

Chemioterapia przedoperacyjna pozwala uzyskać istotne zwiększenia klinicznych odpowiedzi oraz umożliwia wykonanie leczenia oszczędzającego. Współczynnik patologicznych odpowiedzi, jakkolwiek generalnie niski, jest ważnym czynnikiem predykcyjnym przeżycia wolnego od choroby i przeżycia całkowitego. Celem pracy była ocena odpowiedzi klinicznej i patologicznej po zastosowaniu chemioterapii przedoperacyjnej. Od marca do grudnia 2001 r. zakwalifikowano do leczenia 19 chorych. Stopień zaawansowania klinicznego wg TNM: IIB – 3 chore, IIIA – 15 chorych i IIIB – 1 chora. Średni wiek chorych wynosił 46,6 lat. Stan sprawności wg WHO oceniono na 0–1. W leczeniu przedoperacyjnym zastosowano taksoter 75 mg/m² i dokсорubicynę 50 mg/m² 1. dnia co 21 dni. Podano od 2 (1 chora) do 4 cykli leczenia. Po zakończeniu leczenia kwalifikowano chore do zabiegu operacyjnego. U 1 chorej wykonano proste odjęcie piersi, 1 chora miała zabieg oszczędzający, u pozostałych chorych wykonano mastektomię radykalną. Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi klinicznej stwierdzono u 16 chorych – 84,2 proc. (cCR 10,5 proc. i cPR 73,7 proc.).

Całkowitą odpowiedź patologiczną (guz) pCR uzyskano u 2 chorych (10,5 proc.), zaś w ocenie węzłów chłonnych pCR stwierdzono tylko u 1 chorej (5,5 proc.).

Współczynnik RR nie różnił się od danych innych autorów. Całkowita odpowiedź kliniczna i patologiczna w zakresie guza jest wartością zbliżoną do podawanej w literaturze. Wszystkie chore poddane są obserwacji klinicznej w celu oceny wyników odległych (czasu wolnego od choroby i całkowitego czasu przeżycia).

Słowa kluczowe: chemioterapia przedoperacyjna, taksany, odpowiedź kliniczna i patologiczna.

Ocena odpowiedzi klinicznej i patologicznej u chorych na raka piersi leczonych przedoperacyjnie docetakselem z dokсорubicyną – doświadczenie ośrodka lubelskiego

Evaluation of clinical and pathological response in women with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy with docetaxel and doxorubicin: experience of the Lublin centre

Bożenna Karczmarek-Borowska, Franciszek Szubstarski

Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w Lublinie

WSTĘP

Pierwotna chemioterapia systemowa (przedoperacyjna) ChP znalazła zastosowanie w wielu nowotworach litych. W przypadku miejscowego zaawansowania raka piersi stała się metodą powszechnie stosowaną. Dotyczy to guzów powyżej 3 cm lub w znacznym zaawansowaniu miejscowym (T3, T4 lub N2) [1–5]. Chemioterapia przedoperacyjna ma na celu zmniejszenie wymiarów guza pierwotnego, dając możliwość wykonania zabiegu oszczędzającego (BCT), zniszczenia mikroprzerzutów, co powoduje wydłużenie czasu przeżycia, protekcję przed rozwojem przerzutów w okresie okołooperacyjnej immunosupresji, jak również ocenę skuteczności zastosowanego leczenia w opinii patologa (ocena chemiowrażliwości) [6–9]. W badaniu NSABP B-18 wykazano, że odpowiedź kliniczna i patologiczna jest czynnikiem prognostycznym i koreluje z czasem przeżycia. Stwierdzono, że pomimo całkowitej odpowiedzi klinicznej (cCR)

u 36 proc. chorych, tylko u 13 proc. obserwowano całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR) [10].

Programy zawierające antracykliny znane są z wysokiej aktywności w leczeniu przedoperacyjnym raka piersi [11]. Jednak nie wszyscy chorzy odpowiadają optymalnie na leczenie. Docetaksel – aktywny lek w leczeniu raka piersi w ostatnio publikowanych badaniach randomizowanych w różnych sekwencjach z dokсорubicyną przyniósł obiecujące wskaźniki odpowiedzi [12–14].

Celem naszej pracy jest ocena odpowiedzi klinicznej i patologicznej po zastosowaniu leczenia przedoperacyjnego z użyciem schematu zawierającego docetaksel.

MATERIAŁ I METODY

W Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej od marca do lipca 2001 r. zakwalifikowano do leczenia przedoperacyjnego 11 chorych, zaś od sierpnia do grudnia 2001 r. 8 cho-

Neoadjuvant chemotherapy leads to a significant increase in clinical responses and makes breast-conserving treatment possible. The rate of pathological responses, although generally low, is an important predictive factor of disease-free and overall survival. The aim of the study was to evaluate the clinical and pathological responses after neoadjuvant chemotherapy. Between March and December 2001, 19 patients were assigned to undergo the treatment. The clinical stages of cancers according to the TNM classification were as follows: IIB – 3 patients, IIIA – 15 patients and IIIB – 1 patient. The mean age of patients was 46.6 years. The efficiency according to the WHO was assessed as 0-1. The neoadjuvant treatment included Taxotere 75 mg/m² and Doxorubicin 50 mg/m² administered during 1 day every 21 days. The number of cycles ranged from 2 (1 patient) to 4. After the treatment the patients were assigned to undergo operative procedures. One patient underwent simple mastectomy, another one-breast-conserving surgery and the remaining women – radical mastectomy. The rate of objective clinical response in 16 patients was 84.2% (cCR 10.5% and cPR 73.7%). Complete pathological response (tumor) was observed in 2 patients (10.5%) while pCR of the lymph nodes in one patient (5.5%).

Results: RR did not differ from the data reported by other authors. The value of complete clinical and pathological response of the tumor is similar to the literature data. All the patients are under further clinical observation in order to evaluate distant results (disease-free survival and overall survival).

Key words: neoadjuvant chemotherapy, taxanes, clinical and pathological response.

rych na miejscowo zaawansowanego raka piersi. U chorych wykonano badanie fizykalne, mammografię z uzupełniającą ultrasonografią oraz biopsję gruboigłową guza piersi i u kilku chorych biopsję węzłów chłonnych pachy.

Celem wykluczenia przerzutów odległych wykonano zdjęcia klatki piersiowej, ultrasonografię jamy brzusznej, ewentualnie scyntyografię kości (w przypadku dolegliwości), elektrokardiografię, badania laboratoryjne oceniające funkcje szpiku, nerek i wątroby. Chore kwalifikowane do tego leczenia miały negatywny wywiad kardiologiczny.

Do leczenia kwalifikowano chore w stopniu zaawansowania miejscowego IIIA – 15 chorych i IIIB – 1 chora, oraz wyjątkowo 3 chore w stopniu IIB, ze względu na młody wiek oraz dużą dynamikę wzrostu nowotworu.

Wiek chorych wahał się od 26 do 62 lat przy średniej wieku 46,6 lat. Stan sprawności wg WHO oceniono na 0–1. W leczeniu przedoperacyjnym zastosowano schemat zawierający taksoter 75 mg/m² oraz doksorubicynę 50 mg/m² 1. dnia w rytmie co 21 dni. U 10 chorych podano 3 cykle, 4 cykle podano 8 chorym, zaś tylko 2 cykle otrzymała 1 pacjentka (leczenie finansowane w ramach programu polityki zdrowotnej MZiOS).

Po zakończeniu chemioterapii chore kwalifikowano do zabiegu operacyjnego. U 1 chorej wykonano proste odjęcie piersi ze względu na progresję guza pierwotnego, u 1 chorej wykonano zabieg oszczędzający, a u pozostałych mastektomię radykalną (tab. 1.). Decyzje o podjęciu leczenia oszczędzającego podejmowane były przez chore, uwzględniając efekt kosmetyczny oraz niekorzystny stosunek wielkości guza do wielkości piersi.

Ocena odpowiedzi klinicznej

Kliniczną odpowiedź na leczenie oceniano w dniu ostatniego cyklu i przed zabiegiem operacyjnym.

Wielkość guza piersi określano za pomocą tumorimetru również

przed każdym następnym cyklem, odnotowując 2 wymiary prostopadłe do siebie. Za całkowitą odpowiedź (cCR) uznawano nieobecność klinicznych cech guza.

Odpowiedź częściową (cPR) oceniano w przypadku zmniejszenia iloczynu 2 prostopadłych o co najmniej 50 proc. Wzrost o ponad 25 proc. kwalifikowano jako progresję (PD). Guzy niespełniające powyższych kryteriów uznawano za stabilizację choroby (NC).

Ocena odpowiedzi patologicznej

Materiał uzyskany w wyniku zabiegu operacyjnego oceniano, określając typ histologiczny, wielkość guza, stopień złośliwości, stan receptorów steroidowych oraz stopień odpowiedzi guza i węzłów chłonnych pachowych po leczeniu chemicznym. Zastosowano 5-stopniową skalę odpowiedzi guza na chemioterapię [14]:

stopień 1. – nieznaczne uszkodzenie w pojedynczych komórkach nowotworowych, bez redukcji ogólnej liczby (brak odpowiedzi guza);

stopień 2. – średni stopień zniszczenia inwazyjnych komórek guza, ale liczba komórek nadal była wysoka;

stopień 3. – wyraźna redukcja liczby komórek do szacowanej wartości ok. 90 proc.;

stopień 4. – wyraźne zniknięcie inwazyjnych komórek guza, chociaż widoczne niewielkie rozrzucone skupienia komórek;

stopień 5. – nie stwierdzono inwazyjnych komórek nowotworowych w badanym preparacie.

Stopień 5 uznano za całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR).

Poddano również analizie węzły pachowe, uwzględniając skalę 4-punktową. W węzłach, w których obecne były przerzuty, obserwowano częściowe lub całkowite zwłóknienie oraz zniszczenie tkanki limfatycznej po leczeniu chemicznym [14].

Skala oceny węzłów chłonnych pachowych:

A – nie stwierdzono obecności komórek nowotworowych ani po-

Tab. 1. Charakterystyka chorych
Table 1. Characteristics of patients

Pacjentki	Wiek	Stan sprawności wg WHO	cTNM	Typ histologiczny raka	Liczba kursów	Zabieg operacyjny
1.	57	1	T4N1 (IIIB)	przewodowy G 3	2	+*
2.	58	1	T3N2 (IIIA)	przewodowy G x	3	+
3.	43	0	T3N1 (IIIA)	przewodowy G 2	3	+
4.	56	1	T3N1 (IIIA)	cewkowy G 1	3	BCT
5.	46	0	T3N1 (IIIA)	przewodowy G 2	3	+
6.	49	1	T2N2 (IIIA)	przewodowy G x	3	+
7.	57	1	T3N1 (IIIA)	przewodowy G 3	3	+
8.	49	1	T2N1 (IIB)	przewodowy G x	3	+
9.	46	1	T3N1 (IIIA)	zrazikowy	3	+
10.	36	1	T3N0 (IIB)	zrazikowy	3	+
11.	28	1	T3N0 (IIB)	przewodowy G x	3	+
12.	52	1	T3N1 (IIIA)	przewodowy G 3	4	+
13.	62	1	T3N1 (IIIA)	przewodowy G 3	4	+
14.	45	1	T3N1 (IIIA)	przewodowy G 2	4	+
15.	40	0	T3N1 (IIIA)	przewodowy G 3	4	+
16.	57	1	T3N1 (IIIA)	przewodowy G 2	4	+
17.	36	0	T3N1 (IIIA)	przewodowy G 3	4	+
18.	26	0	T3N1 (IIIA)	przewodowy G 3	4	+
19.	40	0	T3N1 (IIIA)	zrazikowy G 2	4	+

* – proste odjęcie piersi; + – zabieg radykalny; BCT – zabieg oszczędzający

wyższych cech (węzły chłonne negatywne);

B – węzły zawierały komórki nowotworowe, bez obecności żadnej z powyższych cech (brak odpowiedzi pNR);

C – obecne komórki nowotworowe z częściową odpowiedzią patologiczną (z częściowym zniszczeniem i zwłóknieniem węzła) – częściowa odpowiedź pPR;

D – bez obecności inwazyjnych komórek nowotworowych (z całkowitym zwłóknieniem i zniszczeniem węzła) – całkowita odpowiedź pCR.

WYNIKI

W badanym materiale przeważały pacjentki w wieku nieprzekraczającym 50 lat (63 proc.). Na podstawie badania mikroskopowe-

go rozpoznano 13 przypadków raka przewodowego, 2 przypadki zrazikowego i u 1 chorej raka cewkowego. Stopień złośliwości trudny był do oceny u chorych, u których uzyskano odpowiedź patologiczną. U 12 chorych stwierdzono przerzuty do węzłów pachowych, u 1 chorej wykonano proste odjęcie piersi bez węzłów pachowych. U 2 chorych w badaniu klinicznym nie stwierdzono powiększonych węzłów chłonnych, co potwierdziło badanie mikroskopowe wykonane po zabiegu operacyjnym. Natomiast u 4 chorych, u których przed planowaną chemioterapią badano powiększone węzły chłonne, w ocenie pooperacyjnej nie uwidoczniono zmian nowotworowych. Tab. 2. przedstawia dane chorych odnośnie wielkości guza przed i po leczeniu chemicz-

nym, odpowiedź kliniczną i patologiczną oraz stan węzłów chłonnych stwierdzony w trakcie zabiegu. W naszym materiale przeważały chore z guzem powyżej 5 cm (94,7 proc.), średnia wielkość wynosiła 6,6 cm, a mediana 6,5 cm. Po leczeniu chemicznym uzyskano zmniejszenie wielkości guza, średnia wielkość – 2,8 cm, zaś mediana 2 cm. Wskaźnik odpowiedzi klinicznej (RR) wynosił 84,2 proc. (cCR 10,5 proc., a cPR 73,7 proc.) – tab. 3. Ryc. 1. przedstawia graficznie odpowiedź kliniczną guza po chemioterapii przedoperacyjnej.

Całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR) dotyczącą guza piersi uzyskano u 2 chorych, co stanowiło 10,5 proc. U 10 chorych (52,6 proc.) nie zaobserwowano odpowiedzi patologicznej, ocenia-

Tab. 2. Ocena odpowiedzi klinicznej i patologicznej po chemioterapii przedoperacyjnej
Table 2. Evaluation of clinical and pathological response after neoadjuvant chemotherapy

Pacjentki	Największy wymiar guza w cm		Odpowiedź kliniczna	Węzły chłonne pachowe	Odpowiedź patologiczna	
	przed chemioterapią	po chemioterapii		pN+* / pN**	pT	pN
1.	12	12	PD	–***	1	–
2.	9	0	CR	0+/16	5	D
3.	7	1	PR	0+/7	1	A
4.	6	2	PR	2+/19	1	B
5.	5,5	2	PR	2+/3	1	B
6.	3	1,2	PR	7+/7	3	C
7.	7	3	PR	1+/12	2	B
8.	5	2	PR	0+/9	2	A
9.	5,5	2,5	PR	3+/18	1	B
10.	5,5	2	PR	0+/13	2	A
11.	5,2	2	PR	0+/16	4	A
12.	5	3	NC	3+/15	1	B
13.	6,5	5	NC	8+/20	1	C
14.	6,5	3,2	PR	0+/11	1	A
15.	7	3,5	PR	4+/14	1	B
16.	7	3	PR	4+/11	3	C
17.	9	0	CR	2+/10	5	C
18.	8	3	PR	1+/11	2	B
19.	6	3	PR	7+/15	1	B
średnia wielkość guza	6,6	2,8	–	–	–	–
mediana wielkości guza	6,5	2,5	–	–	–	–

* – pN+ – liczba zajętych węzłów chłonnych; ** – pN – liczba usuniętych węzłów chłonnych; *** – proste odjęcie piersi

Tab. 3. Ocena odpowiedzi klinicznej po chemioterapii przedoperacyjnej
Table 3. Evaluation of clinical response after neoadjuvant chemotherapy

Odpowiedź kliniczna	Liczba chorych (n=19)	Proc.
odpowiedź całkowita (CR)	2	10,5
odpowiedź częściowa (PR)	14	73,7
stabilizacja choroby (NC)	2	10,5
progresja choroby (PD)	1	5,3
wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (RR)	19	84,2

jąc pierwotny guz piersi. W przypadku oceny węzłów chłonnych pCR stwierdzono u 1 chorej (5,5 proc.), zaś częściową pPR u 4 chorych (22,2 proc.) (tab. 4.).

Chore, u których stwierdzono cCR w zakresie guza piersi, w badaniu mikroskopowych oceniono również jako pCR, zaś u tych samych chorych stopień odpowiedzi w przypad-

ku stanu węzłów chłonnych przedstawiono jako pCR i pPR.

DYSKUSJA

Chemioterapia przedoperacyjna (ChP) została po raz pierwszy wprowadzona do praktyki klinicznej w latach 70. Miała na celu zmniejszenie wymiarów guza, co pozwoliło na zwiększenie odsetka zabiegów w przypadku guzów pierwotnie miejscowo zaawansowanych.

W latach następnych, wraz z wprowadzeniem nowych leków, wykazano większy odsetek odpowiedzi guza pierwotnego, dając możliwość wykonywania zabiegów

oszczędzających, jak również ocenę guzów chemoopornych i chemiowrażliwych [3, 4, 10]. Wysoki procent odpowiedzi na ChP spowodował, że leczenie to zostało uznane za standardowy schemat postępowania [15]. Ostatnio publikowane wyniki badań randomizowanych przyniosły obiecujące dane z zastosowaniem docetakselu w różnych sekwencjach jako pierwotnego leczenia systemowego przed planowanym zabiegiem operacyjnym [12–14]. W badaniu NSABP – B-27 dodanie docetakselu po 4 cyklach AC zwiększyło odsetek klinicznych odpowiedzi (RR) z 40,2 proc. do 63,6 proc., a uzyskane patologiczne odpowiedzi (pCR) w grupie AC i AC+T wyniosły odpowiednio 9,2 i 18,9 proc. [13].

W podobnym badaniu TAX 301 włączenie docetakselu po schemacie CVAP w jednym z ramion pozwoliło na uzyskanie ogólnego wskaźnika klinicznych odpowiedzi, który wynosił 85 proc. (cCR 56 proc. i cPR 29 proc.) w porównaniu do 8 cykli CVAP (RR 64 proc., cCR 33 proc.) [14]. Odpowiedź patologiczna (pCR) guza wynosiła 30,8 proc., zaś w ocenie węzłów chłonnych pCR i pPR stanowiła odpowiednio 1,9 i 11,5 proc., natomiast w przypadku zastosowania schematu CVAP była ona znacząco niższa.

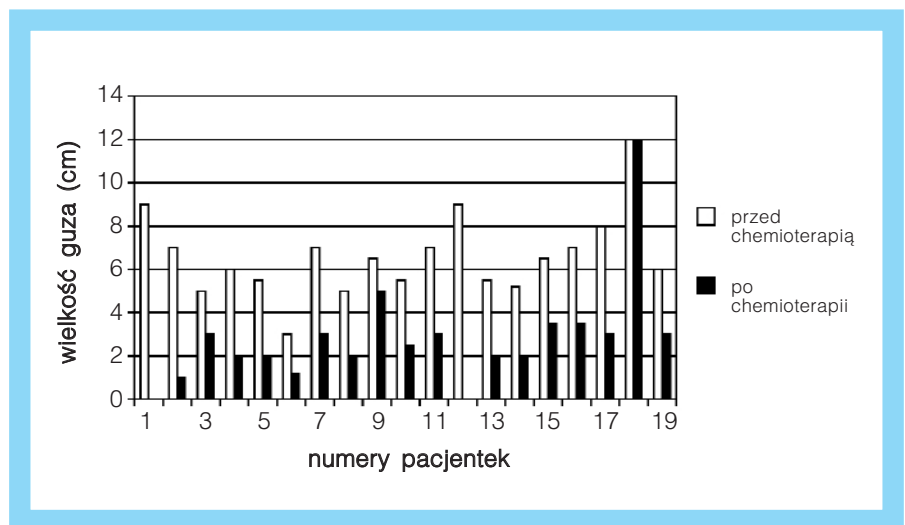
Grupa niemiecka w badaniu III fazy (GEPAR-duo) oceniła zastosowanie doksorubicyny z docetaksem w różnych sekwencjach, a wyniki tego badania nasuwają wniosek, że wczesna odpowiedź może być związana z predykcją wrażliwością na chemioterapię [12].

Wyniki leczenia z użyciem docetakselu w różnych sekwencjach pozwoliły zwiększyć odpowiedź w zakresie guza i węzłów chłonnych, co umożliwiło wykonanie zabiegów operacyjnych, a przede wszystkim operacji oszczędzających piersi. Załuski zastosował taki sam program chemioterapii jak w naszym badaniu, uzyskując odsetek obiektywnych odpowiedzi 66,7 proc. [22].

W naszej ocenie współczynnik obiektywnej odpowiedzi (RR 84,2

Tab. 4. Ocena odpowiedzi patologicznej po chemioterapii przedoperacyjnej
Table 4. Evaluation of pathological response after neoadjuvant chemotherapy

Odpowiedź patologiczna (guz)	Liczba chorych/proc. (n=19)	Odpowiedź patologiczna (węzły pachowe)	Liczba chorych/proc. (n=18)
1	10/52,6	A	5/27,8
2	4/21,1	B	8/44,4
3	2/10,5	C	4/22,2
4	1/5,3	D	1/5,5
5	2/10,5		



Ryc. 1. Odpowiedź kliniczna guza po chemioterapii przedoperacyjnej
Fig. 1. Clinical response of tumor after neoadjuvant chemotherapy

proc.) jest wartością zbliżoną do wyników obserwowanych w literaturze (80–96 proc.) [12–14, 16–21, 23].

Analizując odpowiedź kliniczną, Limentani (schemat AT 50/75 – 19 chorych) uzyskał cCR 26 proc., podczas gdy w naszym badaniu współczynnik ten wynosił 10,5 proc. [18]. W badanej grupie wielkość guza przed rozpoczęciem leczenia była znacznie większa w porównaniu do danych dostępnych w literaturze [13, 14, 22, 23]. W ocenianym materiale mediana wielkości guza wynosiła 6,5 cm i u 18 chorych (94,7 proc.) stwierdzono guz powyżej 5 cm.

Niski odsetek pCR może być przyczyną dużych rozmiarów guza (zakres od 5 do 12 cm), jeśli uwzględnimy, że mniejszy guz lepiej odpowiada na leczenie. Odpo-

wiedź patologiczna pCR wg danych z piśmiennictwa obserwowana jest u 12–20 proc. badanych [16, 17, 19–21]. Poddano ocenie odpowiedź patologiczną, która dotyczyła guza pierwotnego oraz węzłów chłonnych, uzyskując pCR odpowiednio u 10,5 proc. i 5,5 proc.

Dotychczas uzyskane wyniki zachęcają do stosowania przedoperacyjnej terapii w schemacie AT szczególnie u chorych, u których wystąpiła pierwotna oporność na antracykliny. ChP stwarza możliwość przeprowadzania operacji oszczędzających piersi i jest idealnym narzędziem do oceny klinicznych i patologicznych czynników prognostycznych. Ocena wpływu odpowiedzi na leczenie, a co za tym idzie, wpływu na przeżycia będzie przedmiotem naszych dalszych badań.

WNIOSKI

1. Chemioterapia przedoperacyjna w schemacie docetaksel z doxorubicyną prowadzi do uzyskania zmniejszenia wielkości guza i węzłów chłonnych, co pozwala na wykonanie zabiegów operacyjnych.
2. Uzyskany współczynnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie – RR 84,2 proc. nie różni się od danych innych autorów.
3. Całkowitą odpowiedź patologiczną w zakresie guza uzyskano u 10,5 proc. chorych, zaś w ocenie węzłów chłonnych tylko u jednej chorej – 5,5 proc.
4. Ocena wartości prognostycznej odpowiedzi klinicznej i patologicznej oraz toksyczność zastosowanego leczenia będzie przedmiotem naszych dalszych badań.

Dziękuję zespołowi Oddziału Chemioterapii COZL za pomoc w realizacji programu leczenia chorych.

PIŚMIENNICTWO

1. Jassem J, Drosik K, Krzakowski M i wsp. *Rola taksoidów w leczeniu raka piersi: konferencja okrągłego stołu*. Nowotwory 2004; 54: 41-43.
2. Suszko-Każarnowicz M, Ryniewicz-Zander I. *Rola taksanów w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego i miejscowo zaawansowanego raka piersi*. Współcz Onkol 2004, 8: 245-249.
3. Ring A, Webb A, Ashley S, et al. *Is surgery necessary after complete clinical remission following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer?* J Clin Oncol 2003; 21: 4540-45.
4. Hutcheon AW, Heys DS, Sarkar KT. *Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer*. Breast Cancer Res Treat 2003; 79: 19-24.
5. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD i wsp. *Najważniejsze postanowienia konferencji: uaktualnione wytyczne dotyczące pierwotnego leczenia wczesnego raka piersi opracowane przez międzynarodową grupę ekspertów*. J Clin Oncol (wyd. polskie) 2003; 1: 650-61.
6. Bonadonna G, Valagussa P. *Primary chemotherapy in operable breast cancer*. Semin Oncol 1996; 23: 464-474.
7. Bonadonna G, Valagussa P, Zucali R, et al. *Primary chemotherapy in surgically resectable breast cancer*. CA Cancer J Clin 1995; 45: 227-43.
8. Ellis PA, Smith IE. *Primary chemotherapy for early breast cancer*. Cancer Treat Rev 1996; 22: 437-50.
9. Kaufman M, von Minckwitz G, Smith R i wsp. *Międzynarodowe sympozjum zespołu ekspertów na temat stosowania pierwotnego (przedoperacyjnego) leczenia systemowego w operacyjnym raku piersi: przegląd danych i zalecenia*. J Clin Oncol (wyd. polskie) 2003; 1: 757-67.
10. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. *Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer*. J Clin Oncol 1998; 16: 2872-85.
11. Booster DJ, Hortobagyi GN. *Treatment of locally advanced breast cancer*. Semin Oncol 1992; 19: 278-85.
12. von Minckwitz G, Raab G, Schuette M, et al. *Dose dense versus sequential adriamycin/docetaxel combination as preoperative chemotherapy (pCHT) in operable breast cancer (T2-3, N0-2, M0) – primary endpoint analysis of the GEPAR DUO study*. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 43a (abstr 168).
13. Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. *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: 4165-74.
14. Smith CI, Heys SD, Hutcheon WA. *Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel*. J Clin Oncol 2002; 20: 1456-66.
15. Hortobagyi G, Buzdar AU. *Locally advanced breast cancer*. In: Bonadonna G, Hortobagyi GN, Gianni AM (eds). *Textbook of Breast Cancer A Clinical Guide to Therapy*. London, UK, Martin Dunitz Ltd, 1997; 155-68.
16. Tubiana-Hulin M, Dieras V, Fumoleas P, et al. *Phase II trial combining docetaxel (D) doxorubicine (DOX) as neoadjuvant treatment in patients (Pts) with operable breast carcinoma (BC)*. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 127a, (abstr 495).
17. Lara F, De la Garza J, Ramirez T, et al. *High pathological complete response (PCR) after neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin and docetaxel in locally advanced breast cancer*. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 131a, (abstr 492).
18. Limentani SA, Erban JK, Sprague KA, et al. *Phase II study of doxorubicin and docetaxel as neoadjuvant therapy for women with stage IIB or III breast cancer*. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 131a, X (abstr 511).
19. Valero V, Esteva FJ, Rosales MF, et al. *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, (abstr 519).
20. De Matteis A, Nuzzo F, D'Aiuto G, et al. *Docetaxel plus epidoxorubicin as neoadjuvant treatment in patients with large operable or locally advanced carcinoma of the breast: a single-center, phase II study*. Cancer 2002; 94: 895-01.
21. Alkhatib F, Grohn P, Trad D, et al. *Docetaxel and epirubicin as neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer*. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 64b (abstr 2068).
22. Załuski J, Szoszkiewicz R. *Analiza skuteczności chemioterapii neoadjuwantowej zawierającej docetaxel w skojarzeniu z doxorubicyną u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi*. Współcz Onkol 2003; 7: 434-40.
23. Ganem G, Tubiana-Hulin M, Fumoleau P, et al. *Phase III trial combining docetaxel and doxorubicin as neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer*. Ann Oncol 2003; 14: 1623-8.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Bożenna Karczmarek-Borowska**
 Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej
 ul. Jaczewskiego 7
 20-090 Lublin
 tel. +48 81 747 75 11 wew. 116
 e-mail: bkb@gazeta.pl