combining docetaxel and doxorubicin as neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 1623-8.
26. Moliterni A, Tarenzi E, Capri G i wsp. Pilot study of primary chemotherapy with doxorubicin plus paclitaxel in women with locally advanced or operable breast cancer. *Semin Oncol* 1997; 24 (supl. 17): 10-17.
27. Akerley W, Sikov WM, Cummings F i wsp. Weekly high-dose paclitaxel in metastatic and locally advanced breast cancer: a preliminary report. *Semin Oncol* 1997; 24: 87-90.
28. Tailibert S, Antoine E, Mousseau M i wsp. Preliminary results of a multicenter clinicopathological phase II study combining epirubicin (E), cyclophosphamide (C), and paclitaxel (P) as induction chemotherapy for women with stage II and III breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 15b.
29. Goubely-Brewer YP, Serin D, Kirscher S i wsp. Neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy (CT/RT) with paclitaxel and 5-fluorouracil followed by 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide (FEC) and surgery in patients with locally advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 17b.
30. Cristofanilli M, Fratarcangeli T, Frye D i wsp. Weekly high-dose paclitaxel (HD-P) has significant antitumor activity in inflammatory breast cancer (IBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 15b.
31. Gogas H, Papadimitriou Ch, Kalofonos HP i wsp. Neoadjuvant chemotherapy with combination of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx®) and paclitaxel in locally advanced breast cancer. A phase II study of the Hellenic Cooperative Group. *Ann Oncol* 2002; 13: 1737-42.
32. Burstein HJ, Harris LN, Gelman R i wsp. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 46-53.
33. Anelli A, Brentani RR, Gadelha AP i wsp. Correlation of p53 status with outcome of neoadjuvant chemotherapy using paclitaxel and doxorubicin in stage IIB breast cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 428-32.
34. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW i wsp. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1456-66.
35. Vinholes J, Bouzid K, Salas F. Preliminary results of a multicentre phase III trial of taxotere and doxorubicin (AT) versus 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC) in patients with unresectable locally advanced breast cancer (ULAB). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 26a.
36. Luporsi E, Vanlemmens L, Coudert B. Six cycles of FEC vs 6 cycles of epirubicin-docetaxel (ED) as neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer patients: preliminary results of a randomized phase II trial of GIREC S01. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 92a.
37. Bear HD, 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 Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4165-74.
38. Evans T, Gould A, Foster E i wsp. Phase III randomised trial of adriamycin and docetaxel (AD) versus adriamycin and cyclophosphamide (AC) as primary medical therapy (PMT) in women with breast cancer: an ACCOG study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 35a.
39. Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL i wsp. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3412-7.
40. Pouillart P, Fumoleau R, Romieu G i wsp. Final results of a phase II randomised parallel study of doxorubicin/Taxol (paclitaxel) (AT) as neoadjuvant treatment of local-regional breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 73a.
41. Green MC, Buzdar AU, Smith T i wsp. Weekly (wkly) paclitaxel (P) followed by FAC as primary systemic chemotherapy (PSC) of operable breast cancer improves pathologic complete remission (pCR) rates when compared to every 3-week (Q 3 wk) P therapy (tx) followed by FAC – final results of a prospective phase III randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 35a.
42. Untch M, Konecny G, Ditsch N i wsp. Dose-dense sequential epirubicin-paclitaxel as preoperative treatment of breast cancer: results of a randomised AGO study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 34a.
43. Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK i wsp. Docetaxel primary chemotherapy in breast cancer: a five year update of the Aberdeen trial. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 79: 9a.
44. Fumoleau P, Tubiana-Hulin M, Ronieu G i wsp. A randomized study of 4 versus 6 cycles of adriamycin-taxol as neoadjuvant treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 69: 298a.
45. Gianni L, Baselga J, Eiermann W i wsp. First report of the European Cooperative Trial in operable breast cancer (ECTO) effects of primary systemic therapy on locoregional disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 34a.
46. 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.
47. Rouzier R, Extra JM, Carton M i wsp. Primary chemotherapy for operable breast cancer: incidence and prognostic significance of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3795-804.
48. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A i wsp. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with 124-month median follow-up. *Ann Oncol* 1999; 10: 47-52.
49. Bonnefoi H, Diebold-Berger S, Therasse P i wsp. Locally advanced/inflammatory breast cancers treated with intensive epirubicin-based neoadjuvant chemotherapy: are there molecular markers in the primary tumour that predict for 5-year clinical outcome? *Ann Oncol* 2003; 14: 406-13.
50. Buchholtz TA, Davis D, McConkey DJ i wsp. Chemotherapy-induced apoptosis and bcl-2 levels correlated with breast cancer response. *Cancer J* 2003; 9: 33-41.

Otrzymano: 6 stycznia 2004 r.

Przyjęto do druku: 4 marca 2004 r.