

# The role of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer combined therapy

## Rola chemioterapii neoadiuwantowej w leczeniu skojarzonym raka piersi

© ONKOLOGIA I RADIOTERAPIA 1 (1) 2007

Review article/Artykuł poglądowy

---

JACEK TOMCZYKOWSKI<sup>1</sup>, KRZYSZTOF PATYRA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej

Dyrektor COZL: dr n. med. Elżbieta Starostawska

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Onkologii AM w Lublinie

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz

---

Address for correspondence/Adres do korespondencji:

Jacek Tomczykowski

Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej Oddz. IV

ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin, Poland

tel. (081) 7477511 w. 149

### Statistic/Statystyka

---

Word count/Liczba słów	922/879
Tables/Tabele	2
Figures/Ryciny	0
References/Piśmiennictwo	29

---

Received: 08.05.2007

Accepted: 28.05.2007

Published: 30.06.2007

### Summary

Neoadjuvant chemotherapy is a recognized means of combined treatment of locally advanced breast cancer, and in less advanced cases it can be used in the hope of allowing greater conservation of the breast. Modern neoadjuvant chemotherapy programmes can lead to 31-65% of pathological complete response. A direct comparison of neoadjuvant chemotherapy with an identical adjuvant treatment has not pointed to a significant increase in overall survival. It is hoped that neoadjuvant chemotherapy will be more widely used in treatment of breast cancer. A thorough assessment of tumor response to primary chemotherapy offers a practical possibility to optimise treatment, and maybe changes of concept in treatment in this kind of cancer.

**Key words:** breast cancer, neoadjuvant chemotherapy

### Streszczenie

Chemioterapia neoadiuwantowa jest uznanym sposobem skojarzonego leczenia miejscowo zaawansowanego raka sutka, a w niższych stopniach zaawansowania klinicznego może być zastosowana w celu umożliwienia wykonania zabiegu oszczędzającego. Przy użyciu nowoczesnych schematów chemioterapii neoadiuwantowej można uzyskać 31 – 65% całkowitych odpowiedzi patologicznych. Dotychczas, porównując bezpośrednio chemioterapię neoadiuwantową z identycznym leczeniem adiuwantowym nie wykazano wyraźnych korzyści dotyczących całkowitego przeżycia. Istnieje nadzieja szerszego wykorzystania zalet chemioterapii neoadiuwantowej do poprawy wyników leczenia raka sutka. Ocena odpowiedzi guza na pierwotną chemioterapię daje praktyczną możliwość optymalizacji leczenia, a być może nawet zmiany koncepcji postępowania w tym typie raka.

**Słowa kluczowe:** rak sutka, chemioterapia neoadiuwantowa

## INTRODUCTION

Surgery is a commonly accepted and main type of radical therapy for breast cancer. As long ago as in 1958 initial studies estimating adjuvant chemotherapy in breast cancer began, since then role of such treatment gradually rose in the complex therapy for breast cancer [1]. Today it is commonly known, that adjuvant therapy improves survival rate in breast cancer irrespective to age, staging, metastases and hormone receptors [2,3]

Even though adjuvant chemotherapy was widely applied in early '70s, many studies are still running on meaning of neoadjuvant therapy (induction, primary, preliminary, pre-operative). The position of the neoadjuvant therapy is not finally stated despite its theoretical benefits. Improvement in the results of breast cancer treatment strongly depend on the efficacy of systemic therapy which results from tumors biological features[4]. Thanks to introduction of new pharmaceuticals and gross clinical trials many questions were answered, still strategy in breast cancer therapy remained a matter of vigorous discussion.

Should nowadays neoadjuvant therapy be scheduled in every case of breast cancer? What would be the benefits of such regime?

Searching for the answers a summation of contemporary state of art is required.

## NEOADJUVANT THERAPY

Initially the indication for neoadjuvant therapy was locally advanced, inoperable breast cancer. In many cases of such therapy a radical local treatment was enabled. Within the years indications for neoadjuvant chemotherapy developed not only for patients with the locally advanced breast cancer (stage IIIA, IIIB) but for lower stages as well, thus reducing tumor mass and facilitating conservative treatment [5,6].

The benefits of neoadjuvant therapy are:

- In vivo susceptibility test of the cancer cells to the applied chemotherapy and its eventual modification in adjuvant therapy,
- Reduction of tumor mass, enabling less aggressive surgery,
- More detailed prognosis based on the advances in cellular lesions.

These benefits of the neoadjuvant therapy force further studies to just its application.

The major disadvantage of such treatment is the need for a prior tumor biopsy and exact study of tumors biology before therapy begins, since it would be even impossible in a case of pathological complete remission (pCR). A progression of the disease must also be taken into consideration in the cases of inefficient neoadjuvant therapy.

## WSTĘP

Zasadniczym, powszechnie uznanym sposobem radykalnego leczenia raka piersi była i jest chirurgia. Od roku 1958, kiedy rozpoczęto pierwsze badania kliniczne oceniające chemioterapię uzupełniającą, systematycznie wzrasta jej rola w skojarzonym leczeniu raka sutka (1). Obecnie wiadomo, że leczenie uzupełniające poprawia przeżycie chorych na raka piersi bez względu na wiek, stopień zaawansowania, obecność przerzutów w węzłach chłonnych oraz status receptorów hormonalnych (2, 3).

O ile od wczesnych lat 70. chemioterapia uzupełniająca (adiuwantowa) jest szeroko stosowana, nadal prowadzone są liczne badania wyjaśniające celowość leczenia neoadiuwantowego (indukcyjnego, pierwotnego, wstępnego, przedoperacyjnego). Rola i miejsce chemioterapii neoadiuwantowej, nie jest do końca wyjaśniona, pomimo licznych teoretycznych korzyści z nią związanych. Poprawa wyników leczenia raka sutka zależna jest w dużym stopniu od skuteczności leczenia systemowego, co wynika z biologii tego nowotworu (4). Dzięki wprowadzeniu nowych leków oraz przeprowadzonym badaniom klinicznym opartym na ogromnych liczbach chorych na wiele pytań uzyskano odpowiedź, a nad strategią leczenia raka sutka ciągle toczy się ożywiona dyskusja.

Czy obecnie chemioterapię neoadiuwantową można zalecać w każdym przypadku raka sutka? Jakie korzyści mogłyby wynikać z takiego postępowania?

Szukając odpowiedzi na powyższe pytania należy podsumować dotychczasową wiedzę dotyczącą tego zagadnienia.

## CHEMIOTERAPIA NEOADIUWANTOWA

Pierwotnym wskazaniem do chemioterapii neoadiuwantowej był miejscowo zaawansowany nieoperacyjny rak sutka. Dzięki takiemu postępowaniu w części przypadków możliwe było radykalne leczenie miejscowe. W ciągu kolejnych lat wskazania do chemioterapii neoadiuwantowej ulegały rozszerzeniu nie tylko do grupy chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem sutka (IIIA, IIIB), ale również do chorych w niższych stopniach zaawansowania klinicznego w celu zmniejszenia masy guza umożliwiającej leczenie oszczędzające (5, 6).

Zalety leczenia neoadiuwantowego to:

- możliwość oceny in vivo wrażliwości komórek raka na zastosowane leczenie i jego modyfikację w ramach leczenia adiuwantowego,
- zmniejszenie masy guza umożliwiające mniej agresywne leczenie chirurgiczne oraz poprawę rokowania,
- możliwość uściślenia rokowania na podstawie stopnia uszkodzenia komórek raka.

Powyższe zalety leczenia neoadiuwantowego skłaniają do dalszych badań potwierdzających ich słuszność.

Zasadniczą wadą tego sposobu postępowania jest konieczność wykonania biopsji guza i dokładne określenie jego cech biologicznych przed rozpoczęciem leczenia, bowiem w przypadku całkowitej remisji patologicznej (pCR) byłoby to niemożliwe. Należy się również liczyć z progresją nowotworu w wyniku braku skuteczności leczenia neoadiuwantowego.

In the recent years the neoadjuvant chemotherapy was evaluated in numerous studies of various schemes using newest chemotherapeutics. The results of the biggest randomized trials are presented in Table I.

In the comment to the presented randomized studies one should state, that rate of pathologic complete remissions after various schemes of treatment ranged between 10-65%. Higher pCRs were obtained after sequenced taxan-based chemotherapies (up to 31%), comparing to no-taxan schemes, while highest ever was after introduction of transtuzumab (65%).

W ostatnich latach przeprowadzono wiele badań oceniających chemioterapię neoadiuwantową przy użyciu różnych schematów zawierających najnowsze leki. Wyniki największych randomizowanych badań przedstawiono w tabeli I.

Podsumowując przytoczone w tabeli wyniki randomizowanych badań należy stwierdzić, że odsetek patologicznych całkowitych remisji (pCR) uzyskiwanych po różnych schematach chemioterapii wahał się od 10 do 65%. Po chemioterapii sekwencyjnej z użyciem taksanów uzyskiwano wyższe odsetki pCR (do 31%) w porównaniu do chemioterapii bez taksanów, a najwyższe po dodaniu do schematu chemioterapii transtuzumabu (65%).

**Tab. 1.** Randomized trials of neoadjuvant therapy of breast cancer

Trial	Number of cases	Therapeutic scheme	ORR (%)	pCR (%)	Conservative treatment (%)	DFS (%) 5-year	OS(%) 5-year
NSABP B 27 (7,8)	2411	AC x4 vs AC x4 docetaxel	85 91	14 26	61 63	NR NR	NR NR
Aberden (9,10)	162	CVAPx8 CVAPx4 docetaxelx4	66 94	15 31	48 67	74 93	72 97
GEPAR-DUO (11)	913	ADOCx4 ACx4 docetaxelx4	NR NR	11 22	NR NR	NR NR	NR NR
AGO (12)	631	Ex3 + docetaxelx3 ETx4	NR NR	18 10	66 55	NR NR	NR NR
ADACC (13)	258	Tx4+FACx4 Tx12+FACx4		14 29	NR NR	NR NR	NR NR
Buzdar et al. (14)	46	Px4+FECx4 Px4+FECx4+Transtuzu-mab	NR NR	26 65	NR NR	NR NR	NR NR

Abbreviations: ORR – overall response rate, pCR – pathologic complete remission, DFS – disease free survival, OS – overall survival, CVAP – cyclophosphamide, vincristin, doxorubicin, prednisone, NSABP- National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, AC – doxorubicin and cyclophosphamide, NR – not reported, ADOC – doxorubicin and docetaxel, AGO - Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie, E – epirubicin, ET – epirubicin and docetaxel, P – paclitaxel, FAC – fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide, FEC – fluorouracil, famorubicin, cyclophosphamide

**Tab. 1.** Randomizowane badania kliniczne w leczeniu neoadiuwantowym raka piersi

Badanie	Liczba chorych	Schemat leczenia	ORR (%)	pCR (%)	Chorzy leczeni oszczędzająco (%)	DFS (%) 5-letni	OS (%) 5-letni
NSABP B 27 (7,8)	2411	AC x4 vs AC x4 docetaxel	85 91	14 26	61 63	NR NR	NR NR
Aberden (9,10)	162	CVAPx8 CVAPx4 docetaxelx4	66 94	15 31	48 67	74 93	72 97
GEPAR-DUO (11)	913	ADOCx4 ACx4 docetaxelx4	NR NR	11 22	NR NR	NR NR	NR NR
AGO (12)	631	Ex3 + docetaxelx3 ETx4	NR NR	18 10	66 55	NR NR	NR NR
ADACC (13)	258	Tx4+FACx4 Tx12+FACx4		14 29	NR NR	NR NR	NR NR
Buzdar i wsp. (14)	46	Px4+FECx4 Px4+FECx4+Transtuzu-mab	NR NR	26 65	NR NR	NR NR	NR NR

Skróty: ORR – odsetek odpowiedzi, pCR – patologiczna całkowita remisja, DFS – czas przeżycia wolnego od choroby, OS- przeżycie całkowite, CVAP – cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, prednizon, NSABP – National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, AC – doksorubicyna, i cyklofosfamid, NR – nie podano, ADOC – doksorubicyna i docetaksel, AGO – Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie, E – epirubicyna, ET – epirubicyna i docetaksel, P – paklitaksel, FAC – fluorouracyl, doksorubicyna i cyklofosfamid. FEC – fluorouracyl, farmorubicyna, cyklofosfamid.

In author's original material 1991-92 a 7,8% pCR was reached. The patients (n=77) in stage II and III of breast cancer underwent neoadjuvant chemotherapy in CMFVP and FAC schemes [15]. Such low result in those years proves the progress that has been made recently.

A good effect of neoadjuvant chemotherapy in pCR is a positive and important prognostic factor [7, 8, 16, 17, 18,19,20,21].

A comparison of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy was performed in last years many times. The results of such studies are presented in Table II [23]

According to the presented data no differences were proved between neoadjuvant and adjuvant therapy in overall survival rate and disease free survival, when using the same schem for treatment. As to that, these methods can be used interchangeably without harm to a patient.

W materiale własnym z roku 91-92 uzyskano 7,8% pCR. Chore (n=77) w stadium klinicznym II i III leczone były chemicznie neoadiuwantowo przy użyciu schematów chemioterapii CMFVP i FAC (15). Uzyskany wówczas stosunkowo niski odsetek pCR dowodzi postępu jaki został osiągnięty w ostatnich latach.

Dobry efekt chemioterapii neoadiuwantowej w postaci pCR jest korzystnym i ważnym czynnikiem rokowniczym (7, 8, 16,17,18,19,20,21,22).

W ostatnich latach prowadzono liczne badania porównujące efekty chemioterapii neoadiuwantowej i adiuwantowej. Wyniki tych badań zamieszczono w tabeli II (23).

W przedstawionych badaniach udowodniono, stosując te same schematy leczenia, brak różnicy pomiędzy chemioterapią neoadiuwantową i adiuwantową w odniesieniu do przeżyć bez objawów choroby i przeżyć całkowitych. Można więc zamiennie stosować wyżej wymieniony sposób leczenia chemicznego bez szkody dla chorego.

**Tab. 2.** Third-phase trials comparing neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in the same schemes

Trial	N (clinical stage)	Therapeutic scheme	cRR (%)	pCR (%)	DFS benefit	OS benefit
Fisher et al., Wolmark et al. [16-18]	1523 (operacyjny)	AC	80	13	no	no
Van dr Hage et al. [19], EORTC10902	698 T1c-4bN0-1	FEC	49	4	no	no
Gianni et al. [24,25] ECTO	1355	AT + CMF	78	26	no	no
Mauriacet al. [5]	272 (>3cm)	EMV/MTV	81	NA	no	no
Scholl et al. [26], Broet et al. [27]	414 T2-3N0-1	FAC	85	NA	no	no
Makris et al. [28]	309 (operable)	MM(M), Tam	84	10	no	no

Abbreviations: AC – doxorubicin and cyclophosphamide; AT – doxorubicin and paclitaxel; CMF – cyclophosphamide, metotrexate and fluorouracil; cRR – clinical response rate; DFS – disease free survival; EMV epirubicin, metotrexate and vincristin; FAC – fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide; MM(M) +Tam – mitomycin C, metotrexate, mitoxantrone, tamoxifen; MTV mitomycin C, thiotepa and vindesine; NA – not available, OS – overall survival; pCR pathologic complete remission.

**Tab. 2.** Badania III fazy porównujące chemioterapię neoadiuwantową z adiuwantową przy użyciu tych samych schematów

Badanie	N – stopień zaawansowania klinicznego	Schemat leczenia	cRR (%)	pCR (%)	DFS korzyść	OS korzyść
Fisher i wsp. Wolmark i wsp. (16 -18) NSABP-18	1523 (operacyjny)	AC	80	13	brak	brak
Van dr Hage i wsp. [19], EORTC10902	698 T1c-4bN0-1	FEC	49	4	brak	brak
Gianni i wsp. (24,25) ECTO	1355	AT + CMF	78	26	brak	brak
Mauriac i wsp. (5)	272 (>3cm)	EMV/MTV	81	NA	brak	brak
Scholl i wsp. (26), Broet i wsp. (27)	414 T2-3N0-1	FAC	85	NA	brak	brak
Makris i wsp. (28)	309 (operacyjny)	MM(M), Tam	84	10	brak	brak

Skróty: AC, doxorubicyna i cyclofosfamid; AT, doxorubicyna i paclitaxel; CMF, cyklofosfamid, metotreksat, i fluorouracyl; cRR, odsetek klinicznych odpowiedzi; DFS, przeżycie bez objawów choroby; EMV, epirubicyna, metotreksat i winkrystyna; FAC, fluorouracyl, doxorubicyna i cyclofosfamid; FEC, fluorouracyl, epirubicyna i cyclofosfamid; MM(M) + Tam, mitomycyna C, metotreksat, mitoksantron i tamoksyfen; MTV, mitomycyna C, tiotepa i windezyna; NA, nie dostępne; OS, przeżycie całkowite; pCR, patologiczna całkowita remisja.

## DISCUSSION

Neoadjuvant chemotherapy with the modern chemotherapeutics and schemes results in significantly better pCRs and CRs in comparison to classic chemotherapeutic schemes used in breast cancer. A progress in systemic therapy for breast cancer is done. At the same time indications for a disabling surgery were limited [5, 6, 17, 19, 29]. A preservative breast surgery with sentinel lymph node biopsy is most often performed. If this tendency in therapy for breast cancer is maintained, systemic therapy will be the capital method, and surgery may be limited to biopsy or extraction of remnant changes.

It must be emphasized however, that complete restitution in a metastatic breast cancer is currently, despite progress, impossible. Use of all the accessible methods in a local phase of the disease is a logic consequence.

Is application of 4 courses of adjuvant therapy and tamoxifen (a most common standard) the end of the possibilities in adjuvant systemic treatment? Are benefits of neoadjuvant therapy fully consumed? If "yes" is the answer, doubts appear, when confronting the presented randomized trials (Tab.1. and Tab.2.). According to these data, more common application of neoadjuvant therapy is a chance for better results in the treatment of breast cancer, using the information about tumors susceptibility to chemotherapy in planning of further adjuvant treatment. The opinions of some authors suggesting that neoadjuvant therapy has no advantages over adjuvant chemotherapy cannot be simply accepted, even though such conclusion seems justified after a direct comparison [23]. Evaluation of more sufficient systemic therapy for breast cancer demands further studies considering possible individualized treatment and already gathered knowledge about sequenced chemotherapy [11,12]. Eventual benefit from primary chemotherapy can be seen only if its results are considered in further therapy. First line treatment and thus obtained data may even decide about final success and the necessary costs.

## CONCLUSION

Neoadjuvant therapy is an important element of the complex therapy in breast cancer. Aside a comparable efficacy to adjuvant chemotherapy it is also of predictive value for subsequent optimal therapy. The progress in systemic therapy reduces role of surgery and may even change the whole philosophy of treatment of breast cancer.

## DYSKUSJA

Chemioterapia neoadiuwantowa przy użyciu nowych leków i schematów leczenia pozwala uzyskać wyraźnie wyższe odsetki pCR, oraz remisji klinicznych w porównaniu do klasycznych schematów chemioterapii stosowanych w raku sutka. Można więc powiedzieć, że nastąpił postęp w leczeniu systemowym raka sutka. Jednocześnie ograniczeniu uległy wskazania do okaleczającego leczenia chirurgicznego (5, 6, 17, 19, 29). Najczęściej wykonywane są oszczędzające zabiegi chirurgiczne piersi z jednoczesną biopsją węzła wartowiczego pachy. Gdyby leczenie raka sutka zmierzało nadal w podobnym kierunku to w przyszłości zasadniczym leczeniem mogłoby być leczenie systemowe, a rola chirurgii ograniczałaby się do biopsji lub usunięcia zmian resztkowych.

Należy jednak podkreślić, że w chwili obecnej, pomimo postępu, wyleczenie raka sutka w stadium przerzutowym jest niemożliwe. Logiczną konsekwencją tego faktu powinno być wykorzystanie wszystkich możliwości terapeutycznych w stadium choroby miejscowej.

Czy podanie 4 kursów chemioterapii uzupełniającej oraz Tamoksyfenu (co obecnie w większości przypadków jest standardem postępowania) wyczerpuje możliwości uzupełniającego leczenia systemowego? Czy zalety chemioterapii neoadiuwantowej są w pełni wykorzystane? Wątpliwości w przypadku odpowiedzi twierdzącej rodzą wyniki przytoczonych badań randomizowanych (tab.1, tab. 2). W świetle powyższych faktów można sądzić, że szansą na poprawę wyników leczenia raka sutka powinno być szersze stosowanie leczenia neoadiuwantowego, wykorzystując uzyskane informacje określające wrażliwość guza na chemioterapię do planowania dalszego leczenia uzupełniającego. Nie do końca można się zgodzić z poglądem niektórych autorów twierdzących, że chemioterapia neoadiuwantowa nie ma przewagi nad chemioterapią adiuwantową, chociaż w bezpośrednim porównaniu przeżyć wniosek taki wydaje się słuszny (23). Określenie nowego bardziej skutecznego sposobu leczenia systemowego raka sutka wymaga dalszych badań uwzględniających możliwości indywidualizacji leczenia i wykorzystania już zdobytej wiedzy dotyczącej np. sekwencyjnego stosowania chemioterapii (11, 12). Ewentualna korzyść z pierwotnego leczenia chemicznego może uwidocznić się tylko w przypadku uwzględnienia jego wyniku w dalszym postępowaniu. Pierwszy sposób leczenia i uzyskane w wyniku tego informacje mogą decydować o końcowym sukcesie i poniesionych koniecznych kosztach.

## PODSUMOWANIE

Chemioterapia neoadiuwantowa jest ważnym etapem w skojarzonym leczeniu raka sutka. Poza skutecznością porównywalną z chemioterapią adiuwantową pełni rolę predykcyjną umożliwiając optymalizację dalszego leczenia. Postęp w terapii systemowej ogranicza rolę chirurgii i być może zmieni filozofię leczenia raka sutka.



## References/Piśmiennictwo:

1. **Fischer B., Ravdin R.G., Ausman R.K., et al.** Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: Results of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg* 1968, 168, 337-356.
2. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31000 recurrences and 24000 deaths among 75000 women. *Lancet* 1992, 339, 1-15.
3. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet* 1998, 352, 930-942.
4. **Fisher B.** Systemic chemotherapy as an adjuvant to surgery in the treatment of breast cancer. *Cancer* 1069, 24, 1286-1289.
5. **Mauriac L, MacGrogan G, Avril A et al.** Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. *Ann Oncol* 1999, 10, 47-52.
6. **Kaufmann M., von Minckwitz G., Smith R. et al.** International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: Review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003, 21, 2600-2608.
7. **Bear HD, Anderson S, Smith RE et al.** A randomized trial comparing preoperative doxorubicin/cyclophosphamide (AC) to preoperative AC followed by preoperative docetaxel (T) and to preoperative AC followed by postoperative T in patients with operable carcinoma of the breast: results of NSABP B-27. San Antonio Breast Cancer Symposium 2004, San Antonio, Texas, December 8-11, 2004
8. **Bear HD, Anderson S, Smith RE et al.** Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006, 24, 2019-2027.
9. **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(suppl 2), 69-74.
10. **Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK et al.** Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium 2003, San Antonio, Texas, December 3-6, 2003
11. **von Minckwitz G, Raab G, Caputo A et al.** Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005, 23, 2676-2685
12. **Untch M, Konecny G, Ditsch N. et al.** Dose-dense sequential epirubicin/paclitaxel as preoperative treatment of breast cancer: results of a randomized AGO study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002, 21, 133a.
13. **Green MC, Buzdar AU, Smith T. et al.** Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol* 2005, 23, 5983-5992
14. **Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D et al.** Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005, 23, 3676-3685
15. **Tomczykowski J., Szubstarski F., Kurylcio L. et al.** Does the Degree of Cell Lesion in Breast Cancer After Inductive Chemotherapy Have Any Prognostic Value? *Acta Oncologica* 1999, 38, 949 - 953.
16. **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 Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997, 15, 2483-2493.
17. **Wolmark N, Wang J, Mamounas E et al.** 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.
18. **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, 2672-2685.
19. **van der Hage JA, van de Velde CJ, 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
20. **Ring AE, Smith IE, Ashley S et al.** Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer* 2004, 91, 2012-2017
21. **Kuerer HM, Newman LA, Smith TL et al.** Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999, 17, 460-469
22. **Rouzier R, Extra JM, Klijanienko J et al.** Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. *J Clin Oncol* 2002;20:1304-1310.
23. **Sachelarie I., Grossbard M.L., Chadha M., et al.** Primary systemic therapy of breast cancer. *Onkolog* 2006, 11, (6), 574-89
24. **Gianni L., Baselga L., Eiermann W. et al.** Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. *Clin Cancer Res* 2005, 11, 8715-8721.
25. **Gianni L., Baselga L., Eiermann W. et al.** European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): improved freedom from progression (FFP) from adding paclitaxel (T) to doxorubicin (A) followed by cyclophosphamide methotrexate and fluorouracil (CMF). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005, 37a.
26. **Scholl S.M., 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 randomised trial: S6. *Eur J Cancer* 1994, 30A, 645-652.
27. **Broet P., Sholl S.M., de la Rochefordiere A. et al.** Short and long-term effects on survival in breast cancer patients treated by primary chemotherapy: an updated analysis of a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 1999, 58, 151-156
28. **Makris A., Powles T.J., Ashley S.E. et al.** A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol* 1998, 9, 1179-1184.
29. **Lisa A., Newman i Henry M. Kuerer.** Postępy w leczeniu oszczędzającym chorych na raka piersi. *J Clin Oncol* 2005, 23, 1685-1697.