

Renata Duchnowska¹, Ewa Chmielowska², Joanna Streb³, Małgorzata Chudzik⁴,
Bogumiła Czartoryska-Arlukowicz⁵, Małgorzata Litwiniuk⁶, Wojciech P. Olszewski⁷,
Tadeusz Pieńkowski⁸, Ewa Kalinka-Warzocho⁹, Iwona Głogowska¹⁰

¹Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

²Oddział Kliniczny Onkologii, Centrum Onkologii w Bydgoszczy

³Oddział Kliniczny Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

⁴Mazowiecki Szpital Onkologiczny w Wieliszewie

⁵Oddział Onkologii, Białostockie Centrum Onkologii

⁶Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁷Zakład Patomorfologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

⁸Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Warszawie

⁹Oddział Chemioterapii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Łodzi

¹⁰Dział Medyczny Roche Polska Sp. z o.o.

Rola antracyklin i intensyfikacji chemioterapii w postępowaniu uzupełniającym u chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi w praktyce klinicznej

The role of anthracyclines and dose dense therapy in an adjuvant setting, in HER2-positive early breast cancer, in clinical practice

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Duchnowska R, Chmielowska E, Streb J et al. The role of anthracyclines and dose dense therapy in an adjuvant setting, in HER2-positive early breast cancer, in clinical practice. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 8–11.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Renata Duchnowska
Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut
Medyczny w Warszawie
e-mail: rdt@wp.pl

STRESZCZENIE

Antracykliny należą do antybiotyków o działaniu przeciwnowotworowym. Znalazły one szerokie zastosowanie u chorych na raka piersi. Metaanaliza dotychczasowych badań z randomizacją sugeruje szczególną rolę antracyklin w uzupełniającym leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi. W tej grupie schematy chemioterapii z udziałem antracyklin w znacznym stopniu zastąpiły schemat CMF (cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracyl). W ostatnich latach u chorych z wyższym ryzykiem nawrotu i cechą HER2 w leczeniu uzupełniającym szerokie zastosowanie znalazły schematy chemioterapii zawierające antracykliny i taksoidy w skojarzeniu z przeciwciałem monoklonalnym anti-HER2 — trastuzumabem. Głównym przeciwwskazaniem do stosowania antracyklin jest zwiększone ryzyko powikłań kardiologicznych. W niniejszej pracy przedstawiono obecną rolę antracyklin w uzupełniającym leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi.

Słowa kluczowe: rak piersi, HER2, antracykliny

ABSTRACT

Anthracyclines are antitumor antibiotics that are widely used in the treatment of breast cancer. A meta-analysis of previous randomised studies suggests a special role of anthracyclines in the adjuvant treatment of patients with HER2-positive breast cancer. In this group, anthracycline-based regimens have largely replaced CMF (cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil) schedule. More recently, regimens including anthracyclines with taxanes in combination with an anti-HER2 monoclonal antibody trastuzumab have found wide application in HER2-positive patients with higher risk of recurrence. A major contraindication to the use of anthracyclines is an increased risk of cardiac complications. In this article we present the current role of anthracyclines in adjuvant treatment of patients with HER2-positive breast cancer.

Key words: breast cancer, HER2, anthracyclines

Wstęp

Antracykliny należą do leków cytotoksycznych o potwierdzonej kardiotoxyczności tzw. nieodwracalnego typu I [1]. Przebieg uszkodzenia mięśnia sercowego po terapeutycznych dawkach antracyklin może być bezobjawowy i prowadzić do rozwijających się powoli, trwałych zmian w kardiomiocytach. W konsekwencji, jeśli nie zostanie wdrożone odpowiednie leczenie zapobiegawcze, dochodzi do kardiomiopatii rozstrzeniowej (*dilated cardiomyopathy*), rzadziej restrykcyjnej (*restrictive cardiomyopathy*), zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) i objawowej niewydolności krążenia oraz zaburzeń rytmu. Szacuje się, że dawki kumulacyjne antracyklin związane z ryzykiem kardiotoxyczności wynoszą: dla doksorubicyny $> 500 \text{ mg/m}^2$ ($> 450 \text{ mg/m}^2$ w przypadku wcześniejszej radioterapii obejmującej mięsień sercowy), liposomalnej doksorubicyny $> 900 \text{ mg/m}^2$, epirubicyny $> 720 \text{ mg/m}^2$, mitoksantronu $> 120 \text{ mg/m}^2$, idarubicyny $> 90 \text{ mg/m}^2$ [2]. Z kolei niezwiązane z dawką antracyklin ostre uszkodzenie mięśnia sercowego występuje do 24 godzin od podania leku i manifestuje się zaburzeniami rytmu, najczęściej zatokowym częstoskurczem, hipotensją i obrzękiem płuc w wyniku zaburzeń skurczowej czynności lewej komory serca. U chorych leczonych antracyklinami obserwuje się również zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu mielodysplastycznego (MDS, *myelodysplastic syndrome*) i ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myelogenous leukemia*) [3].

W metaanalizie *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) zgony poprzedzające nawrót raka piersi oraz związane z powikłaniami kardiologicznymi, zwłaszcza u chorych powyżej 55. rż., obserwowano częściej w przypadku stosowania w pooperacyjnej chemioterapii schematów z udziałem antracyklin [4]. Metaanaliza ta nie objęła chorych o fenotypie HER2-dodatnim leczonych uzupełniająco przeciwciałem monoklonalnym anti-HER2 — trastuzumabem. Jednocześnie w innej metaanalizie z 2008 roku, obejmującej chorych leczonych antracyklinami, korzyść w zakresie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby (DFS, *disease free survival*) i całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) wykazano u chorych HER2-dodatnich [5]. Dotychczas nie udało się określić czynnika predykcyjnego w kwalifikacji chorych do leczenia antracyklinami. Największe nadzieje pokładano w ekspresji topoisomerazy 2 alfa (*TOP2α*), kluczowego enzymu w replikacji DNA i celu molekularnego dla antracyklin. Jednak brak standaryzacji i walidacji metod oceny zaburzeń genu *TOP2α* nie pozwala na wykorzystanie tego biomarkera w praktyce klinicznej [6].

Schematy leczenia wczesnego raka piersi z antracyklinami

U chorych na HER2-dodatniego raka piersi w leczeniu uzupełniającym najczęściej stosuje się sekwencyjnie schematy zawierające antracykliny, a następnie taksoidy [$4 \times \text{AC} \rightarrow 12 \times \text{paklitaksel}$ lub $3 \times \text{FEC}$ (fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid) $\rightarrow 3 \times \text{docetaksel}$]. Obecnie nie ma uzasadnienia do stosowania w tej grupie chorych schematu $6 \times \text{FAC/FEC}$, jeżeli planowane jest uzupełniające leczenie trastuzumabem [7]. Co więcej, wyniki badania NSABP B-36 przedstawione podczas San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) w 2014 roku nie wykazały różnic w zakresie DFS i OS u chorych na raka piersi z cechą N0 leczonych uzupełniająco schematem $4 \times \text{AC}$ w porównaniu ze schematem $6 \times \text{FEC}$ [8]. Z kolei, jeżeli refundacja leczenia trastuzumabem nie jest możliwa (w Polsce dotyczy to miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego raka piersi — stopień zaawansowania klinicznego IIIB, IIIC), w leczeniu indukcyjnym stosuje się podobne schematy jak w leczeniu uzupełniającym, tj. $12 \times \text{paklitaksel} \rightarrow 4 \times \text{AC}$ lub $4 \times \text{AC} \rightarrow 12 \times \text{paklitaksel}$, $3 \times \text{FEC}_{100} \rightarrow 3 \times \text{docetaksel}_{100}$, $4 \times \text{AC} \rightarrow 4 \times \text{docetaksel}_{75-100}$, $6 \times \text{TAC}$ (docetaksel, doksorubicyna, cyklofosfamid), $6 \times \text{TC}$ (docetaksel, cyklofosfamid), $4-6 \times \text{AT}$ (doksorubicyna, docetaksel), $6 \times \text{FAC/FEC}_{75-100}$ [9].

W kilku badaniach potwierdzono zwiększenie ryzyka niewydolności krążenia u HER2-dodatnich chorych poddanych uzupełniającemu leczeniu z udziałem trastuzumabu i schematów chemioterapii zawierających antracykliny [2, 10]. Dotyczy to zwłaszcza chorych z nadwagą [wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) $> 25 \text{ kg/m}^2$] oraz chorych, u których stosowano większą dawkę całkowitą antracyklin przed podaniem trastuzumabu. Zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań kardiologicznych obserwowano także u chorych powyżej 50. rż., z nadciśnieniem tętniczym, udokumentowaną chorobą wieńcową, niewydolnością serca, wyjściowo obniżoną LVEF ($< 55\%$) lub zmniejszeniem tego wskaźnika o 10–15 punktów procentowych w trakcie terapii paklitaksem i trastuzumabem [11–14]. Z tego powodu, jak również na podstawie rejestracyjnego badania Slamona i wsp. [15], w zaawansowanym raku piersi unika się równoczesowego podawania trastuzumabu i antracyklin. Wyjątek może stanowić leczenie neoadiuwantowe, w którym dopuszcza się skojarzenie trastuzumabu z antracyklinami, jeżeli skumulowana dawka doksorubicyny nie przekracza 180 mg/m^2 , a epirubicyny 360 mg/m^2 [16–19]. Wyniki badań z udziałem neoadiuwantowego leczenia: NOAH, *GeparQuattro* oraz badania *HannaH* z zastosowaniem trastuzumabu

w formie podskórnej nie wykazały wzrostu ryzyka kardiotoxyczności, jednak brak danych o tzw. późnych powikłaniach leczenia [16–20]. Z kolei bezpieczeństwo i skuteczność skojarzenia trastuzumabu z liposomalną doksorubicyną wykazano głównie w leczeniu chorych na rozszanego i miejscowo zaawansowanego raka piersi [21–24]. U wszystkich chorych leczonych trastuzumabem zaleca się staranne monitorowanie układu sercowo-naczyniowego, tj. badanie podmiotowe i przedmiotowe w kierunku objawów niewydolności krążenia oraz badania dodatkowe: elektro- i echokardiografię.

Schematy leczenia wczesnego raka piersi bez antracyklin

W 2006 roku opublikowano wyniki względnie niedużego badania *US Oncology 9735*, z udziałem 1016 chorych na raka piersi, w którym wykazano wyższość schematu zawierającego docetaksel z cyklofosfamidem (TC) nad schematem z udziałem doksorubicyny z cyklofosfamidem (AC) w zakresie DFS [25]. W dłuższej, 7-letniej obserwacji tego badania poza korzyścią w zakresie DFS wykazano również wydłużenie OS [26]. Dodatkową korzyścią schematu TC było mniejsze ryzyko powikłań kardiologicznych [25, 26]. Należy zaznaczyć, że stan HER2 retrospektywnie oceniono jedynie u 170 kobiet. W badaniu prowadzonym przez *Breast Cancer International Research Group* (BCIRG 006) ryzyko powikłań kardiologicznych było mniejsze u chorych na HER2-dodatniego raka leczonych z zastosowaniem schematu docetaksel, karboplatyna (AUC6, *area under the curve*) z trastuzumabem (TCH) w porównaniu ze schematem $4 \times AC \rightarrow 4 \times docetaksel$ z trastuzumabem ($AC \rightarrow TH$) [11]. Przedstawione podczas sympozjum SABCS w grudniu 2015 roku wyniki 10-letniej obserwacji badania BCIRG 006 potwierdzają wcześniejsze analizy. U chorych leczonych schematem $AC \rightarrow TH$ vs. TCH częściej obserwowano objawową niewydolność krążenia (21 vs. 4 osoby, $p = 0,0005$), zmniejszenie LVEF (200 vs. 97, $p < 0,0001$) i ostrą białaczkę szpikową (7 vs. 0). Dołączenie trastuzumabu do chemioterapii niezależnie od rodzaju schematu ($AC \rightarrow T$ lub TC) wpłynęło na poprawę DFS [kolejno: hazard względny (HR, *hazard ratio*) = 0,72; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,61–0,85, $p < 0,0001$; HR = 0,77; 95% CI 0,65–0,90, $p = 0,0011$] i OS (kolejno: HR = 0,63; 95% CI 0,51–0,79, $p < 0,0001$; HR = 0,76; 95% CI 0,62–0,93, $p = 0,0075$). Co więcej, u chorych z cechą pN(+), w tym z liczbą zajętych pachowych węzłów chłonnych ≥ 4 , nie wykazano różnicy w DFS pomiędzy schematem $AC \rightarrow TH$ i TCH. Ponadto, przy podobnych korzyściach w zakresie DFS i OS, schemat TCH — w związku z wcześniejszym włączeniem trastuzumabu — pozwala na skrócenie całkowitego czasu uzupełniającego leczenia o 12 tygodni.

Należy podkreślić, że wyniki badania przeprowadzonego przez *North Central Cancer Treatment Group* (N9831) wskazują, że jednoczesne stosowanie trastuzumabu z paklitaksellem po 4 kursach schematu AC jest w odniesieniu do DFS bardziej skuteczne niż leczenie sekwencyjne [27]. Nie ma też przeciwwskazań medycznych do równoczesnego stosowania pooperacyjnej radioterapii i trastuzumabu. Niestety, w Polsce formalne problemy związane refundacją procedur medycznych powodują w wielu ośrodkach wątpliwości co do właściwego momentu rozpoczynania terapii trastuzumabem i kojarzenia go z radioterapią. Obecnie stosowana skrócona radioterapia z łagodnym hipofrakcjonowaniem dawki (40 Gy lub 42,5 w czasie około 3 tygodni) [28, 29] umożliwia równoczesne podanie trastuzumabu w odstępach co 3 tygodnie, przy nieznacznym (do 3 dni) opóźnieniu kolejnego cyklu. Dotyczy to jednak wyłącznie chorych, u których hipofrakcjonowana radioterapia jest powszechnie akceptowana (pT1-2, wiek > 50 lat, bez wcześniejszej chemioterapii oraz konieczności podwyższenia dawki na lożę po guzie — „boost”). Większość chorych otrzymujących trastuzumab nie spełnia jednak tych warunków. Ostatnio opublikowane wyniki badania II fazy bez grupy kontrolnej wskazują na skuteczność paklitakselu z trastuzumabem w uzupełniającym leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi w 1. stopniu zaawansowania (z cechą pT1b, T1c; N0) [30]. Należy jednak pamiętać, że w Polsce przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych trastuzumab stosuje się, jeżeli komponent inwazyjny raka wynosi co najmniej 1 cm [9]. W innym badaniu wykazano, że u chorych na raka piersi o niższym stopniu zaawansowania z przerzutami w 0–3 pachowych węzłach chłonnych alternatywę dla 4 kursów chemioterapii AC stanowi 12 podań paklitakselu co tydzień [AC vs. paklitaksel: odsetek 5-letnich przeżyć bez nawrotu (RFS, *relapse free survival*): 91 vs. 88%; OS: 95 vs. 94%) [31]. W tym badaniu ocenę stanu HER2 wykonano zaledwie u 48% chorych i u większości nie stwierdzono nadmiernej ekspresji tego receptora lub/i amplifikacji genu.

Intensyfikacja leczenia okołoperacyjnego (dd, dose dense)

Schemat ddAC \rightarrow paklitaksel co 2 tygodnie w osłonie czynników wzrostu kolonii granulocytów jest jedną z możliwości uzupełniającego leczenia u chorych na HER2-ujemnego raka piersi z wysokim indeksem proliferacji [32, 33]. Na podstawie dotychczasowych badań wydaje się, że korzyść z intensyfikacji dawki mogą odnosić chore < 50 . rż. z tzw. potrójnie ujemnym fenotypem raka piersi [32, 33]. Co ważne, obserwowane ryzyko działań niepożądanych w trakcie dd jest porównywalne z towarzyszącym standardowej chemioterapii. Brak natomiast danych dotyczących ryzyka wystąpienia zespołów

mielodysplastycznych i ostrych białaczek oraz późnych powikłań. Rola dd w postępowaniu neoadiuwantowym jest nieokreślona. Zalecenia *European Society for Medical Oncology* i *National Comprehensive Cancer Network* opierają się na przełożeniu wyników badań z postępowania adiuwantowego na neoadiuwantowe. Tymczasem w badaniu Baldini i wsp. [34], do którego włączono 150 chorych, nie wykazano korzyści z intensyfikacji indukcyjnego leczenia schematem CEF. Rola dd u chorych na HER2-dodatniego raka piersi jest obecnie przedmiotem kilku toczących się badań, w tym badania BERENICE, dotyczącego optymalnego schematu w postępowaniu neoadiuwantowym — porównuje się chemioterapie dd z zastosowaniem schematu AC [podawanego co 2 tygodnie w osłonie czynników wzrostu granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*)], następnie 12 cykli paklitakselu co tydzień z trastuzumabem oraz pertuzumabem co 3 tygodnie do 4 cykli FEC, a następnie podania 4 cykli docetakselu w połączeniu z trastuzumabem i pertuzumabem co 3 tygodnie (NCT02132949). Należy podkreślić, że w badaniu Dang i wsp. [35] nie wykazano zwiększenia ryzyka wystąpienia powikłań kardiologicznych u chorych otrzymujących uzupełniające leczenie według schematu $4 \times \text{ddAC} \rightarrow 4 \times \text{paklitaksel}$ z trastuzumabem. Jednak wpływ dd na ryzyko późnych powikłań, w tym na ryzyko wystąpienia MDS i AML, nie jest określony.

Wnioski

W leczeniu chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi nie ma bezwzględnej konieczności stosowania antracyklin w uzupełniającym leczeniu. Leki te są przeciwwskazane u chorych z obciążeniami kardiologicznymi. Z kolei u młodych chorych leczonych radykalnie i rokujących wieloletnie przeżycie ryzyko pojawienia się wczesnej lub późnej kardiomiopatii poantracyklinowej skłania do rozważenia zastosowania chemioterapii bez antracyklin. Dotyczy to zwłaszcza małych guzów piersi z cechą N0, gdzie skuteczność taksoidów w połączeniu z trastuzumabem sugeruje możliwość odstąpienia od stosowania antracyklin. Potwierdzona wysoka skuteczność taksoidów w leczeniu chorych na raka piersi sprawia, że od 2005 roku w Stanach Zjednoczonych (dane z bazy Medicare i MarketScan) obserwuje się stopniowe odchodzenie od terapii z udziałem antracyklin [29]. Chemioterapia uzupełniająca z udziałem antracyklin, o ile nie ma przeciwwskazań kardiologicznych, powinna być stosowana u chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi — wyższym stopniem zaawansowania klinicznego i/lub przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych. Opierając się na wynikach dotychczas przeprowadzonych badań, nie należy jednocześnie kojarzyć antracyklin z trastuzumabem. Wyjątek może

stanowiąc leczenie neoadiuwantowe, w którym dopuszcza się skojarzenie trastuzumabu z antracyklinami, jeżeli skumulowana dawka doksorubicyny nie przekracza 180 mg/m^2 , a epirubicyny 360 mg/m^2 . Określenie roli intensyfikacji leczenia okołoperacyjnego (dd) u chorych na HER2-dodatniego raka piersi jest przedmiotem toczących się badań.

Piśmiennictwo

- Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 1102–1111.
- Curigliano G., Cardinale D., Suter T. i wsp. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2012; 23 (Supl. 7): vii155–166.
- Robson D., Verma S. Anthracyclines in early-stage breast cancer: is it the end of an era? *Oncologist* 2009; 14: 950–958.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–1717.
- Gennari A., Sormani M.P., Pronzato P. i wsp. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008; 100: 14–20.
- Desmedt C., Di Leo A., de Azambuja E. i wsp. Multifactorial approach to predicting resistance to anthracyclines. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1578–1586.
- Giordano S.H., Temin S., Kirshner J.J. i wsp. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 2078–2099.
- Samuel J.A., Wilson J.W., Bandos H. i wsp. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), NSABP B-36: A randomized phase III trial comparing six cycles of 5-fluorouracil (5-FU), epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) to four cycles of adriamycin and cyclophosphamide (AC) in patients (pts) with node-negative breast cancer. *SABCS 2014*; S3-02.
- Jassem J., Krzakowski K. Rak piersi. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. *Via Medica, Gdańsk* 2013; 211–265.
- Ewer M.S., Swain S.M., Cardinale D., Fadol A., Suter T.M. Cardiac dysfunction after cancer treatment. *Tex. Heart Inst. J.* 2011; 38: 248–252.
- Slamon D., Eiermann W., Robert N. i wsp. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1273–1283.
- Romond E.H., Perez E.A., Bryant J. i wsp. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1673–1684.
- Piccari-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B. i wsp. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1659–1672.
- Suter T.M., Procter M., van Veldhuisen D.J. i wsp. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3859–3865.
- Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. i wsp. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 783–792.
- Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. i wsp. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 640–647.
- Untch M., Rezaei M., Loibl S. i wsp. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2024–2031.
- Untch M., Loibl S., Bischoff J. i wsp. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 135–144.
- Ismael G., Hegg R., Muehlbauer S. i wsp. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 869–878.

20. Bayraktar S., Gonzalez-Angulo A.M., Lei X. i wsp. Efficacy of neoadjuvant therapy with trastuzumab concurrent with anthracycline and nonanthracycline-based regimens for HER2-positive breast cancer. *Cancer* 2012; 118: 2385–2393.
21. Cortés J., Di Cosimo S., Climent M. i wsp. Nonpegylated liposomal doxorubicin (TLC-D99), paclitaxel, and trastuzumab in HER-2-over-expressing breast cancer: a multicenter phase I/II study. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 307–314.
22. Baselga J., Manikhas A., Cortés J. i wsp. Phase III trial of nonpegylated liposomal doxorubicin in combination with trastuzumab and paclitaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 2014; 25: 592–598.
23. Martín M., Sánchez-Rovira P., Muñoz M. i wsp. Pegylated liposomal doxorubicin in combination with cyclophosphamide and trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer patients: efficacy and cardiac safety from the GEICAM/2004-05 study. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 2591–2596.
24. Moja L., Tagliabue L., Balduzzi S. i wsp. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 4: CD006243.
25. Jones S.E., Savin M.A., Holmes F.A. i wsp. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5381–5387.
26. Jones S.E., Holmes F.A., O'Shaughnessy J. i wsp. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1177–1183.
27. Perez E.A., Suman V.J., Davidson N.E. i wsp. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 4491–4497.
28. Whelan T.J., Pignol J.P., Levine M.N. i wsp. Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 513–520.
29. Haviland J.S., Owen J.R., Dewar J.A. i wsp. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 1086–1094.
30. Tolane S.M., Barry W.T., Dang C.T. i wsp. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 134–141.
31. Shulman L.N., Berry D.A., Cirincione C.T. i wsp. Comparison of doxorubicin and cyclophosphamide versus single agent paclitaxel as adjuvant therapy for breast cancer in woman with 0 to 3 positive axillary nodes: CALGB 40101 (Alliance). *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 2311–2317.
32. Venturini M., Del Mastro L., Aitini E. i wsp. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97: 1724–1733.
33. Del Mastro L., De Placido S., Bruzzi P. i wsp. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385: 1863–1872.
34. Baldini E., Gardin G., Giannesi PG. i wsp. Accelerated versus standard cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil or cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil: a randomized phase III trial in locally advanced breast cancer. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 227–232.
35. Dang C., Fornier M., Sugarman S. i wsp. The safety of dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with trastuzumab in HER-2/neu overexpressed/amplified breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1216–1222.