

Rak piersi jest częstym nowotworem złośliwym u kobiet. Chemioterapia przedoperacyjna jest postępowaniem standardowym w leczeniu zmian miejscowo zaawansowanych oraz raka zapalnego. Coraz częściej stosuje się leczenie neoadjuwantowe we wczesnych stopniach zaawansowania tego nowotworu, chociaż brak jest jasnych korzyści takiego postępowania. Odpowiedź na chemioterapię neoadjuwantową może być stosowana jako test chemiowrażliwości. Przeprowadzono wiele badań randomizowanych II fazy, w których oceniano skuteczność i toksyczność taksanów w monoterapii i w połączeniu z jednym lub większą liczbą leków, również w schematach z „gęstą” dawką. W wielu z tych badań uzyskano znaczny odsetek odpowiedzi klinicznych i patologicznych z akceptowalną toksycznością leczenia, w schematach z „gęstą” dawką istniała konieczność stosowania profilaktycznego czynnika wzrostu oraz antybiotyku. Zakończono także 3 badania randomizowane III fazy, w których oceniano rolę taksanów w leczeniu neoadjuwantowym w częstości uzyskiwania całkowitych patologicznych odpowiedzi oraz wpływ na przeżycie chorych. Wczesne dane z badania randomizowanego z Aberdeen sugerują, iż całkowita remisja patologiczna uzyskana w leczeniu neoadjuwantowym może przekładać się na wzrost przeżycia chorych. Utrzymujące się zajęcie pachowych węzłów chłonnych w badaniu patologicznym jest złym czynnikiem prognostycznym. Schematy lecznicze zawierające docetaxel z doxorubicyną powodują znaczny wzrost klinicznych i patologicznych odpowiedzi.

Słowa kluczowe: taksany, leczenie neoadjuwantowe, rak piersi.

# Rola taksanów w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego i miejscowo zaawansowanego raka piersi

*Taxanes in the neoadjuvant treatment of operable and locally advanced breast cancer*

Małgorzata Suszko-Każarnowicz, Iwona Ryniewicz-Zander

NZOZ Poradnia Onkologiczna, Szpital Wojewódzki Elbląg, Oddział Chemioterapii

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet. W Polsce w 2000 r. zarejestrowano 10 987 nowych zachorowań wśród kobiet i 132 u mężczyzn [1].

Filozofia leczenia tego nowotworu na przestrzeni lat ulegała dużym zmianom. Do lat 40. naszego wieku dominował pogląd szerzenia się raka piersi do tkanek przyległych, co znalazło odbicie w radykalizacji zabiegów operacyjnych [2].

W latach 60. nastąpiła zmiana koncepcji rozprzestrzeniania się tego nowotworu i, co za tym idzie, jego leczenia, m.in. dzięki pracom Fishera [30].

Złoty wiek rozwoju chemioterapii nowotworów piersi to wczesne lata 70. z nowoczesnymi badaniami randomizowanymi, przeprowadzonymi w Instytucie Onkologicznym w Mediolanie.

Wczesne prace badawcze prowadzone na modelach zwierzęcych sugerują, iż przedoperacyjna chemioterapia może wpływać na poprawę przeżycia chorych z rakiem piersi poprzez ograniczenie szybkości wzrostu guza pierwotnego po operacji oraz spadek ryzyka rozwoju MDR w guzie pierwotnym. Fisher i wsp. zaobserwowali, iż usunięcie guza pierwotnego

u myszy powoduje zaburzenia w kinetyce guzów przerzutowych, można je zmniejszyć przez zastosowanie chemioterapii przed usunięciem guza pierwotnego [14].

Goldie i Coldman zakładali w swojej teorii, iż wraz ze wzrostem guza pierwotnego, zwiększa się również liczba komórek z fenotypem oporności wielolekowej, zależnej od spontanicznych mutacji, i komórki te mogą być dużo trudniejsze do eradykacji za pomocą chemioterapii [15].

Chemioterapia przedoperacyjna jest postępowaniem standardowym w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi oraz raka zapalnego. Coraz częściej we wczesnych stopniach zaawansowania tego nowotworu stosuje się leczenie indukcyjne. Brak jest jednak jasnych korzyści (potwierdzonych w badaniach randomizowanych), wynikających z takiego postępowania. W tej grupie kobiet wzrasta liczba wykonywanych zabiegów oszczędzających, istnieje jednak realne zagrożenie wzrostem częstości wznów miejscowych, spowodowane trudnością w zachowaniu należytych marginesów [3].

Przyszłym kierunkiem rozwoju chemioterapii indukcyjnej będzie

*Breast cancer is the most common malignant tumor among women. Preoperational chemotherapy is the standard procedure in treating changes of a locally advanced breast cancer and inflammatory cancer. Neoadjuvant treatment is more often used in the early stages of breast cancer. Nevertheless, there are not many advantages of this procedure. The response to neoadjuvant chemotherapy may be used as a chemosensitivity test. Many randomized trials of phase II were carried out. In those trials taxanes' effectiveness and toxicity were estimated in monotherapy, in combination with one or more pharmaceuticals and in schemes with a dose-dense. In the majority of trials many clinical and pathological responses with acceptable treatment toxicity were obtained. In schemes with a dose-dense there was a necessity of prophylactic use of a growth factor and an antibiotic. Three trials of the phase II/III were completed which assessed the effect of taxanes on the frequency full pathological responses and on life expectancy in neoadjuvant treatment. Early data from a randomized trial from Aberdeen suggest that the total pathological remission obtained in neoadjuvant treatment may reflect the longer life expectancy of the patients. Long-lasting involvement of axillary lymph nodes (in the microscopic examination) is a disadvantageous prognostic factor. Treatment schemes combining docetaxel with doxorubicin increase clinical and pathological responses.*

*Key words: taxanes, neoadjuvant therapy, breast cancer.*

ocena bardziej efektywnych schematów chemioterapii w leczeniu jednoczasowym i sekwencyjnym, w celu minimalizacji zabiegów operacyjnych z oszczędzeniem piersi i węzłów chłonnych pachowych.

Drugi nurt rozwoju chemioterapii neoadjuwantowej to ocena odpowiedzi pierwotnej jako czynnika chemiowrażliwości, który pozwoli wyodrębnić chore mało wrażliwe, u których należy stosować bardziej efektywne krzyżowo-oporne schematy leczenia.

U chorych, które odpowiadają na pierwotne leczenie, unika się narażenia na przedłużoną terapię i wynikającą z niej toksyczność.

Dotychczasowe badania kliniczne ukazały jedynie mały lub całkowity brak wpływu chemioterapii indukcyjnej na przeżycie chorych [11-13].

Taksany, obok antracyklin, ugruntowały swoją pierwszoplanową pozycję w leczeniu chorych z rozsia- nym rakiem piersi w leczeniu sko- jarzonym, jak i w monoterapii.

Przedmiotem poniżej przedsta- wionego przeglądu jest ocena tak- sanów w leczeniu neoadjuwantow- ym chorych na raka piersi.

## **TAKSANY W LECZENIU NEOADJUWANTOWYM (PRZEDOPERACYJNYM) CHORYCH Z RAKIEM PIERSI**

### **Badania II fazy**

Po zachęcających wynikach uzyskanych w leczeniu rozsia- nego raka piersi, wielu badaczy podję- ło próby włączenia tego leku do leczenia neoadjuwantowego.

Istnieje wiele badań II fazy, w których oceniana była skutecz- ność i toksyczność taksanów w le- czeniu chorych z nieoperacyjnym rakiem piersi (CS III).

Docetaksel stosowano w mono- terapii lub też kojarząc go z jednym lub dwoma cytostatykami, stosowa- no także programy intensyfikujące dawkę (gęstą) w rytmie co 14 dni.

Skuteczność 6 kursów docetak- selu w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> co 21

dni oceniono w grupie kobiet z ra- kiem piersi w II i III stopniu za- awansowania. Uzyskano 68,4 proc. obiektywnych odpowiedzi, potwier- dzonych całkowitą remisją patolo- giczną w 19,8 proc. W grupie 72,4 proc. leczonych wykonano nastę- pny zabieg oszczędzający (BCT). Neutropenia III i IV stopnia wystą- piła u 70,5 proc., u 13,6 proc. z nich rozwinęła się towarzysząca posocznica [22].

Najnowszą koncepcją stosowania taksanów są programy z wykorzy- staniem gęstości dawki. W jednym z badań chorych na raka piersi w stopniu IIIa i IIIb oceniano lecze- nie zintensyfikowane czterema kur- sami docetakselu w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> co 14 dni z profilaktycznym użyciem czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytarnej. Au- torzy badania zaobserwowali aż 33 proc. całkowitych patologicznych re- misji. Nie zaobserwowano III i IV stopnia toksyczności hematologicz- nych, leczenie było dobrze tolero- wane [23].

Kolejnym nowatorskim sposobem dawkowania taksanów jest podawa- nie ich w schematach cotygodnio- wych. Próbę taką oceniono na ma- łej grupie chorych na raka piersi w stopniu II i III, gdzie stosowano co 7 dni docetaksel (40 mg/m<sup>2</sup>). Za- notowano 68 proc. całkowitych od- powiedzi klinicznych, potwierdzo- nych w 16 proc. całkowitą remisją patologiczną. Toksyczność leczenia była akceptowalna, toksyczność he- matologiczną zaś rzadko spotykano, jedynie o małym nasileniu, natomiast częściej przy takim sposobie daw- kowania obserwowano osłabienie i zmęczenie [24].

Podjęto również próbę oceny możliwości i toksyczności leczenia skojarzonego docetakselu i epirubi- cyny w cotygodniowym rytmie. Le- czenie okazało się możliwe do przeprowadzenia, bezpieczne i bar- dzo aktywne u chorych na raka piersi przy dawce 35 mg/m<sup>2</sup> doce- takselu i 30 mg/m<sup>2</sup> epirubicyny [27].

W badaniu przeprowadzonym przez grupę Gradishera chore w III

stopniu zaawansowania otrzymywały przed zabiegiem operacyjnym docetaksel w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> co 21 dni, po zabiegu operacyjnym prowadzono dalsze leczenie wg programu AC. Badacze zaobserwowali 78 proc. odpowiedzi klinicznych, w tym 14 proc. całkowitych, lecz jedynie u 1 chorej została ona potwierdzona mikroskopowo. Leczenie było dobrze tolerowane, obserwowano średniego stopnia nasilenie toksyczności. Autorzy badania wskazywali na konieczność intensyfikacji leczenia, stosowanie docetakselu w wyższych dawkach lub w skojarzeniu z innymi aktywnymi lekami [4].

Próba włączenia nowych leków o unikalnych sposobach działania i udowodnionej skuteczności w leczeniu choroby rozsianej jest nowym podejściem terapeutycznym. Trastuzumab jest lekiem wyjątkowo aktywnym u chorych z przerzutowym rakiem piersi, u których występuje nadekspresja receptora HER2 [29]. Ze względu na zwiększoną kardiotoxyczność skojarzonego podawania z antracyklinami, podejmowane są próby leczenia sekwencyjnego lub kojarzenia z równie aktywnymi lekami, jakimi są taksany. W badaniach *in vitro* i *in vivo* docetaksel wykazuje synergizm z trastuzumabem [27]. W badaniu Van Pelt u kobiet z guzem piersi (LABC z lub bez przerzutów) z nadekspresją receptora HER-2 oceniano skuteczność kliniczną leczenia składającego się z trastuzumabu (za pierwszym razem 4 mg/kg, następnie 2 mg/kg tygodniowo) z docetakselem (100 mg/m<sup>2</sup> co 21 dni), 4 kursy w rytmie co 21 dni, po zabiegu operacyjnym chore otrzymywały uzupełniająco 4 kursy AC bez trastuzumabu. Miesiąć po zakończeniu chemioterapii przez rok leczono trastuzumabem w monoterapii. Leczenie okazało się bardzo skuteczne, szczególnie u chorych z zapalnym rakiem piersi, 77,3 proc. klinicznie obiektywnych odpowiedzi, w tym 40,9 proc. całkowitych. Leczenie było powikła-

ne w 31,8 proc. neutropenią, z 2 zgonami z powodu posocznicy. Zdaniem autorów zastanawiający jest fakt obserwacji dużej liczby przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego [21].

W jednym z badań I/II fazy, przeprowadzonym przez niemieckich badaczy, oceniano możliwość kojarzenia docetakselu (75 mg/m<sup>2</sup>) z antracyklinami (50 mg/m<sup>2</sup>) w rytmie 14- i 21-dniowym. W badaniu tym oceniano możliwość leczenia skojarzonego w schematach z intensyfikacją dawki, jak i skuteczność w ocenie remisji u chorych z nieoperacyjnym rakiem piersi. Uzyskano 93 proc. odpowiedzi, w tym 33 proc. całkowitych, tolerancja leczenia była dość dobra, głównie obserwowano toksyczność hematologiczną w stopniu I i II oraz podwyższoną temperaturę z infekcją. Programy o zintensyfikowanym dawkowaniu wymagały profilaktycznego stosowania czynników wzrostu [5].

Skuteczność 6 kursów doksorubicyny (50 mg/m<sup>2</sup>) z docetakselem (75 mg/m<sup>2</sup>) co 21 dni jako leczenie neoadjuwantowe u kobiet z operacyjnym rakiem piersi oceniano w badaniu francuskim. Zaobserwowano 85 proc. odpowiedzi, w tym 23 proc. całkowitych remisji patologicznych. Po średnim okresie obserwacji, 36 mies., DFS i OS wystąpiły w 85 proc. i 96 proc. Jednak aż u 65 proc. chorych zaobserwowano III i IV stopień neutropenii [18].

Biernat ze współpracownikami przeprowadzili badanie II fazy, oceniające skuteczność i toksyczność schematu 3-lekowego (ADM + DCL + FU). Leczenie okazało się bardzo aktywne, jednak ze względu na częste występowanie gorączki neutropenicznej wymagana była zmiana protokołu w postaci dołączenia profilaktycznego antybiotyku i G-CSF-u. Autorzy badania postulują zmianę wlewu ciągłego fluorouracylu na kapecytabinę [6].

Innym skutecznym schematem 3-lekowym ocenianym w leczeniu indukcyjnym jest TEF (docetaksel 80

mg/m<sup>2</sup>, epirubicyna 60 mg/m<sup>2</sup>, fluorouracyl 500 mg/m<sup>2</sup>). Uzyskano aż 95 proc. odpowiedzi, z toksycznością porównywalną z innymi schematami z użyciem taksanów [25].

Skuteczność docetakselu był również oceniana w badaniu randomizowanym fazy II/III. W badaniu GEPARDO grupa niemieckich badaczy porównywała skuteczność zintensyfikowanego programu AT (co 14 dni) z lub bez tamoksifenu u chorych z rakiem piersi w stopniu III, z ujemnym receptorem estrogenowym. Uzasadnieniem takiego skojarzenia był stwierdzany synergizm docetakselu i tamoksifenu, polegający na indukowaniu przez docetaksel bloku G2M i apoptozy, z jednoczesnym stosowaniem tamoksifenu w liniach komórkowych z nieobecny receptorem estrogenowym. Nie znaleziono różnicy między schematami chemio- i chemiohormonoterapii. Schematy o intensywnym dawkowaniu były nieco bardziej toksyczne, ale również wydawały się nieco bardziej skuteczne [7].

Docetaksel w badaniach II fazy okazał się lekiem skutecznym, odpowiedź kliniczną na leczenie obserwowano u 80–100 proc. chorych, leczenie było dobrze tolerowane, chociaż w schematach zintensyfikowanych wymagane było profilaktyczne podawanie G-CSF i antybiotyku.

### Badania III fazy

Taksany (paklitaksel i docetaksel) – grupa leków, która w latach 90. ugruntowała swoją pozycję w leczeniu rozsianego raka piersi. W połowie lat 90. rozpoczęto próby ich stosowania we wczesnych stopniach zaawansowania tego nowotworu. Niedawno zakończono 3 badania randomizowane w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi z użyciem taksanów, uzyskane wyniki, aczkolwiek wczesne, wskazują na ich ważną rolę w tym leczeniu.

Badacze z Aberdeen u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi (LABC) stosowali chemioterapię z antracyklinami (4 razy

CVAP). Pacjentki, które odpowiedziały na leczenie (uzyskały CR, PR), były następnie randomizowane do kontynuacji tego samego leczenia (4 kursy), lub otrzymywały 4 kursy docetakselu 100 mg/m<sup>2</sup>. W grupie leczonej sekwencyjnie z dodatkiem docetakselu autorzy zanotowali odpowiedź kliniczną, co znamienne, statystycznie częściej (94 vs 64 proc.), potwierdzoną znacznym odsetkiem całkowitych odpowiedzi patologicznych (34 vs 16 proc.). Te wyniki przełożyły się na obserwowany wzrost przeżycia w 3-letniej obserwacji [8].

W kolejnym badaniu przeprowadzonym przez NSABP B-27 oceniano korzyści z dodania docetakselu do leczenia przed- lub pooperacyjnego, w stosunku do leczenia jedynie czterema kursami AC. Oceniano wpływ dołączenia docetakselu, jak i sekwencji jego stosowania na OS i DFS. Oceniano również znaczenie dodania przedoperacyjnego docetakselu na wzrost liczby odpowiedzi patologicznych oraz wykonywanych zabiegów oszczędzających.

Autorzy wykonali również 2 dodatkowe analizy, w których porównywano poziomy biomarkerów i ich wpływ na wyniki leczenia.

W badaniu B-27.1 oceniano wpływ wartości erbB-2 i przeciwciał anti-erbB-2 w surowicy, w przewidywaniu odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe, jak i na długoletnie przeżycie chorych. Autorzy oceniali również zmiany w poziomie biomarkera w trakcie leczenia i jego korelację z odpowiedzią guza na chemioterapię i ryzykiem wznowy.

W badaniu B-27.2 oceniano, czy biomarkery, takie jak stopień złośliwości, poziom ER i PR, markery proliferacji, p53, erbB-2, bcl-2, P-glikoproteina, uzyskane przed leczeniem w FNA lub wycinku, a następnie oceniane w preparacie po operacji, mogą być użyte jako czynnik predykcyjny odpowiedzi na chemioterapię i wpływający na przeżycie całkowite.

W pierwszej analizie danych uzyskanych od 2 400 kobiet z operacyjnym rakiem piersi, oceniano odpo-

wiedź kliniczną i patologiczną. Uzyskano znamienne statystycznie wzrost klinicznych (40,1 vs 58,2 proc.) i patologicznych (13,7 vs 26,1 proc.) odpowiedzi u kobiet leczonych z dodatkiem docetakselu [9].

W kolejnym badaniu randomizowanym, przeprowadzonym w M.D. Anderson chore na raka piersi w T1–T3, N0–N1, M0 przydzielano losowo do leczenia FAC lub paklitaksem (250 mg/m<sup>2</sup> jako 24-godzinny wlew) w monoterapii. Całkowita kliniczna odpowiedź po leczeniu FAC wynosiła 79,3 proc., a w grupie leczonej paklitaksem 80,2 proc. Toksyczność leczenia była umiarkowana i porównywalna w obu grupach. Wyniki tego badania wskazują, iż paklitaksel w monoterapii jest bardzo skuteczny, a jego aktywność jest porównywalna z FAC. Jedynie bardzo mała grupa chorych nie odpowiedziała na wstępne leczenie (3 na FAC i 1 na paklitaksel). Wstępna analiza po 4 latach wykazała, iż DFS w grupie z paklitaksem było 85 proc., w grupie FAC 81 proc. (P=2). Chociaż w grupie otrzymującej leczenie nieoporne krzyżowo (4 razy paklitaksel, następnie 4 razy FAC) obserwowano trend w kierunku lepszych wyników, w porównaniu z grupą, w której chore otrzymały 8 razy FAC [10, 17].

Autorzy badania z M.D. Anderson oceniali skuteczność indukcyjnej chemioterapii PCL lub FAC w zmniejszaniu wielkości guza i węzłów chłonnych pachowych u chorych na raka piersi w stopniu IIa, IIb, IIIa. Indukcyjna chemioterapia FAC i PCL jest efektywna w uzyskiwaniu zmniejszenia guza pierwotnego, jak i węzłów pachowych u chorych na raka piersi, chociaż znaczna część chorych posiadała nadal przetrwałą masę w badaniu mikroskopowym [16].

## PODSUMOWANIE

Rola chemioterapii indukcyjnej w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego raka piersi jest silnie ugruntowana.

Wydaje się, że istnieje konieczność dokładnego sprecyzowania wskazań do tego postępowania u kobiet z operacyjnym rakiem piersi. Ze wstępnych wyników 7 randomizowanych badań, porównujących chemioterapię przedoperacyjną w stosunku do adjuwantowej, nie wykazano wpływu takiego postępowania na przeżycie, czy toksyczność [25].

Docetaksel charakteryzuje się wysoką aktywnością w raku piersi. Badanie NSABP B-27 oraz badanie z Aberdeen wykazały, iż dodanie docetakselu do doksorubicyny powoduje znaczny wzrost odpowiedzi klinicznych i patologicznych. W chwili obecnej brak jest jasności, czy i kiedy sekwencyjne stosowanie doksorubicyny i docetakselu jest bardziej skuteczne niż stosowanie obu cytostatyków jednocześnie.

W wielu badaniach wykazano dramatyczny wzrost odpowiedzi klinicznych i patologicznych w leczeniu neoadjuwantowym, lecz jedynie świeżo opublikowane wczesne dane z badania Aberdeen sugerują, iż wzrost częstości pełnych remisji patologicznych uzyskanych w leczeniu neoadjuwantowym przekłada się na wzrost przeżycia, ale są to wczesne wyniki i autorzy zalecają ostrożną ich interpretację [8].

Badanie z M.D. Anderson sugeruje, iż paklitaksel stosowany cotygodniowo jest bardziej aktywny niż podawany co 21 dni, może to tłumaczyć brak tak spektakularnych odpowiedzi przy standardowym stosowaniu (co 21 dni), jakie obserwujemy przy użyciu docetakselu [31].

Wiele należy jeszcze zrobić w celu ustalenia sposobu leczenia neoadjuwantowego, określenia odpowiednich leków i sposobu optymalnego ich dawkowania.

W przyszłości odpowiedź na chemioterapię może być miernikiem chemiowrażliwości. Odpowiedź kliniczna, a szczególnie całkowita remisja patologiczna, jest czynnikiem predykcyjnym, wpływającym na rokowanie. Utrzymujące się natomiast zajęcie pachowych węzłów chłon-

nych w badaniu patologicznym jest złym czynnikiem prognostycznym.

Przyszłe wskazania do chemioterapii przedoperacyjnej to ocena bardziej efektywnych schematów chemioterapii w leczeniu sekwencyjnym i jednoczasowym, w celu umożliwienia wykonywania zabiegu oszczędzającego piersi (BCT).

## PIŚMIENICTWO

- Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku*. Warszawa 2003.
- Halsted WS. *The results of radical operation for the cure of cancer of the breast*. Ann Surg 1907; 46: 1-19.
- Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. *Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Breast and Bowel Project B-18*. J Clin Oncol. 1997; 15: 2479-82.
- Gradishar WJ. *Docetaxel as neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III breast cancer*. Oncology 1997; 11: 15-8.
- Van Minckwitz G, Costa SD, Eiermann W, et al. *Maximized reduction of primary breast tumor size using preoperative chemotherapy with doxorubicin and docetaxel*. J Clin Oncol 1999; 17 (7): 1999-2005.
- Biernat L, Flaherta L, Philip P, et al. *A phase II study of combination of taxotere, doxorubicin and 5-fluorouracil in the treatment of locally advanced breast cancer*. Breast Cancer Res Treat 1998; 50: 328.
- Van Minckwitz G, Raab G, Schutte M, et al. *Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer with a dose-dense combination of doxorubicin and docetaxel (Adoc) – Experience of the GEPARDO-GABG study group*. Zentralbl Gynakol 2001; 123: 497-504.
- Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK, et al. *Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial*. Clin Breast Cancer 2002; 3: S69-74.
- 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.
- Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, et al. *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.
- Van der Hage JA, van der Velde CJH, Julien JP, et al. *Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902*. J Clin Oncol 2001; 19: 4224-37.
- Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, et al. *Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumors considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomized trial-S6*. Eur J Cancer 1994; 30: 645-2.
- Powles TJ, Hickish TF, Makris A, et al. *Randomized trial of chemoendocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer*. J Clin Oncol 1995; 13: 547-52.
- Fisher B, Saffer E, Rudock C, et al. *Effect of local or systemic treatment prior to primary tumor removal on the production and response to a serum growth-stimulating factor in mice*. Cancer Res 1989; 49: 2002-4.
- Goldie JH, Coldman AJ. *A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate*. Cancer Treat Rep 1979; 63: 1727-33.
- Vlastos G, Mirza NQ, Lenert JT, et al. *The feasibility of minimally invasive surgery for stage IIA, IIB, and IIIA breast carcinoma patients after tumor downstaging with induction chemotherapy*. Cancer 2000; 88: 1417-23.
- Thomas E, Buzdar A, Theriault R, et al. *Role of paclitaxel in adjuvant therapy of operable breast cancer: Preliminary results of prospective randomized clinical trial*. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 74a.
- Ganem G, Tubiana-Hulin M, Fumoleau P, et al. *Phase II trial combining docetaxel and doxorubicin as neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer*. Ann Oncol 2003; 14: 1623-8.
- Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. *Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer*. Clin Oncol 1999; 17 (8): 2341-54.
- Van Minckwitz G, Costa SD. *Docetaxel (Taxotere) zur Therapie des Mammakarzinomochste Wirksamkeit bei moderaten Nebenwirkungen*. Med Klin (Munich). 1997; 92, Suppl 4: 4-9.
- Van Pelt AE, Mohsin S, Elledge RM, et al. *Neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in breast cancer: preliminary results*. Clin Breast Cancer 2003; 4: 348-53.
- Amat S, Bougnoux P, Penault-Llorca F, et al. *Neoadjuvant docetaxel for operable breast cancer includes a high pathological response and breast-conservation rate*. Br J Cancer 2003; 88: 1339-45.
- Paciucci PA, Raptis G, Bleiweiss I, et al. *Neo-adjuvant therapy with dose-dense docetaxel plus short-term filgrastim rescue for locally advanced breast cancer*. Anticancer drugs 2002; 13: 791-5.
- Esterez LG, Cuevas JM, Anton A, et al. *Weekly docetaxel as neoadjuvant chemotherapy for stage II and III breast cancer: Efficacy and correlation with biological markers in a phase II, multicenter study*. Clin Cancer Res 2003; 9: 686-92.
- Baltali E, Altundag MK, Onat DA, et al. *Neoadjuvant chemotherapy with taxotere-epirubicin-5-fluorouracil (TEF) in local-regionally advanced breast cancer: a preliminary report*. Tumori 2002; 88: 474-7.
- Slamon DJ, Leyland-James B, Shak S, et al. *Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against Her 2 for metastatic breast cancer that overexpresses Her-2-neu*. N Engl J Med 2001; 344: 783-92.
- Wenzel C, Locker GJ, Plusching U, et al. *Phase I/II trial of weekly epidoxorubicin and docetaxel (wED) in the neoadjuvant and palliative treatment of patients with breast cancer*. Cancer Chemother Pharmacol 2002; 50: 155-9.
- Hortobagyi GN. *Overview of treatment results with trastuzumab (Herceptin) in metastatic breast cancer*. Semin Oncol 2001; 28: 43-7.
- Fisher B. *Personal contributions to the progress in breast cancer research and treatment*. Semin Oncol 1996; 23: 414-27.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. Małgorzata Suszko-Kazarnowicz

Poradnia Onkologiczna

ul. Kopernika 30

10-513 Olsztyn

tel./faks +48 89 534 55 65

e-mail: andrzejkaz@cyberia.pl