

Czynniki predykcyjne u chorych na raka sutka

Tadeusz Pieńkowski

Systemowe leczenie stanowi od lat integralny element leczenia chorych na raka sutka. Poznano wiele czynników mających wpływ na rokowanie u chorych na raka sutka. Wskazania do rozpoczęcia leczenia systemowego wynikają z analizy czynników prognostycznych; dotyczy to zarówno leczenia adiuwantowego, jak i leczenia choroby uogólnionej. Nie znane są obecnie czynniki, które pozwoliłyby na zidentyfikowanie grup chorych mających większą niż inne szansę uzyskania remisji w przypadku zastosowania określonego leku lub schematu leczenia. Precyzyjne kwalifikowanie chorych do poszczególnych rodzajów leczenia pozwoliłoby dobrać indywidualnie sposób postępowania tak, aby prawdopodobieństwo uzyskania poprawy było jak największe. Jedynym powszechnie uznanym i stosowanym czynnikiem predykcyjnym jest zawartość receptorów hormonalnych w komórkach raka. Obecność receptorów w komórkach raka zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania remisji po zastosowaniu leków hormonalnych. W celu określenia innych czynników, które pozwoliłyby na zidentyfikowanie grup chorych wrażliwych bądź opornych na poszczególne rodzaje leczenia systemowego, prowadzone są badania kliniczne. Najbardziej zaawansowane i obiecujące są badania dotyczące korelacji pomiędzy odpowiedzią na leczenie chemiczne, a ekspresją receptora HER-2, markerami proliferacji i ekspresją genów kontrolujących apoptozę. Wyniki tych badań są nierzadko sprzeczne ze sobą. Jest to spowodowane różnym sposobem wykonywania testów, ocenie niewielkich grup chorych o różnym rokowaniu i leczonych różnymi sposobami. W celu zidentyfikowania i określenia roli czynników predykcyjnych konieczne jest przeprowadzenie badań na dużych grupach chorych, o podobnym rokowaniu, leczonych jednolicie, niezbędne jest również wykonywanie oznaczeń według jednego standardu.

Predictive factors in breast cancer patients

Systemic therapy plays the most important role in the treatment of breast cancer patients. It is known that many factors have effects on the prognosis. The indications to start the systemic treatment result from the analysis of prognostic factors and are related to the adjuvant treatment and the treatment in the disseminated stage as well. The factors that could identify patients who have a better chance to obtain remission after the treatment with a specific drug or method of treatment, are not known as yet. The precise qualification of patients to the specific treatment pattern could enable to select individual way of treatment to ensure the best chance to get improvement. The only known and established predictive factor is the presence of hormonal receptors in the cancer cells. The presence of hormonal receptors in cancer cells increases the probability of obtaining remission after the hormonal treatment. The aim of many clinical trials is to find other factors that could identify patients who are reacting positively or negatively to different methods of systemic treatment. The mostly advanced and promising, are studies that are involved in seeking the correlation between the reaction to the chemical treatment and the expression of HER-2 receptor and proliferation factors studies and gene expression controlling apoptosis. The results of these studies are frequently controversial and are caused by different methods used and a selection of small group of patients with various prognosis and differently treated. In the aim to identify the predictive factors and to know what role they play, it is imperative to conduct clinical trials on large group of patients with the similar prognosis, treated in the same way. It is important too, that all tests are performed in the same standards.

Słowa kluczowe: rak piersi, leczenie systemowe, czynniki predykcyjne

Key words: breast cancer, systemic therapy, predictive factors

Rak sutka jest w Europie i Stanach Zjednoczonych najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet. Postęp osiągnięty w zwalczaniu tej choroby wynika głównie z rozpo-

wszechnienia badań mammograficznych i podejmowania leczenia u chorych z niewielkim zaawansowaniem choroby. Najczęstszą przyczyną zgonów kobiet leczonych radykalnie z powodu raka sutka pozostaje nadal progresja nowotworu pod postacią wystąpienia przerzutów odległych. Przyczyną tego zjawiska jest możliwość istnienia

u chorych na raka sutka w momencie podejmowania radykalnego leczenia mikroprzerzutów. W celu zniszczenia tych zmian nowotworowych prowadzone jest systemowe leczenie uzupełniające [1-3].

W przypadku chorych na uogólnionego raka sutka leczenie systemowe ma na celu złagodzenie dolegliwości spowodowanych nowotworem i wydłużenie życia [4]. Wprowadzenie do praktyki klinicznej chemioterapii i hormonoterapii spowodowało konieczność ustalenia wskazań do stosowania tych metod, niezbędne stało się również określenie czynników mających wpływ na szansę uzyskania odpowiedzi terapeutycznej po zastosowaniu określonej metody leczenia systemowego.

U chorych na nowotwory złośliwe wyróżnić można czynniki prognostyczne i predykcyjne.

Czynnik prognostyczny pozwala na określenie rokowania niezależnie od leczenia. Uznany klasycznymi czynnikami prognostycznymi u chorych na raka sutka, niezbędnymi dla podjęcia decyzji terapeutycznej, są: wielkość guza pierwotnego, typ raka, stopień złośliwości histologicznej, stan pachowych węzłów chłonnych określony w badaniu mikroskopowym. Do listy tych czynników zalicza się również wiek i stan hormonalny pacjentek [5-7].

Postęp biologii molekularnej zaowocował odkryciem całego szeregu innych czynników o nie ustalonym w sposób pewny znaczeniu. Istnieją dane przemawiające za wartością prognostyczną stopnia proliferacji komórek, ekspresji komórkowych czynników wzrostu i ich receptorów, zawartości DNA w komórkach raka, ekspresji genu *p53*. Na rokowanie chorych mogą mieć wpływ również proteazy związane ze zdolnością do przerzutowania, takie jak aktywatory i inhibitory plazminogenu [7-9].

W leczeniu chorych na raka sutka stosowana jest hormonoterapia i chemioterapia. Hormonoterapia stosowana w leczeniu raka piersi ma na celu zmniejszenie wpływu estrogenów na komórki raka. W leczeniu chemicznym stosowane są różne wielolekowe programy leczenia, a celem takiego postępowania jest uzyskanie możliwie największego efektu cytotoksycznego, przy jak najmniejszej toksyczności. Obie te metody leczenia znajdują zastosowanie, zarówno u chorych na uogólnionego raka sutka, jak i w leczeniu uzupełniającym po pierwotnie radykalnym leczeniu miejscowym. W przypadku zastosowania hormonoterapii u chorych na uogólnionego raka sutka istnieje możliwość uzyskania obiektywnej odpowiedzi terapeutycznej u 30% leczonych. Leczenie chemiczne pozwala na uzyskanie w tej grupie chorych remisji u 30-70% chorych [4]. W leczeniu uzupełniającym każda z tych metod umożliwi wydłużenia przeżycia całkowitego [3].

Obecnie wskazania do zastosowania poszczególnych metod leczenia systemowego opierają się na analizie klasycznych, uznanych czynników prognostycznych [5, 6]. Natomiast czynniki, które określają prawdopodobieństwo uzyskania remisji w przypadku zastosowania określonej metody leczenia, są czynnikami predykcyjnymi. Wiedza dotycząca czynników predykcyjnych jest znacznie mniejsza niż dotycząca czynników prognostycznych. Istnieje pilna potrzeba badań nad zidentyfikowaniem tych czynników. Celem tych badań jest określenie grup chorych, które

mają możliwie największą szansę uzyskania remisji po podaniu określonego sposobu leczenia. Pozwoliło by to również na uniknięcie nieskutecznego, i co za tym idzie, niepotrzebnego leczenia toksycznymi lekami [9, 10].

Receptory estrogenów i progestagenów

U około 60% chorych na raka sutka stwierdza się obecność zarówno receptorów estrogenów jak i progestagenów. U około 20% chorych stwierdza się obecność tylko jednego z receptorów. U pozostałych 20% receptory nie występują. Występowanie receptorów związane jest z wiekiem chorych i częściej stwierdza się je u chorych w starszym wieku [11-13].

Zawartość receptorów estrogenów i progestagenów może być oznaczana dwoma metodami: biochemiczną lub immunohistochemiczną. W przypadku stosowania metody biochemicznej badanie wykonywane jest w świeżej tkance nowotworowej. Wynik otrzymujemy w postaci liczby określającej zawartość receptora, podaną w femtomolach w jednym miligramie białka cytozolu. W przypadku metody immunohistochemicznej oznaczenie wykonywane jest w skrawkach parafinowych, a wynik podawany jest jako odsetek komórek, w których stwierdzono obecność receptorów. Oznaczenie zawartości receptorów metodą immunohistochemiczną może być wykonane również w preparatach mrożonych. Zgodnie z kryteriami EORTC za receptorowo dodatnie uważa się takie raki, w których zawartość receptora estrogenowego wynosi co najmniej 10 fmol/mg białka cytozolu; w przypadku zawartości w granicach 0-9 femtomoli /mg białka cytozolu raki uważa się za receptorowo negatywne. W metodzie immunohistochemicznej za dodatnie receptorowo uważa się te raki, w których stwierdzono zabarwienie w co najmniej 10% komórek. W praktyce klinicznej stosowana może być każda z tych metod, obie bowiem pozwalają na wyodrębnienie grup chorych o różnym prawdopodobieństwie wystąpienia remisji po leczeniu hormonalnym [5, 6]. Obecnie uważa się, że obie te metody umożliwiają uzyskanie porównywalnych wyników.

Zawartość receptorów w komórkach raka sutka pozostaje w ścisłym związku z prawdopodobieństwem uzyskania remisji po zastosowaniu hormonoterapii. Współcześnie, zgodnie z rekomendacjami EORTC, za zawierające receptory czyli receptorowo dodatnie uważa się te raki, w których stwierdzono obecność jednego z receptorów [6]. W przypadku występowania w komórkach raka zarówno receptorów estrogenów (ER), jak i progestagenów (PgR), prawdopodobieństwo uzyskania remisji po zastosowaniu leczenia hormonalnego wynosi blisko 80%. W przypadku, gdy w komórkach stwierdza się obecność jednego z receptorów, prawdopodobieństwo wystąpienia remisji przy prowadzeniu hormonoterapii wynosi około 60%. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji jest tym większe, im wyższa jest zawartość receptorów w komórkach raka. U chorych, u których oba receptory nie występują, szansa uzyskania remisji po leczeniu hormonalnym wynosi mniej niż 10%. Zależność ta dotyczy wszystkich rodzajów hormo-

noterapii stosowanych u chorych na uogólnionego raka sutka [11].

W przypadku leczenia uzupełniającego chore na raka sutka, w którym stwierdzono obecność receptorów, odnoszą większą korzyść z uzupełniającego leczenia tamoksyfenem niż chore, u których nie stwierdzono obecności receptorów [3]. Ze względu na znaczenie zawartości receptorów w komórkach raka, jako czynnika predykcyjnego, oznaczanie ich zawartości w komórkach raka jest obowiązkowe u wszystkich chorych.

Ludzki receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu -2 HER-2

Białko kodowane przez onkogen HER 2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) jest receptorem dla komórkowego czynnika wzrostu. Białko to ma ciężar właściwy 185-kD i należy do grupy receptorów o aktywności kinazy tyrozyny. Receptor ten położony jest w błonie komórkowej i składa się z części zewnątrzkomórkowej i wewnątrzkomórkowej. Nie znany jest obecnie specyficzny ligand dla tego receptora. Wiadomo jednak, że w wyniku jego pobudzenia dochodzi do zainicjowania wewnątrzkomórkowych przemian, prowadzących do stymulowania komórki do podziału. Receptor ten jest również znany pod nazwą *HER 2/neu* lub *crbB-2*. Nadmierna ilość białka kodowanego przez gen *HER-2* lub mutacja w obrębie genu *HER-2* występuje u około 20-30% wszystkich chorych na raka sutka. Przyczyna nadmiernej ekspresji genu *HER-2* jest nieznana. Część badaczy podaje, że nadmierna ekspresja tego czynnika jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Istnieją również doniesienia nie potwierdzające tego faktu. Rozbieżność opinii może być związana z brakiem standaryzacji metod oznaczania *HER-2*, niewielką liczebnością grup i stosunkowo krótkim czasem obserwacji. Dodatkowo wpływ na wyniki badań może mieć fakt częstszego występowania nadmiernej ekspresji *HER-2* u chorych, u których występują inne niekorzystne czynniki rokownicze, takie jak: przerzuty w pachowych węzłach chłonnych, duży odsetek komórek w fazie S, ujemne receptory, wysoki stopień złośliwości jądrowej [14-16].

Badania przedkliniczne i kliniczne wskazują na znaczenie predykcyjne ekspresji *HER-2* w komórkach raka w przewidywaniu odpowiedzi na leczenie systemowe. W modelu zwierzęcym wykazano oporność komórek raka sutka, wykazujących nadmierną ekspresję *HER-2* na tamoksyfen [17]. Badania kliniczne, dokonane na ludziach, potwierdziły predykcyjną wartość ekspresji genu *HER-2* w przewidywaniu odpowiedzi na tamoksyfen. U chorych z nadmierną ekspresją *HER-2* występuje oporność na tamoksyfen. W grupie 65 chorych na uogólnionego raka sutka odpowiedź na leczenie tamoksyfenem uzyskano u 7%, natomiast u chorych, u których nie stwierdzono nadmiernej ekspresji tego genu, remisja wystąpiła u 37% leczonych. Szczególne znaczenie odgrywa nadmierna ekspresja *HER-2* u chorych z dodatnimi receptorami estrogenów. U chorych, u któ-

rych stwierdzono dodatnie receptory estrogenów i nadmierną ekspresję *HER-2*, prawdopodobieństwo odpowiedzi po zastosowaniu tamoksyfenu wynosi 20%. U chorych z dodatnimi receptorami estrogenów i ujemną ekspresją genu *HER-2* prawdopodobieństwo remisji po zastosowaniu tamoksyfenu wynosi 48% [18]. Nadmierna ekspresja krążącego *HER* u chorych z dodatnimi receptorami estrogenów powoduje obniżenie prawdopodobieństwa uzyskania remisji po zastosowaniu octanu megestrolu [19].

Interesującym zagadnieniem jest wpływ nadmiernej ekspresji *HER-2* na wynik leczenia chemicznego. W Guy's Hospital w Manchester zbadano wpływ ekspresji *HER-2* na przeżycie chorych, otrzymujących jako leczenie uzupełniające program CMF. Mediana przeżycia chorych z brakiem ekspresji *HER-2* wynosiła 12,7 lat, a z dodatnim była dwa razy krótsza i wynosiła 6,1 roku [20]. Inne badania potwierdzają te wyniki i wskazują na to, że chore leczone uzupełniająco programem CMF, u których nie stwierdza się nadmiernej ekspresji *HER-2* wykazują dłuższe przeżycie w porównaniu do chorych, u których stwierdzono nadmierną ekspresję *HER-2* [21, 22]. W przypadku stosowania w leczeniu uzupełniającym programów zawierających doksorubicynę zaobserwowano odwrotną zależność, to znaczy dłuższe przeżycie wykazano w przypadku chorych, u których stwierdzono nadmierną ekspresję *HER-2* [23, 24]. W przypadku chorych na uogólnionego raka sutka wykazano, że nadmierna ekspresja *HER-2* związana jest z większym prawdopodobieństwem remisji po zastosowaniu programu CMF, co jest sprzeczne z danymi pochodzącymi z badań nad uzupełniającym leczeniem tym programem [25]. Według innych badań ekspresja *HER-2* nie jest związana z prawdopodobieństwem remisji po zastosowaniu chemioterapii [26].

Dane dotyczące zależności pomiędzy ekspresją *HER-2*, a reakcją na leczenie paklitaksemem, są niejednoznaczne. W jednym z tych badań nie znaleziono takiej zależności, w trzech stwierdzono, że w przypadku nadmiernej ekspresji *HER-2* istnieje większe prawdopodobieństwo uzyskania remisji, a w jednym stwierdzono odwrotną zależność. Tak niejednoznaczne wyniki mogą być spowodowane stosowaniem różnych metod oznaczania *HER-2*, mogą one również wynikać z niewielkiej liczebności badanych grup i z krótkiego czasu obserwacji. Obecnie prowadzone są intensywne badania kliniczne, mające na celu zbadanie zależności pomiędzy ekspresją *HER-2*, a reakcją na taksoidy [27-31].

Oznaczanie ekspresji *HER-2* stało się niezwykle istotne ze względu na możliwość wykorzystania tego receptora do celów terapeutycznych. Do praktyki klinicznej wprowadzone zostało monoklonalne przeciwciało trastuzumab, które blokuje zewnątrzkomórkową część receptora. U chorych z nadmierną ekspresją *HER-2* zastosowanie tego leku umożliwia uzyskanie remisji u uprzednio intensywnie leczonych chorych w 14%. W przypadku stosowania trastuzumabu odsetek remisji wynosi 38% [32].

Receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu

Receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) jest glikoproteiną, umieszczoną w błonie komórkowej; część tego receptora położona jest wewnątrz komórki, część leży na zewnątrz komórki. Po połączeniu się czynnika stymulującego receptor z jego częścią zewnątrzkomórkową zainicjowana zostaje kaskada wewnątrzkomórkowych reakcji, w wyniku których dochodzi do podziału komórki. Nadmierną ekspresję tego receptora stwierdza się u około 35-60% wszystkich chorych na raka piersi. Znaczenie rokownicze nadmiernej ekspresji tego receptora jest niejasne. Brak standaryzacji oznaczania tego czynnika, niewielkie grupy chorych i krótki czas obserwacji powodują trudności w ostatecznym rozpoznaniu znaczenia rokowniczego tego czynnika [33, 34]. Receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu ma znaczenie dla prognozowania odpowiedzi na leczenie hormonalne. W przypadku chorych z nadmierną ekspresją tego czynnika stwierdza się oporność na leczenie hormonalne. U chorych z dodatnimi receptorami estrogenów i brakiem receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu uzyskano obiektywną remisję u 80% chorych, a całkowitą u 45% [35]. Receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu jest potencjalnym celem dla leczenia. W badaniach klinicznych znajdują się przeciwciała monoklonalne przeciwko temu receptorowi [36, 37].

Markery proliferacji

Frakcja wzrostu, czyli ta część komórek nowotworowych, która ulega podziałom, jest niezwykle istotnym elementem biologicznej aktywności guza. Istnieje kilka sposobów pomiaru aktywności proliferacyjnej nowotworu. Można tego dokonać, określając indeks mitotyczny czyli odsetek komórek w fazie M. Inną metodą jest ocena komórek syntetyzujących DNA. Określić to można za pomocą cytometrii przepływowej lub określenia odsetka komórek wychytujących znakowaną trytem tymidynę. Pomiar proliferacji można wykonać określając metodami immunohistochemicznymi antygeny, których ekspresja przypada na fazę S, G2 lub M cyklu komórkowego. Obecnie najczęściej stosowanymi metodami określania stopnia proliferacji raka sutka jest określenie odsetka komórek w fazie S lub stwierdzenie ekspresji antygenów związanych z proliferacją. Stwierdzenie dużego odsetka komórek będących w fazie S jest złym czynnikiem rokowniczym [38]. Znaczenie predykcyjne tego czynnika jest niejasne. W przypadku raków o niewielkim odsetku komórek w fazie S odpowiedź na leczenie tamoksyfenem jest lepsza niż w przypadku raków o dużym potencjale proliferacyjnym [39]. Istnieją pewne dane pozwalające sądzić, że w przypadku dużego potencjału proliferacji odsetek remisji uzyskiwanych po podaniu chemioterapii jest większy, niż gdy jest on niewielki. Prawdopodobnie jednak czas trwania tych remisji jest krótszy niż remisji u chorych u których stwierdzono niski potencjał proliferacyjny [40]. W przypadku leczenia uzupełniającego programem CMF chorych bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych

nie wykazano różnicy w przeżyciach w zależności od odsetka komórek w fazie S. Istnieją jednak dane wskazujące na to, że w przypadku raków o dużym odsetku komórek w fazie S rokowanie jest wprawdzie gorsze, ale chemioterapia uzupełniająca w sposób istotny wydłuża u tych chorych czas przeżycia bezobjawowego.

U chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi wykazano, że wysoki indeks proliferacyjny jest czynnikiem zwiększającym prawdopodobieństwo uzyskania remisji po podaniu programu CMF. Nie stwierdzono takiej zależności w odniesieniu do programów zawierających doksorubicynę [41, 42]. Inne dane nie potwierdzają tych doniesień [43-45]. Można sądzić, że chore u których stwierdzono niski indeks proliferacji, mają większe prawdopodobieństwo uzyskania remisji po zastosowaniu leków hormonalnych. Nie ma natomiast obecnie wystarczających danych dla stwierdzenia zależności pomiędzy indeksem proliferacji, a prawdopodobieństwem remisji po zastosowaniu określonego typu chemioterapii.

Ekspresja genu *p53*

Gen *p53* odgrywa kluczową rolę w kontroli cyklu komórkowego. Zaburzenia w obrębie tego genu należą do najczęściej stwierdzanych zaburzeń genetycznych u chorych na nowotwory. U chorych na raka sutka zaburzenia w obrębie tego genu stwierdza się u około 30% wszystkich pacjentów. Nadmierna ekspresja w obrębie genu *p53* związana jest z dużą proliferacją, wysokim stopniem złośliwości [44-46].

Na temat znaczenia predykcyjnego ekspresji tego genu istnieją sprzeczne opinie [47]. W badaniu wykonanym w Guy's Hospital w Manchester wykazano, że program CMF w leczeniu uzupełniającym jest równie skuteczny u chorych z prawidłową, jak i nadmierną ekspresją genu *p53*. W badaniu tym aktywność genu *p53* określano metodą immunohistochemiczną, badając występowanie białka będącego produktem tego genu [48, 49]. W innym badaniu wykazano, że mutacje w obrębie genu *p53* są związane z pierwotną opornością na doksorubicynę [50]. W dwóch badaniach stwierdzono brak zależności pomiędzy ekspresją genu *p53*, a odpowiedzią na tamoksyfen [51]. W jednym badaniu wykazano, że w przypadku nadmiernej ekspresji *p53* występuje oporność na tamoksyfen [52].

Ekspresja genu *mdm2*

Białko będące produktem genu *mdm2* hamuje aktywność białka P53. Prognostyczne znaczenie ekspresji tego genu jest nieznanne. W jednym badaniu stwierdzono, że jego nadmierna ekspresja związana jest z opornością na doksorubicynę [53].

Gen *pS2*

Po raz pierwszy gen *pS2* odkryto w komórkach ludzkiego raka sutka, poddanych działaniu estrogenów. Białko pS2 stwierdza się u 27% chorych na raka piersi. Znacznie częściej występuje ono u chorych z dodatnimi receptorami

dla estrogenów i progestagenów niż u chorych z ujemnymi receptorami. Stwierdzenie obecności tego białka jest związane z dobrym rokowaniem. Istnieją dane pozwalające sądzić, że nadmierna ilość białka PS2 związana jest z dużym prawdopodobieństwem remisji po zastosowaniu leczenia hormonalnego [54, 55].

Czynniki regulujące apoptozę

Białka z rodziny BCL2 hamują apoptozę. Powoduje to zachowanie przez komórkę zdolności do nieograniczonych podziałów. Nadmierna ekspresja u chorych, u których stwierdzono przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, związana jest z lepszą odpowiedzią na uzupełniające leczenie tamoksyfenem lub chemioterapię programem CMF. Białka z rodziny bax są czynnikiem nasilającym apoptozę. Obniżona ekspresja genu *bax* związana jest prawdopodobnie z gorszą reakcją na doksorubicynę [56, 57].

Podsumowanie

Zawartość receptorów estrogenów i progestagenów w komórkach raka ma wielokrotnie potwierdzoną wartość predykcyjną. Chorzy, u których w komórkach raka nie stwierdzono występowania receptorów hormonalnych, mają niewielką 5-10% szansę uzyskania remisji po zastosowaniu leków hormonalnych. Chorzy, u których stwierdzono obecność receptorów, mają co najmniej 60% prawdopodobieństwo uzyskania remisji po leczeniu hormonalnym. Innym czynnikiem, który może mieć związek z odpowiedzią na leczenie hormonalne jest ekspresja białka HER-2. W przypadku nadmiernej ekspresji HER-2 stwierdzono oporność na tamoksyfen i octan megestrolu. Predykcyjne znaczenie ekspresji genu *p53* jest niejasne. Opublikowane dotychczas doniesienia wskazują na możliwość istnienia takiej zależności. Z większym prawdopodobieństwem uzyskania remisji po zastosowaniu leków hormonalnych związana jest ekspresja genu *pS2*. Zwiększona ekspresja genu *bcl-2* związana jest być może z większym prawdopodobieństwem odpowiedzi na tamoksyfen.

Rola czynników predykcyjnych w przewidywaniu odpowiedzi na systemowe leczenie niehormonalne jest słabo poznana. Istnieje jeden wyjątek. Wyjątkiem tym jest zawartość receptora HER-2. Stwierdzenie nadmiernej ekspresji HER-2 związane jest z możliwością uzyskania remisji po podaniu monoklonalnego przeciwciała, skierowanego przeciwko zewnątrzkomórkowej części tego receptora. Przeciwciało to jest pierwszym lekiem z tej grupy, dopuszczonym do stosowania u chorych na raka sutka. Nadmierna ekspresja HER-2 związana jest z opornością na program CMF i z większą wrażliwością na programy zawierające antracykliny. Na temat zależności pomiędzy ekspresją HER-2 i odpowiedzią na taksoidy, opinie są sprzeczne i problem ten jest przedmiotem intensywnych badań. Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie cytostatyczne jest większe u chorych z dużą wielkością frakcji proliferacyjnej. Prawdopodobnie znaczenie predykcyj-

ne może mieć ekspresja genu *p53* i innych genów regulujących apoptozę (*bax*, *bcl-2*).

Istnieje duże zainteresowanie identyfikowaniem nowych czynników predykcyjnych. Poznanie tych czynników powinno umożliwić indywidualny dobór leczenia tak, aby było ono najskuteczniejsze. Obecnie panuje rozbieżność w interpretacji znaczenia poszczególnych czynników. Większość z nich identyfikowano na podstawie retrospektywnych analiz niewielkich grup chorych. Poszczególne zespoły stosowały różne metody utrwalania materiału i oznaczania ekspresji poszczególnych czynników. Do badań włączano niewielkie grupy chorych. Nieznane są korelacje pomiędzy nowymi czynnikami predykcyjnymi. Ze względu na duże znaczenie kliniczne identyfikacji czynników predykcyjnych istnieje pilna potrzeba przeprowadzenia badań klinicznych, w których oceniono by ekspresję czynników w dużych grupach chorych. Istotnym warunkiem takiego badania jest zapewnienie jednolitego standardu utrwalania materiału i przeprowadzania oznaczenia. Chorzy włączani do takiego badania powinni być leczeni według jednolitych zasad. Niezbędnym elementem opracowania powinna być analiza wieloczynnikowa. Przeprowadzenie takich badań powinno pozwolić na wyodrębnienie grup chorych, u których zastosowanie określonej metody leczenia daje największą szansę uzyskania dobrego efektu klinicznego.

Dr n. med. Tadeusz Pieńkowski

Klinika Nowotworów Sutka
Centrum Onkologii-Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. W.K. Roentgena 5
02-781 Warszawa

Piśmiennictwo

- Harris JR, Lippman ME, Veronesi U i wsp. Breast Cancer 1. *N Eng J Med* 1992; 327: 319-328.
- Harris JR, Lippman ME, Veronesi U i wsp. Breast Cancer 2. *N Eng J Med* 1992; 327: 390-398.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal cytotoxic or immune therapy 133 randomized trials involving 31 000 recurrences and 24 000 deaths among 75 000 women. *Lancet* 1992; 339: 71-85.
- Flamm-Honing S. Treatment of metastatic disease 669-734. W: Harris JR, Lippman ME, Morrow M. (red.) *Diseases of the breast*. Lippincott-Raven 1996.
- Goldhirsh A, Wood WC, Senn HJ. International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *Eur J Cancer* 31A, 1754-9, 1995 M. Lippincott-Raven 1996.
- Manual for clinical research in breast cancer. EORTC breast cancer cooperative group. *Excerpta medica* 1998.
- Jeziorski A, Jakubik J. Liczba zajętych przerzutowo węzłów chłonnych pachy jako czynnik prognostyczny w raku sutka. *Nowotwory* 1995; 45: 652-662.
- Ravdin PM. Prognostic factors in breast cancer. W: Bonadonna G, Hortobagyi GN, Giani M (red.) *Textbook of breast cancer a clinical guide to therapy*. London: Martin Dunitz; 1997, 35-63.
- Domagała W. Klasyczne i nowe czynniki prognostyczne i predykcyjne w raku sutka u kobiet. *Nowotwory*, 1996; 46: 669-690.
- Clark GM Prognostic and predictive factors. W: Harris JR, Lippman ME, Morrow M (red.). *Disease of the breast*. Lippincott-Raven 1996, 461-485.

11. Ravdin PM, Green S, Mehn K i wsp. Prognostic significance of progesteron receptor levels in estrogen receptor positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen a results of prospective Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1284-1291.
12. Katz RI, Patel S, Sneigol i wsp. Comparison of immunocytochemical and biochemical assays for estrogen receptor in five nude aspirates and histologic sections from breast carcinomes. *Breast Cancer Research Treatment* 1990; 15: 181-203.
13. Alberts SR, Ingle JN, Roche PR i wsp. Comparison of estrogen receptor determinations by a biochemical ligand-binding assay and immunohistochemical staining with monoclonal antibody ER1D5 ifemads with lymph node positio breast carcinoma entered in two prospective clinical trials. *Cancer* 1996; 78: 764-772.
14. Mien-Chie Hung, Yiu-Keung-Lau. Basic science of HER-2/neu. A review. *Semin Oncol* 1999; 26: 51-59.
15. Barnes DM, Lammie GA, Millis RR, i wsp. An immunohistochemical evaluation of c-erb B-2 expresion in human breast carcinoma. *Br J Cancer* 58, 448-452, 1988
16. Ciocca DR, Fujimura FK, Tonlee AK i wsp. Correlation of HER-2/neu amplification with expression and with other prognostic factors in 1103 breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1279.
17. Benz CC, Scott GK, Samp Jc i wsp. Estrogen depent tamoxifen-resistant tumorigenic growth of MCF-7 cell transtectal with HER-2/neu. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 24: 85-88.
18. Wright C, Nicholson S Angus B i wsp. Relationship between c-erbB2 protein product expression and response to endocrine therapy in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1992; 65: 118-123.
19. Leitzel K, Teramoto Y, Konrad K i wsp. Elevated serum c-erbB-2 antigen levels and decreased response to hormone therapy of breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1129-1135.
20. Henderson IC, Patek AJ. The relationship between prognostic and predictive factors in the management of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1988; 52: 261-288.
21. Allred DC, Clark GM, Tandon AK i wsp. HER 2/neu in node negative breast cancer: prognostic significance of overexpression influenced by the presence of in situ carcinoma. *J Clin Oncol* 1992; 10: 599-605.
22. Gasterson BA, Gelber RD, Goldhirsh A i wsp. Prognostic importance of c-erbB2 expression in breast cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1049-1056.
23. Muss HB, Thor AD, Berry DA i wsp. C-erbB2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Eng J Med* 1994; 330: 1260-1266.
24. Paik S, Bryant J, Park C i wsp. cerbB2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node popositive hormone receptor negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1367-1370.
25. Berns EN, Foekkens Ja, van Staversen IL i wsp. Oncogene amplificatin and prognosis in breast cancer. Relationship with systemic treatment. *Gene* 1995; 159: 11-18.
26. Revillion F, Hebbar M, Bonnetterre J i wsp. Plasma cell c-erbB2 concentrations in relations to chemotherapy in breast cancer patients. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 231-234.
27. Seidman AD, Baselga, Yao TJ i wsp. HER-2/neu expression and clinical taxane sensitivity. A multivariate analysis in patients with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Oncol* 1996; 15: 104.
28. Stender MJ, Neuberger D, Wood W i wsp. Correlation of circulating c-erbB2 extracellular domain (HER-2) with clinical outcome in patients with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Oncol* 1997; 16: 541.
29. Colomer R, Montero S, Luch B i wsp. Circulating HER 2/neu predicts resistance to taxol /adriamycin in metastatic breast carcinoma: preliminary results of a multicentric prospective study. *Proc Am Soc Oncol* 1997; 16: 492.
30. Giani L, Gapri G Mezzuleri A i wsp. HER 2/neu amplification and response to doxorubicin/paclitaxel (AT) in women with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Oncol* 1997; 16: 491.
31. Hayes DF, Bast RC, Desch CE i wsp. Tumor marker utility grading system a framework to evaluate clinical utility of tumors markers. *J Natl Cancer Inst* 1998; 88: 1456-1466.
32. Shak S. Overview of the trastuzumab (Herceptin) anti HER2 monoclonal antibody clinical program in HER 2 overexpressing metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1999; 26: 71-74.
33. Klijn JGM, Berns PM, Schmitz PIM i wsp. The clinical significance of epidermal growth factor receptor (EGF-R) in human breast cancer: a review on 5232 patients. *Endocr Rev* 1992; 13: 3-13.
34. Klijn JGM, Berns PM, Scmitz PIM i wsp. Epidermal growth factor receptor (EGF-R) in clinical breast cancer update 1993. *Endocr Rev* 1993; 13: 171-175.
35. Nicholson RI, McClelland RA, Gee JMW i wsp. Epidermal growth factor expression in breast cancer: association with response to endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 29: 117-126.
36. Niwińska A. Typ ploidii DNA a okres wolny od wznowy u chorych na raka sutka bez przerzutów do węzłów chłonnych. Praca doktorska. Warszawa: Centrum Onkologii, 1994.
37. Baselga J, Mendelsohn J. The epidermal growth factor as a target in breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 29: 127- 132.
38. Hedley DW, Clark GM, Cornelisse CJ i wsp. Consensus review of the clinical utility of DNA cytometry in carcinoma of the breast. *Cytometry* 1993; 14: 842-486.
39. Paradiso A, Tomassi S, Mangic A. Tumor proliferative activity, progesteron receptor status estrogens receptor levels and clinical outcome of estrogen receptor positive advanced breast cancer. *Cancer Res* 1990; 50: 2958-2962.
40. Remvikos Y, Beuzeboc P, Zajdela A. Correlation of pretreatment proliferative activity of breast cancer with the response to cytotoxic chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1383-1387.
41. Gardin G, Alama A, Rosso R i wsp. Relationship of variation in tumor cell kinetics induced by primary chemotherapy to tumor regression and prognosis in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 32: 311-318.
42. Silvestrini R, Daidone HG, Valagussa P i wsp. Cell kinetics as a prognostic factor in locally advanced breast carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 375-399.
43. Amadori D, Volpi A, Marltoni R. Cell proliferation as a prediction factor of response to chemotherapy in metastatic breast cancer. A prospective study. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 43: 7-14.
44. Isola J, Visakorri T, Moli K i wsp. Association of overexpression of tumor supresor protein p 53 with rapid cell proliferation and poor prognosis in node negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1109-1113.
45. Domagała W, Markiewicz M, Harezga B i wsp. Prognostic significance of tumor call proliferation rote as determined by the MIB-1 antibody in breast carcinoma. Its relation ship with vimetin and p53 protein. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 147-151.
46. Makris A, Pawles TJ, Dowseth i wsp. p53 protein overexpression and chemosenbitivity in breast cancer. *Lancet* 1995; 345: 1181-1182..
47. Domagała W, Stricer G, Szadowska A i wsp. p53 protein and vimetinin invasive ductal NOS breast carcinoma relation ship with survival and sites of metastases. *Eur J Cancer* 1994; 30: 1527-1534.
48. Milles DW, Harris WH, Gillett CF i wsp. The effect of c-erbB2 and estrogen receptor status on survival of women with primary priary breast cancer treatment with adjuvant CMF. *Int J Cancer* 1999; 84: 3054-3059.
49. Dublin EA, Miles DW, Rubens RD i wsp. p53 immunohistochemical staining and survival after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Int J Cancer* 1997; 74: 605-608.
50. Lonnig PE, Johnsen H, Guisle S i wsp. Tp53 as a predictor of response to chemotherapy in breast cancer Howell A, Dowsett M, Elsevierw Science 1999.
51. Elledge R, Green S, Howell A i wsp. bcl2, p53 and response to tamoxifen in ER positive metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Oncol* 1996; 15: 123.
52. Elledge RM Allred DC. Prognostic and predictive value of p53 and p21 in breast cancer. *Breast Cancer Res Tret* 1998; 52: 79-98.
53. Toi M, Suzuki A, Soji S. Association of mdm 2 expressions and doxorubicin resistance in human breast cancer. *Proc Am Assoc Cancer Research* 1997; 38: 237.
54. Foekens JA, Rio MC, Sequin S. Prediction of relapse and survival in breast cancer patients by pS2 protein status. *Cancer Res* 1999; 50: 3832-3836.
55. Spyrtatos F, Andrieu C Haen H i wsp. pS2 and response to adjuvant hormone therapy in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1994; 68: 394-399.
56. Gasparini G, Barbaresch M, Doglioni C i wsp. Expression of bcl2 protein predicts efficacy of adjuvant treatments in operable node positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 189-198.
57. Krajewski S, Blomquist C, Franssilk K. Reduced expression of proapoptotic gene bax is asocioted with poor response rate to combination chemotherapy and shorter survival in women with metastatic breast adenocarcinoma. *Cancer Res* 1995; 55: 4471-4478.

Otrzymano: 29 października 1999 r.
Przyjęto do druku: 15 marca 2000 r.