

**Tom Wei-Wu Chen<sup>1</sup>, Philippe L. Bedard<sup>1,2</sup>**
<sup>1</sup>Drug Development Program, Division of Medical Oncology and Hematology, Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Ontario, Kanada

<sup>2</sup>Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Kanada

# Spersonalizowane leczenie chorych na raka piersi z przerzutami

Personalized medicine for metastatic breast cancer

 Przedrukowano za zgodą z: *Curr. Opin. Oncol.* 2013; 25: 615–624

**Adres do korespondencji:**

 Philippe L. Bedard  
 Drug Development Program, Division  
 of Medical Oncology and Hematology,  
 Princess Margaret Cancer Centre  
 5–125, 610 University Avenue, Toronto,  
 ON M5G 2M9, Canada  
 Tel: +1 416 946 4534  
 Faks: +1 416 946 4563  
 e-mail: philippe.bedard@uhn.ca

**STRESZCZENIE**

**Cel przeglądu.** Dzięki nowym technikom sekwencjonowania DNA można identyfikować w materiale biopsyjnym u chorych na raka piersi z przerzutami powtarzające się zmiany w genomie, co może prowadzić do molekularnego selekcjonowania przypadków do badań klinicznych nad lekami ukierunkowanymi. W niniejszym przeglądzie przedstawiano aktualne dane dotyczące powtarzających się zmian w genomie w raku piersi z przerzutami, a także podsumowano wyniki badań klinicznych wczesnej fazy dotyczących nowych leków ukierunkowanych.

**Najnowsze odkrycia.** Postęp kliniczny w zakresie personalizacji leczenia obejmuje zastosowanie leków ukierunkowanych na szlak PI3K/mTOR, receptor czynnika wzrostu fibroblastów, receptor typu drugiego ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu, szlaki naprawy DNA oraz szlaki regulujące cykl komórkowy. Leki ukierunkowane na szlak PI3K/mTOR wykazują aktywność w raku piersi opornym na leczenie hormonalne i trastuzumab. W podgrupie chorych na raka piersi z przerzutami, po preselekcji w kierunku aberracji w zakresie wymienionych szlaków, wykazano potencjalną aktywność leków ukierunkowanych na szlak PI3K/mTOR, FGFR i polimerazę poli(ADP-rybozy). Prowadzone są również badania oceniające skuteczność leczenia skojarzonego z udziałem leków ukierunkowanych, hormonoterapii, leków przeciw HER-2 lub też chemioterapii w grupach chorych z określonymi zmianami genomu w zakresie genów receptorów hormonalnych, szlaku HER-2 czy też pozostałych istotnych szlaków sygnałowych.

**Podsumowanie.** Obecnie wdrażane jest nowe podejście do spersonalizowanego leczenia chorych na raka piersi z przerzutami. Uwzględnia ono selekcję molekularną mającą na celu identyfikację istotnych klinicznie zmian w genomie oraz leczenie ukierunkowane molekularnie. Konieczne jest prowadzenie badań klinicznych, które pozwolą wykazać, czy dane subpopulacje chorych na raka piersi z przerzutami mogą odnieść rzeczywistą korzyść z leczenia dobraneo według zmian w genomie.

**Słowa kluczowe:** rak piersi z przerzutami, sekwencjonowanie nowej generacji, medycyna spersonalizowana, leczenie ukierunkowane

**ABSTRACT**

**Purpose of review.** With recent advances in DNA sequencing technology, recurrent genomic alterations can be identified in tumor samples from patients with metastatic breast cancer (MBC) to enrich clinical trials testing targeted therapies. This review provides an overview of clinically relevant genomic alterations in MBC and summarizes the recent clinical data from early phase trials of novel targeted treatments.

**Recent findings.** The clinical development of personalized treatment includes targeted agents directed against PI3K/mTOR, fibroblast growth factor receptor (FGFR), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), DNA repair, and cell cycle pathways. PI3K/mTOR pathway drugs are active in endocrine and trastuzumab-resistant disease. Drugs targeted at PI3K/mTOR, FGFR, and poly(ADP-ribose) polymerase show early signs of efficacy in MBC subpopulations enriched with relevant pathway aberrancies. Regimens combining targeted agents with either endocrine, anti-HER2, or chemotherapy treatments are also being studied in hormone receptor-defined and HER2-defined or pathway-enriched subgroups.

 Onkologia w Praktyce Klinicznej  
 2014, tom 10, nr 1, 52–62  
 Copyright © 2013 Wolters Kluwer Health  
 Lippincott Williams & Wilkins  
 Tłumaczenie: dr n. med. Aleksandra  
 Hołowiecka  
 Wydanie polskie: VM Media sp. z o.o.  
 VM Group sp.k.  
 ISSN 1734–3542  
 www.opk.viamedica.pl

**Summary.** A new approach to personalized medicine for MBC that involves molecular screening for clinically relevant genomic alterations and genotype-targeted treatments is emerging. Clinical trials are needed to determine whether rare subpopulations of MBC benefit from genotype-targeted treatments.

**Key words:** metastatic breast cancer, next-generation sequencing, personalized medicine, targeted therapy

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, 1: 52–62

## Kluczowe zagadnienia

- Sekwencjonowanie DNA stosuje się w celu identyfikacji klinicznie istotnych zmian w genomie w próbkach guza pobranego od chorych na raka piersi z przerzutami
- Wykazano obiecującą aktywność grup leków ukierunkowanych molekularnie w subpopulacjach raka piersi z przerzutami zdefiniowanych na podstawie stwierdzanych zmian w genomie
- W celu rozwoju spersonalizowanego leczenia chorych na raka piersi z przerzutami konieczne jest stworzenie nowego paradygmatu molekularnego klasyfikowania istotnych klinicznie zmian w genomie i scharakteryzowanie DNA wyizolowanego z wielu ognisk raka piersi

## Wstęp

Możliwości leczenia chorych na raka piersi z przerzutami uległy istotnym zmianom na przestrzeni ostatnich 30 lat. Postęp w znacznym stopniu wynikał z odkrycia, że receptor estrogenowy (ER, *estrogen receptor*) oraz receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*) stanowią cele terapeutyczne [1–3]. Niemniej rak piersi z przerzutami pozostaje chorobą nieuleczalną i nadal konieczne są intensywne badania mające na celu identyfikację nowych punktów uchwytu leczenia. Istnieje wiele niezmiernie interesujących metod eksperymentalnych ukierunkowanych na nowe cele terapeutyczne. Metody te mogą być najbardziej przydatne w leczeniu subpopulacji chorych raka piersi z obecnością specyficznych zmian w genomie powodujących zwiększoną wrażliwość na dane postępowanie terapeutyczne. W ostatnim czasie w wyniku prowadzonych na szeroką skalę międzynarodowych, wielośrodkowych projektów badawczych, takich jak *The Cancer Genom Atlas* (TCGA), *Molecular Taxonomy of Breast Cancer International Consortium* (METABRIC) oraz *International Cancer Gene Consortium* (ICGC), udało się opracować kompletną charakterystykę genomu raka piersi [4\*\*, 5\*\*].

Wymienione badania umożliwiły zidentyfikowanie powtarzających się zmian w genomie, które potencjalnie leżą u podstaw rozwoju nowotworu, co może stanowić podstawę doboru i analizy specyficznych metod leczenia. W niniejszym artykule przedstawiono przegląd powtarzających się zmian w genomie komórek raka piersi, które mogą zostać wykorzystane do selekcjonowania chorych do badań klinicznych. Przedyskutowano też znaczenie uwzględnienia cech genomu raka piersi przy podejmowaniu decyzji w praktyce klinicznej.

## Powtarzające się zmiany w genomie zidentyfikowane w *The Cancer Genom Atlas*

W projekcie TCGA dotyczącym raka piersi 825 próbek nowotworu poddano analizie przy pomocy wielu technik biologii molekularnej i genetyki w celu ustalenia zmian w zakresie DNA, mRNA oraz białek [4\*\*]. Wzór powtarzających się zmian w genomie jest odmienny dla poszczególnych podtypów raka piersi. Powtarzające się mutacje niektórych genów, takich jak *TP53* i *PIK3CA*, stwierdza się natomiast we wszystkich podtypach nowotworu. Zmiany dotyczące innych klinicznie istotnych genów, takich jak *FGFR1* i *BRC1*, występują częściej specyficznie dla poszczególnych podtypów [4\*\*]. Przegląd wybranych zmian w genomie, mających znaczenie kliniczne w aspekcie rozwoju raka piersi, ujętych w TCGA, przedstawiono w tabeli 1 [4\*\*, 6\*, 7\*].

## Klasyfikacja molekularna i personalizacja leczenia chorych na raka piersi z przerzutami

Koncepcja spersonalizowanego leczenia chorych na raka piersi z przerzutami opiera się na założeniu, że leczenie ukierunkowane na zaburzenia sprzyjające progresji doprowadzi do poprawy wyników. Prowadzone na dużą skalę projekty badawcze, takie jak TCGA, pozwoliły na stworzenie map najczęściej powtarzających się mutacji somatycznych i zmian liczby kopii genów w raku piersi, co może być wykorzystane w praktyce klinicznej poprzez selekcjonowanie molekularne chorych na raka piersi z przerzutami. Analiza materiału biopsyjnego pod kątem powtarzających się zmian genomu, potencjalnie

Tabela 1. Częstość występowania wybranych zmian genomu w podtypach PAM50 raka piersi opisana w części dotyczącej raka piersi w *The Cancer Genom Atlas*

Gen	Typ zmiany	Luminalny A	Luminalny B	Z nadekspresją HER2	Podstawny
		(n = 224/214) <sup>a</sup>	(n = 124/119) <sup>a</sup>	(n = 57/52) <sup>a</sup>	(n = 93/88) <sup>a</sup>
		Liczba pacjentów (%)			
PIK3CA	Mutacja	104 (46,4)	39 (31,4)	22 (38,6)	6 (8,6)
	Amplifikacja	37 (17,3)	28 (23,5)	16 (29,6)	43 (48,9)
PIK3R1	Mutacja	4 (1,8)	4 (3,2)	4 (7,0)	2 (2,1)
INPP4B	Mutacja	2 (0,9)	1 (0,8)	0	1 (1,0)
	Delecja	19 (8,9)	20 (16,8)	16 (29,1)	25 (28,4)
PTEN	Mutacja	9 (4,0)	6 (4,8)	1 (1,5)	1 (1,0)
	Delecja	25 (11,7)	25 (21,0)	9 (16,4)	27 (30,7)
AKT1	Mutacja	8 (3,6)	3 (2,4)	1 (1,7)	0
	Amplifikacja	15 (7,0)	12 (10,1)	11 (20,0)	8 (9,1)
AKT2	Amplifikacja	26 (12,2)	22 (18,5)	6 (10,9)	23 (26,1)
AKT3	Amplifikacja	132 (61,7)	82 (68,9)	37 (67,3)	60 (68,2)
FGFR1	Amplifikacja	23 (9,8)	22 (16,5)	2 (3,4)	5 (6,2)
FGFR2	Amplifikacja	8 (3,7)	10 (8,4)	7 (12,7)	16 (18,2)
FGFR3	Amplifikacja	12 (5,6)	11 (9,2)	2 (3,6)	3 (3,4)
FGFR4	Amplifikacja	36 (16,8)	31 (26,1)	3 (5,5)	7 (7,8)
FGF3	Amplifikacja	29 (12,3)	37 (27,8)	8 (13,8)	2 (2,5)
CCND1	Amplifikacja	62 (38,9)	69 (58,0)	21 (38,1)	13 (14,8)
CDK4	Amplifikacja	30 (14,0)	29 (24,4)	13 (23,6)	4 (4,6)
CDK6	Amplifikacja	30 (14,0)	19 (16,0)	6 (10,9)	28 (31,8)
ERBB2	Mutacja	3 (1,3)	2 (1,6)	2 (3,5)	
	Amplifikacja	35 (16,4)	35 (29,4)	44 (80,0)	13 (14,8)
BRCA 1	Mutacja zarodkowa	3 (1,3)	1 (0,8)	0	9 (11,1)
	Mutacja somatyczna	1 (0,4)	0	1 (3,4)	5 (6,2)
BRCA2	Mutacja zarodkowa	6 (2,4)	4 (3,0)	0	3 (3,7)
	Mutacja somatyczna	1 (0,4)	2 (1,5)	4 (6,9)	3 (3,7)
c-MET	Mutacja	1 (0,4)	1 (0,8)	0	1 (1,1)
	Amplifikacja	29 (13,6)	15 (12,6)	4 (7,2)	25 (28,4)
TP53	Mutacja	27 (12,0)	39 (31,4)	42 (73,7)	68 (73,1)

<sup>a</sup>Wskazuje liczbę próbek nowotworu w każdej z podgrup określonych metodą PAM50, które zostały poddane analizie mutacji/zmiany liczby kopii genów (uzupełniająca tab. 6 projektu TCGA [4\*\*])

BRCA1/2 (*breast cancer antigen 1/2*) — antygen raka piersi 1/2; CCND1 (*cyclin D1*) — cyklina D1; ERBB2 (*v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homologue 2*) — homolog drugi wirusowego onkogenu białaczki erytroblastycznej; FGF/FGFR1 (*fibroblast growth factor/receptor 1*) — czynnik wzrostu fibroblastów/jego receptor 1; HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) — receptor dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2; INPP4B (*inositol polyphosphate-4-phosphatase, type II*) — fosfataza polifosforanowa 4 inozytoli, typ II; PIK3CA (*phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha*) — kinaza 3 4,5 dwufosforanu fosfatydyloinozytoli, pojednostka katalityczna alfa; PTEN (*phosphatase and tensin homologue*) — homolog tensyny i fosfatazy; TCGA — *The Cancer Genome Atlas*; dane na podstawie [4\*\*, 6\*, 7\*]

będących punktem uchwytu dla leków, pozwala na wprowadzenie do badań nad lekami ukierunkowanymi molekularnie chorych z genotypem, który może być wrażliwszy na leczenie [8].

Ze względu na niedawne sukcesy odniesione w zakresie leczenia ukierunkowanego chorych na nowotwory, w tym wdrożenia inhibitorów BRAF w czerniaku z obecną mutacją genu *BRAF* czy też inhibitorów ALK

w niedrobnokomórkowym raku płuca (NDRP) z translokacją *EML4-ALK*, badania nad możliwością selekcjonowania molekularnego pod kątem specyficznego leczenia onkologicznego stają się coraz powszechniejsze [9, 10, 11\*, 12, 13].

Podejście to dodatkowo jest stymulowane zmniejszającymi się kosztami metod sekwencjonowania DNA oraz wzrostem liczby leków ukierunkowanych mole-

kularnie, ocenianych obecnie w badaniach klinicznych wczesnej fazy.

### Grupy leków ukierunkowanych z potencjalnym markerem molekularnym

Obecnie ponad 800 leków pozostaje w fazie badań, których intencją jest ich zastosowanie w leczeniu onkologicznym [14]. Wiele spośród tych leków dotyczy raka piersi, ze względu na częste występowanie w przypadku tego nowotworu zmian w genomie, które potencjalnie warunkują odpowiedź na leki ukierunkowane. W dalszej części artykułu przedstawiono aktualny przegląd głównych grup leków ukierunkowanych molekularnie, wstępne dane o ich skuteczności pochodzące z badań klinicznych wczesnej fazy oraz wykaz powtarzających się zmian genomu mogących stanowić czynnik predykcyjny odpowiedzi na leczenie. Zestawienie badań klinicznych dotyczących poszczególnych subpopulacji chorych na raka piersi przedstawiono w tabeli 2.

### Szlak PI3K

Szlak PI3K jest ważnym szlakiem metabolicznym zarówno w komórkach zdrowych, jak i w procesie kancerogenezy. W raku piersi dochodzi do istotnej aktywacji szlaku PI3K [15–17]. Lopez-Knowles i wsp. [18] wykazali, że w co najmniej 72% (139/193) przypadków raka piersi obserwuje się przynajmniej jedno zaburzenie molekularne w szlaku PI3K. Do aktywacji szlaku PI3K dochodzi najczęściej w wyniku mutacji genu *PIK3CA* (26%) lub też utraty funkcji PTEN (33%) [19].

Mutacje genu *PIK3CA* występują najczęściej w dwóch tzw. „miejscach aktywnych” (*hotspots*) (ekson 9. i 20.). Do utraty funkcji PTEN dochodzi natomiast w drodze mutacji somatycznej, delecji, utraty heterozygotyczności bądź też metylacji promotora [19–21]. Mutacje genu *PIK3CA* oraz utrata PTEN wykluczają się wzajemnie [19, 22], co sugeruje, że poznanie dokładnego mechanizmu aktywacji szlaku PI3K może pozwolić na dobór skutecznej metody leczenia. Szlak PI3K może także uczestniczyć w powstawaniu oporności na leczenie hormonalne [23, 24] oraz ukierunkowane przeciw HER2 [25, 26].

W obrębie szlaku PI3K istnieją liczne punkty uchwytu dla leków ukierunkowanych molekularnie. Wyróżnia się następujące grupy dostępnych inhibitorów: mTORC1 (rapalogs), pan-PI3K, podwójne PI3K/mTOR, specyficzne dla izoformy alfa PI3K oraz dla izoformy beta PI3K, oszczędzające izoformę beta PI3K oraz Akt. Dotychczas w dwóch badaniach

klinicznych III fazy wykazano aktywność inhibitora mTORC1, ewerolimusu, zarówno w hormonoopornym (BOLERO-2) [27\*\*], jak i w HER2-opornym raku piersi z przerzutami (BOLERO-3) [28\*]. Po przeprowadzeniu celowanego sekwencjonowania DNA metodą nowej generacji archiwalnych tkanek nowotworu w podgrupie chorych włączonych do badania BOLERO-2 nie wykazano korzyści terapeutycznej z podania egzemeztanu w skojarzeniu z ewerolimusem w porównaniu do monoterapii egzemeztanem u chorych z obecną przynajmniej jedną mutacją szlaku PI3K [29\*].

Niedawno, w celu zredukowania niektórych działań niepożądanych inhibitorów pan-PI3K lub pan-PI3K/mTOR (np. wysypki, toksyczności ze strony przewodu pokarmowego, wzrostu stężenia enzymów wątrobowych) opracowano inhibitory specyficzne dla izoform PI3K. Jak wynika z danych przedklinicznych, inhibitory PI3K specyficzne dla izoform mogą wywierać silniejszy efekt na komórki z obecną mutacją lub amplifikacją genu *PIK3CA* [30]. Dane z badań klinicznych wczesnej fazy wykazały obiecującą aktywność zarówno selektywnego inhibitora izoformy alfa PI3K (BYL1719), jak i oszczędzającego izoformę beta (GDC-0032) w zaawansowanym raku piersi z obecnymi zaburzeniami genu *PIK3CA* [31\*, 32\*].

### Szlak czynnika wzrostu fibroblastów

W skład szlaku sygnałowego czynnika wzrostu fibroblastów (FGF, *fibroblast growth factor*) wchodzi wiele ligandów dla FGF oraz 4 receptory przezłonowe (FGFR-1, 2, 3 i 4). Szlak sygnałowy FGF uczestniczy w procesach proliferacji, angiogenezy oraz wytwarzania oporności na hormonoterapię w raku piersi z wykazaną ekspresją receptorów estrogenowych [33, 34].

Gen *FGFR1* ulega amplifikacji w 8–10% przypadków raka piersi. Często amplifikację *FGFR1* obserwuje się w raku piersi ze stwierdzoną ekspresją receptora estrogenowego, wysokim indeksem proliferacyjnym wykazanym badaniem immunochemicznym ekspresji Ki-67 i/lub podtypem luminalnym B stwierdzanym w ocenie mikromacierzy [35, 36]. Dodatkowo, w 10–12% przypadków raka piersi stwierdza się amplifikację 11q13. W obszarze tym znajdują się geny dla cykliny D1 (CCND1), FGF3 i FGF4. Pojawienie się amplifikacji 11q13 koreluje ze złym rokowaniem [35, 37]. Jak dotąd, większość danych klinicznych dotyczących skuteczności inhibitorów FGFR u chorych na raka piersi pochodzi z badań nad inhibitorami wielokierunkowymi, takimi jak dowitynib (TKI258), briwanib oraz lucitanib (E-3810), które oprócz hamowania receptorów FGF hamują także receptory śródbłonkowego czynnika wzrostu typu 1 i 2 (VEGFR, *vascular endothelial growth factor recep-*

Tabela 2. Badania kliniczne nad lekami ukierunkowanymi molekularnie w zdefiniowanych molekularnie podgrupach raka piersi z przerzutami

Punkt uchwytu leku	Lek (leki)	Zdefiniowane podgrupy	Badanie kliniczne	Faza
mTORC1	Ewerolimus (+ egzemestan)	ER+/HER- pomenopauzalny LABC/MBC oporny na 1. linię AI	NCT00863655 (BOLERO-2)	III zatwierdzone przez FDA i EMA
	Ewerolimus (+ trastuzumab + winorelbina)	HER2+ LABC/MBC oporny na trastuzumab i taksany	NCT01007942 (BOLERO-3)	III
Dwukierunkowy pan-PI3K/mTOR	GDC-0980 (+ fulwestrant)	Część I: ER+/HER2- pomenopauzalny LABC/MBC oporny na AI; część II: kryteria jak dla części I i mutacja PIK3CA	NCT01437566	II
	BEZ235 (+ ewerolimus)	ER+/HER2- MBC po przynajmniej jednej linii chemioterapii i hormonoterapii	NCT01482156	I
	BEZ235 (+ trastuzumab)	HER2+ LABC/MBC niepowodzenie przy trastuzumabie	NCT01471847	Ib/II
	BEZ235 (+ paklitaksel)	HER2- LABC/MBC	NCT01495247	Ib/II
	XL765 (+ letrozol)	HR+/HER2- MBC oporny na AI	NCT01082068	I/II
Pan-PI3K	BKM120 (+ fulwestrant)	ER+/HER2- MBC oporny na 1. linię AI	NCT01633060 (BELLE4)	III
	BKM120 (+ fulwestrant)	ER+/HER2- pomenopauzalny LABC/MBC progresja w czasie lub po leczeniu opartym na inhibitorze mTOR	NCT01633060 (BELLE3)	III
	BKM120 (+ trastuzumab)	HER2+ MBC niepowodzenie po trastuzumabie	NTC01132664	Ib/II
	BKM120	TNBC	NCT01629615	II
	BAY80-6946 (+ paklitaksel)	Zaawansowane guzy lite	NCT01411410	I
	XL147 (+ letrozol)	HR+/HER2- MBC oporny na AI	NCT01082068	I/II
	XL147 (+ trastuzumab/T + paklitaksel)	HER2+ MBC niepowodzenie po trastuzumabie	NCT01042925	I/II
	GDC0941 (+ paklitaksel)	HR+/HER2- LRBC/MBC chemioterapia 1. linii	NCT01740336	II
	GDC0941 (+ fulwestrant)	Część I: ER+/HER2- pomenopauzalny LABC/MBC oporny na AI; część II: kryteria dla części I i mutacja PIK3CA	NCT01437566	II
PI3K-alfa, gamma, delta (oszczędzające beta)	GDC0032 (+ fulwestrant/letrozol)	HR+ LABC/MBC po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia	NCT01296555	I
	GDC0032 (+ docetaksel/paklitaksel)	HER2- LRBC/MBC	NCT01862081	I
PI3K-alfa selektywne	BYL710	Guzy lite ze zmianami genu <i>PIK3CA</i>	NCT01219699	I
	BYL719 (+ fulwestrant)	ER+/HER2- pomenopauzalny LABC/MBC ze znanym statusem <i>PIK3CA</i>		
	BYL719 (+ letrozol/egzemestan)	HR+ postmenopauzalny MBC oporny na AI lub AI z ewerolimusem	NCT01870505	I
	BYL719 (+ genitumab)	HR+ MBC z mutacją lub amplifikacją <i>PIK3CA</i>	NCT01708161	I/II

→

**Tabela 2. Badania kliniczne nad lekami ukierunkowanymi molekularnie w zdefiniowanych molekularnie podgrupach rozszianego raka piersi (cd.)**

	BYL719 (+ LEE011 + letrozol)	Faza Ib część 1A i 2A rozszerzona oraz faza II: leczenie pierwotnego MBC; faza I część 1, 2 i 3 eskalacja dawki: dowolna linia leczenia hormonalnego i nie więcej niż 1 linia chemioterapii MBC	NCT01872260	Ib/II
	INK1117 (MLN1117)	Zaawansowane guzy lite	NCT01449370	I
PI3K-beta selektywne	GSK2636771	Zaawansowane guzy lite z niedoborem PTEN	NCT01458067	I/IIa
Akt	MK2206	LABC/LRBC/MBC z mutacją PIK3CA lub AKT lub utratą PTEN	NCT01277757	II
	AZD5363 (+ paklitaksel)	Część A: wszystkie MBC Część B: ER+ MBC Stratyfikacja według statusu mutacji PIK3CA	NCT01625286 (BEECH)	I/II
	GDC0068 (+ inhibitor GDC0973 MEK)	Zaawansowane guzy lite	NCT01562275	I
FGFR	Dowitynib (TKI258) (+ AI)	HR+/HER2- pomenopauzalny MBC oporny na AI z potwierdzoną amplifikacją FGFR1	NCT01484041	I/II
	Dowitynib (+ fulwestrant)	HR+/HER2- pomenopauzalny LABC/MBC oporny na leczenie hormonalne	NCT01528345	II
	BGJ398	Zaawansowane guzy z amplifikacją FGFR1/amplifikacją FGFR2/mutacją FGFR3	NCT01004224	I
	AZD4547	HER2- MBC z amplifikacją FGFR1	NCT01795768	II
	AZD4547 (+ fulwestrant)	ER+ pomenopauzalny LABC lub MBC z polisomią lub amplifikacją genu <i>FGFR1</i> oporny na leczenie hormonalne	NCT0120291	II
	E3810	ER+ MBC po niepowodzeniu jednej linii leczenia hormonalnego/ER- MBC po niepowodzeniu jednej linii chemioterapii	NCT01283945	I
HER2	Neratinib	HER2-, ale z mutacją HER2 MBC	NCT01670877	II
PARP	Olaparib (AZD2281) (+ karboplatyna)	Grupa A: mutacja zarodkowa BRCA1/2 lub wskaźnik BRCAPro $\geq 30\%$ Grupa B: TNBC z negatywnym wywiadem rodzinnym i/lub wskaźnikiem BRCAPro $\leq 10\%$ lub ujemnym badaniem mutacji BRCA1/2	NCT01445418	I
	Veliparib (ABR-888) (+ temozolamid/karboplatyna z paklitakselem)	Mutacje BRCA1 lub BRCA2 LABC/MBC	NCT01506609	II

→

Tabela 2. Badania kliniczne nad lekami ukierunkowanymi molekularnie w zdefiniowanych molekularnie podgrupach rozsiańca raka piersi (cd.)

	Niraparib (MK-4827)	HR+ lub TN LABC/MBC po przynajmniej 1 linii standardowej terapii	NCT00749502	I
CDK4/6	Palbocycylib (PD-0332991) (+ letrozol)	ER+/HER2- pomenopauzalny LABC/MBC leczenie 1. linii	NCT01740427	II/III
	LEE011 (+ egzemestan + ewerolimus)	ER+/HER2- pomenopauzalny LABC/MBC oporny na przynajmniej jedną linię AI	NCT01857193	I/II
	LY2835219	Zaawansowane guzy lite i chłoniaki	NCT01394016	I
Wee1	MK1775 (+ karboplatyna)	Zaawansowane guzy lite	NCT01748825	I
c-Met	Kabazantynib (XL184)	HR+ MBC z przerzutami do kości	NCT01441947	II
	INC280	Zaawansowane guzy lite zależne od deregulacji szlaku c-Met	NCT01324479	I
	Foretynib (GSK1363089)	Nawrotowy/rozsiańca TNBC nieuleczalny standardowymi metodami terapii	NCT01147484	II
	Foretynib (+ lapatinib)	HER2+ LABC/MBC nieuleczalny standardowymi metodami terapii	NCT01138384	I/II
	Tiwantynib (ARQ197)	Nawrotowy/rozsiańca TNBC po 1–3 liniach leczenia	NCT01542996	II
	Onartuzumab (Metmab) (+ paklitaksel/paklitaksel + bewacyzumab)	Miejscowo zaawansowany/rozsiańca TNBC po leczeniu mniej niż dwoma liniami chemioterapii	NCT01186991	II

AI (*aromatase inhibitor*) — inhibitory aromatazy; ER (*estrogen receptor*) — receptor dla estrogenów; FGF/FGFR (*fibroblast growth factor/receptor*) — czynnik wzrostu fibroblastów/receptor; HER2 (*human epidermal growth factor receptor-2*) — receptor dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2; HR (*hormone receptor*) — receptor dla hormonów; LABC (*locally advanced breast cancer*) — miejscowo zaawansowany rak piersi; LRBC (*locally recurrent breast cancer*) — miejscowo nawracający rak piersi; MBC (*metastatic breast cancer*) — rozsiańca rak piersi; mTOR/mTORC1 (*mammalian target of rapamycin/complex 1*) — ssaczy cel rapamycyny/kompleks 1; PARP (*poly(ADP-ribose) polymerase*) — polimeraza poli(ADP-rybozy); PIK3CA (*phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha*) — kinaza 3 4,5 dwufosforanu fosfatydyloinozytolu, podjednostka katalityczna alfa; PTEN (*phosphatase and tensin homologue*) — homolog tensyny i fosfatazy; TNBC (*triple negative breast cancer*) — potrójnie ujemny rak piersi

tors). W badaniu klinicznym II fazy dotyczącym zastosowania dowitynibu u chorych na raka piersi z przerzutami odsetek niepotwierdzonych odpowiedzi i stabilizacji nowotworu wyniósł 25% (5/20) w grupie z dodatnią ekspresją receptorów hormonalnych i amplifikacją genu *FGFR1*, w porównaniu do 3% (1/24) w grupie z dodatnią ekspresją receptorów hormonalnych, ale bez amplifikacji *FGFR1* [38\*]. W badaniu I fazy dotyczącym eskalacji dawki lucitynibu u chorych na raka piersi z przerzutami odsetek odpowiedzi wyniósł 70% (7/10) w grupie z obecną amplifikacją albo genu *FGFR1*, albo chromosomu 11q13 [39\*]. Pozostałe selektywne inhibitory FGFR, takie jak BGJ398 i AZD4547, pozostają obecnie w badaniach klinicznych wczesnej fazy, do których włączane są chore z zaburzeniami w zakresie szlaku FGF [33, 40]. Wiele inhibitorów FGFR jest również poddawanych ocenie klinicznej w skojarzeniu z hormonoterapią u chorych na przerzutowego raka piersi z ekspresją receptora hormonalnych (tab. 2).

### Mutacje receptora ERBB2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu

W 15–20% przypadków raka piersi dochodzi do amplifikacji genu *ERBB2/HER2*. Niedawno wykazano też rzadkie występowanie mutacji nie ulegającego amplifikacji genu *HER2* (1,4% w całej populacji chorych na raka piersi analizowanej w badaniu TCGA [4\*\*]). Podobne mutacje genu *HER2* stwierdzono również w NDRP, raku żołądka oraz raku jelita grubego [41, 42]. W liniach komórkowych oraz modelach przeszczepu heterologicznego raka piersi większość badanych mutacji genu *HER2* wiązała się z aktywacją szlaku *HER2* i stymulowaniem procesu kancerogenezy. Wykazano również większą wrażliwość na zastosowanie nieodwracalnych inhibitorów *HER2*, takich jak neratynib i afatynib, ale nie na odwracalny inhibitor *HER2* — lapatinib [43\*\*]. Wstępne dane wskazują, że częstość mutacji *HER2* może być wyższa w rakach zrazikowych

(w grupie badania TCGA rak zrazikowy stanowił 9% [4\*\*]), szczególnie wśród chorych na zrazikowego raka piersi z przerzutami, w którym współwystępuje mutacja *CDH1* (E-kadheryny) [44\*].

Obecnie jest prowadzone badanie kliniczne II fazy mające na celu wyselekcjonowanie metodami molekularnymi nosicielki mutacji *HER2* wśród chorych na *HER2*-ujemnego raka piersi z przerzutami i zastosowanie w grupie z obecnymi mutacjami *HER2* neratynibu (tab. 2).

## Zaburzenia naprawy DNA

Wrodzone mutacje zarodkowe genów *BRCA1* lub *BRCA2*, które prowadzą do zespołu dziedzicznego raka piersi i jajnika, stwierdza się u mniej niż 1–7% i 1–3% wszystkich raków nie selekcjonowanych pod kątem wywiadu rodzinnego, wieku wystąpienia nowotworu czy też podtypu molekularnego [45]. Białka kodowane w genach *BRCA1/2* uczestniczą w naprawie w mechanizmie homologicznej rekombinacji pęknięć podwójnej nici DNA. Wykazano, że zastosowanie inhibitorów polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP), które interferują z alternatywną ścieżką naprawy DNA poprzez wycinanie par zasad, w komórkach nowotworu z zaburzeniami szlaku *BRCA1/2*, prowadzi do ich śmierci [46]. W badaniu ICEBERG1 chore na raka piersi z przerzutami i obecnością mutacji zarodkowych *BRCA1/2* (ang. *germline BRCA1/2*, *gBRCA1/2*) otrzymywały w monoterapii inhibitor PARP — olaparib w dawce 400 mg dwa razy dziennie. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) wyniósł 41% (11/27) z medianą czasu wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) wynoszącą 5,7 miesiąca (zakres: 4,6–7,4 miesiąca) [47].

Wykazano również synergistyczny efekt kojarzenia leków wbudowujących się do nici DNA (cisplatyna, karboplatyna) z inhibitorem PARP u chorych z mutacją *BRCA1/2* i w przypadku przeszczepów heterogenicznych [48]. W badaniu klinicznym fazy Ib dotyczącym zastosowania w grupie chorych na raka piersi z przerzutami, będących nosicielkami mutacji genów *BRCA1* lub *BRCA2*, skojarzenia inhibitora PARP — weliparibu (ABT-888) — i karboplatyny, odsetek ORR wyniósł 67% (8/12) przy zastosowaniu weliparibu w dawce 50 mg dwa razy dziennie i karboplatyny 5 lub 6 według pola pod krzywą (AUC, *area under curve*). Nadal w opracowaniu pozostają dane dotyczące skuteczności u chorych otrzymujących skojarzenie karboplatyny z wyższymi dawkami weliparibu [49\*].

Ze względu na podobieństwo fenotypowe pomiędzy rakiem piersi z mutacją *gBRCA1* oraz sporadycznym rakiem potrójnie negatywnym (TNBC, *triple negative breast cancer*) [50–52] założono, że inhibitory PARP mogą wykazać aktywność również w leczeniu chorych

na TNBC. W badaniu klinicznym II fazy nie wykazano potwierdzonych odpowiedzi po monoterapii olaparibem w nawrotowym TNBC. Natomiast wdrożenie monoterapii olaparibem u chorych na nisko zróżnicowanego, charakteryzującego się wysokim stopniem złośliwości raka jajnika skutkowało uzyskaniem 41% (7/17) ORR przy obecności mutacji *gBRCA1/2* oraz 24% (11/46) ORR bez stwierdzonej mutacji *gBRCA1/2* [53]. W badaniu klinicznym II fazy we wrażliwym na pochodne platyny, surowicznym, wysoce złośliwym raku jajnika wykazano poprawę PFS po leczeniu olaparibem w porównaniu z placebo [54\*].

W przeprowadzonej niedawno analizie podgrup wykazano, że chore z mutacjami *gBRCA1/2* odnosiły większą korzyść kliniczną z podawania olaparibu niż przypadki z brakiem tej mutacji. Uwzględnienie w analizie chorych z mutacją somatyczną *BRCA1/2* nie wpłynęło na uzyskane wyniki [55\*]. Powyższe dane sugerują, że mutacje zarodkowe lub somatyczne genu *BRCA1/2* stanowią silny czynnik predykcyjny (biomarker predykcyjny) odpowiedzi na leczenie olaparibem w surowicznym, wysoce złośliwym raku jajnika. Biorąc pod uwagę liczne podobieństwa w genomie surowiczego, wysoce złośliwego raka jajnika i TNBC [4\*\*], wydaje się celowe zbadanie aktywności inhibitorów PARP u chorych na TNBC z przerzutami i nie zarodkowym mechanizmem dysfunkcji genu *BRCA1/2* (tab. 2).

## Regulacja cyklu komórkowego

Kinazy zależne od cykliny (CDKs) są rodziną kinaz serynowo/treoninowych, które poprzez interakcję ze specyficznymi białkami cyklin regulują cykl komórkowy [56]. Podczas fazy G1 cyklu komórkowego białka cykliny D współpracują z kinazami *CDK4* i *CDK6*, co powoduje hiperfosforylację białka retinoblastoma (Rb) i pozwala na przejście do fazy S. Zaburzenia w genomie składowych szlaku cykliny/CDK/Rb często występują w luminalnym raku piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, jak np. amplifikacja genu *CCND1* (28,9% rak luminalny A/58% luminalny B), amplifikacja *CDK4* (14% rak luminalny A/24,4% luminalny B), amplifikacja *CDK6* (14% rak luminalny A/16% luminalny B), jak również zmniejszona ekspresja *CDK2NC*, która koduje białko p18INK4a hamujące aktywność CDK [4\*\*]. Palbocyklib PD-0332991, LEE011 i LY2835219 są specyficznymi inhibitorami *CDK4/6*, wprowadzonymi obecnie do badań klinicznych. W randomizowanym badaniu klinicznym II fazy wykazano, że skojarzenie PD-0332991 z letrozolem w pierwszej linii leczenia hormonalnego raka piersi z ER+/HER2– z przerzutami u kobiet po menopauzie wydłużyło PFS w porównaniu z monoterapią letrozolem [mediana PFS 26,1 miesiący v. 7,5 miesiąca, współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) 0,37,  $p < 0,001$ ] [57\*\*].



Obecnie prowadzone badania kliniczne, w tym trwające badanie rejestracyjne III fazy dotyczące skojarzenia PD-0332991 z letrozolem, mają na celu odpowiedzieć na pytanie, czy zmiany w genomie szlaku cyklina/CDK/Rb mogą stać się czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na inhibitory CDK4/6 u chorych na raka piersi z dodatnią ekspresją receptorów estrogenowych (tab. 2).

## Znaczenie kliniczne przesiewu molekularnego

Wielokrotne selekcjonowanie materiału pobranego z tkanek nowotworu w celu zidentyfikowania właściwych, predykcyjnych dla danego badania klinicznego biomarkerów jest bardzo kosztowne i ograniczone dostępnością materiału, szczególnie jeśli poszukiwana zmiana występuje z niską częstością (częstość występowania < 5–10%). W ostatnim czasie wiele dużych instytucji akademickich, narodowych sieci onkologicznych oraz współpracujących ze sobą organizacji międzynarodowych rozpoczęło programy przesiewu molekularnego, którymi objęto również raki piersi z przerzutami. Celem programu jest zgodne z genotypem kierowanie chorych do specyficznych badań klinicznych dotyczących leków ukierunkowanych molekularnie [58\*–62\*].

Wykorzystuje się różne programy przesiewowe, w tym badania genotypowe, takie jak Sequenom MassARRAY oraz Appliad Biosystems SNaPshot, które poszukują znanych tak zwanych miejsc aktywnych w onkogenach. Inną grupę badań stanowi skanowanie całego genomu pod względem liczby kopii poszczególnych genów, jak np. porównawcza hybrydyzacja genomowa (CGH, *comparative genomic hybrydyzation*), aby zidentyfikować w obrębie genomu zmiany, które potencjalnie stanowią cele dla leczenia ukierunkowanego. Można również zastosować ukierunkowane sekwencjonowanie DNA następnej generacji z wykorzystaniem systemu Illumina MiSeq, HiSeq, Ion Torrent Personal Genome Machine bądź też z użyciem protonów w celu zbadania obszarów genomu, w których zlokalizowane są geny związane z nowotworami, pod kątem wystąpienia substytucji, insercji, delecji, zmiany liczby kopii genu oraz translokacji. Do badań można wykorzystać tkanki nowotworu utrwalone formaliną i zatopione w bloczkach parafinowych, co stanowi rutynową metodę przechowywania materiału histologicznego w większości zakładów patologii. Do badań molekularnych można wykorzystać archiwalne próbki, zazwyczaj pierwotnego guza pobranego wiele lat wcześniej przed wystąpieniem przerzutów odległych. Niemniej wiadomo, że pomiędzy guzem pierwotnym a zmianami przerzutowymi mogą istnieć różnice dotyczące np. ekspresji receptorów estrogenowych, progesteronowych oraz HER2 [63]. W badaniu

SAFIR01 Francuskiego Narodowego Instytutu ds. Raka do badań molekularnych włączono próbki tkanek z przerzutów raka piersi pochodzące od ponad 400 chorych, z 18 jednostek onkologicznych na terenie Francji [58\*].

Nie można polegać na charakterystyce molekularnej pojedynczej próbki guza przerzutowego czy też archiwalnych tkanek pierwotnego ogniska, ponieważ może istnieć heterogenność zarówno w obrębie danego nowotworu, jak i pomiędzy zmianami przerzutowymi zlokalizowanymi w różnych narządach [64\*\*]. Co więcej, w wyniku zastosowania leczenia ukierunkowanego molekularnie może dojść do selekcji i ekspansji pierwotnie zdominowanych klonów w obrębie pojedynczego guza.

Prawdopodobnie w spersonalizowanym leczeniu chorych na raka piersi z przerzutami wykonywane będą wielokrotne badania próbek nowotworu, w momentach kluczowych dla podejmowania decyzji terapeutycznych. Badanie krążącego DNA (ctDNA, *circulating tumor DNA*), jako tak zwana „płynna biopsja”, stanowi atrakcyjną alternatywę dla biopsji tkanek przerzutów nowotworu, ponieważ jest badaniem nieinwazyjnym i może dokładniej odzwierciedlać dynamikę klonalną w masie komórek guza, które uwalniają DNA do krwioobiegu [65]. Niedawno Dawson i wsp. [66\*\*] wykazali, że pomiar ctDNA lepiej korelował z obrazowymi pomiarami guza niż stężenie CA15.3 lub krążących komórek nowotworu. Ten sam zespół badaczy udowodnił, że sekwencjonowanie eksomowe DNA ctDNA pobranego od chorych z zaawansowanym nowotworem pozwala zidentyfikować zmiany w genomie związane z nabytą opornością na leczenie systemowe [67\*\*].

W dalszych badaniach należy określić, czy wtórne do leczenia mutacje ctDNA są zbieżne z mutacjami wykrywanymi w biopsjach tkanek guzów przerzutowych pobranych w tym samym czasie oraz czy analiza ctDNA może zostać włączona do rutynowych badań klinicznych.

## Wnioski

Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań klinicznych, które mają wykazać, czy leczenie spersonalizowane chorych na raka piersi z przerzutami, oprócz rutynowego leczenia ukierunkowanego na receptory hormonalne i HER2, skutkować będzie poprawą wyników. Charakterystyka genomu dużej liczby próbek pobranych z raka piersi przyspieszyła rozumienie molekularnych podstaw rozwoju tego nowotworu.

W celu aplikacji nowej wiedzy do praktyki klinicznej w raku piersi z przerzutami konieczna jest zmiana podejścia do leczenia poprzez włączenie przesiewu molekularnego w kierunku zmian w genomie, będących potencjalnymi celami terapeutycznymi, i leczenie lekami ukierunkowanymi podgrup chorych zgodnie z uprzednio określonymi zaburzeniami w genomie.

**Piśmiennictwo**

- Ważne doniesienia opublikowane w ciągu ostatniego roku zostały wyróżnione jako: \*o szczególnym znaczeniu; \*\*o wyjątkowym znaczeniu
- Geiger S., Clossen J.A., Horster S. i wsp. Long-term follow-up of patients with metastatic breast cancer: results of a retrospective, single-center analysis from 2000 to 2005. *Anticancer Drugs* 2011; 22: 933–939.
  - Dawood S., Broglio K., Buzdar A. U. i wsp. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 92–98.
  - Dafni U., Grimani I., Xyrafas A. i wsp. Fifteen-year trends in metastatic breast cancer survival in Greece. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 119: 621–631.
  - \*\* The Cancer Genome Atlas, Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012; 490: 61–70. W celu wykrycia nowych zmian genomicznych, epigenomicznych i proteomicznych w pierwotnym raku piersi, w omawianej pracy stosowano sekwencjonowanie następnej generacji.
  - \*\* Curtis C., Shah S.P., Chin S.F. i wsp. The genomic and transcriptomic architecture of 2000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature* 2012; 486: 346–352. W celu wykrycia nowych zmian genomicznych, epigenomicznych i proteomicznych w pierwotnym raku piersi, w omawianej pracy stosowano sekwencjonowanie następnej generacji.
  - \* Gao J., Aksoy B.A., Dogrusoz U. i wsp. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Sci. Signal* 2013; 6: pl1:1–19. W celu zapewnienia łatwego dostępu do danych bazy TCGA został stworzony internetowy portal: „cBio cancer genomics portal”.
  - \* Cerami E., Gao J., Dogrusoz U. i wsp. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. *Cancer Discov.* 2012; 2: 401–404. W celu zapewnienia łatwego dostępu do danych bazy TCGA został stworzony internetowy portal: „cBio cancer genomics portal”.
  - Temple R. Enrichment strategies; <http://www.fda.gov/ucm/groups/fda-govpublic/@fdagov-afda-orgs/documents/document/ucm303485.pdf> [Dostęp: 16.06.2013].
  - Callaway E. Cancer-gene testing ramps up. *Nature* 2010; 467: 766–767.
  - Chapman P.B., Hauschild A., Caroline R. i wsp. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* 2010; 364: 2507–2516.
  - \* Hauschild A., Grob J.J., Demidov L.V. i wsp. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 358–365. To najważniejsze badanie kliniczne III fazy potwierdza zasadność stosowania leczenia ukierunkowanego na mutacje wywołujące w określonych na podstawie zmian genomu subpopulacjach chorych.
  - \* Shaw A.T., Kim D.W., Nakagawa K. i wsp. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 2385–2394. To najważniejsze badanie kliniczne III fazy potwierdza celowość stosowania leczenia ukierunkowanego na mutacje wywołujące w określonych na podstawie zmian genomu subpopulacjach chorych.
  - Kwak E.L., Bang Y.J., Camidge D.R. i wsp. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in nonsmall-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1693–1703.
  - Food and Drug Administration. Targeted cancer therapies; <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/targeted> [Dostęp: 16.06.2013].
  - Gonzalez-Angulo A.M., Blumenschein G.R. Jr. Defining biomarkers to predict sensitivity to PI3K/Akt/mTOR pathway inhibitors in breast cancer. *Cancer Treat. Rev.* 2013; 39: 313–320.
  - Brana I., Siu L.L. Clinical development of phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors for cancer treatment. *BMC Med.* 2012; 10: 161.
  - Bartholomeusz C., Gonzalez-Angulo A.M. Targeting the PI3K signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opin. Ther. Targets* 2012; 16: 121–130.
  - Lopez-Knowles E., O’Toole S.A., McNeil C.M. i wsp. PI3K pathway activation in breast cancer is associated with the basal-like phenotype and cancer-specific mortality. *Int. J. Cancer* 2010; 126: 1121–1131.
  - Hernandez-Aya L.F., Gonzalez-Angulo A.M. Targeting the phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway in breast cancer. *Oncologist* 2011; 16: 404–414.
  - Sansal I., Sellers W.R. The biology and clinical relevance of the PTEN tumor suppressor pathway. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2954–2963.
  - Samuels Y., Wang Z., Bardelli A. i wsp. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science* 2004; 304: 554.
  - Saal L.H., Holm K., Maurer M. i wsp. PIK3CA mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma. *Cancer Res.* 2005; 65: 2554–2559.
  - Miller T.W., Hennessy B.T., Gonzalez-Angulo A.M. i wsp. Hyperactivation of phosphatidylinositol-3 kinase promotes escape from hormone dependence in estrogen receptor-positive human breast cancer. *J. Clin. Invest.* 2010; 120: 2406–2413.
  - Yamnik R.L., Digilova A., Davis D.C. i wsp. S6 kinase 1 regulates estrogen receptor alpha in control of breast cancer cell proliferation. *J. Biol. Chem.* 2009; 284: 6361–6369.
  - Eichhorn P.J., Gili M., Scaltriti M. i wsp. Phosphatidylinositol 3-kinase hyperactivation results in lapatinib resistance that is reversed by the mTOR/phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor NVP-BE225. *Cancer Res.* 2008; 68: 9221–9230.
  - Berns K., Horlings H.M., Hennessy B.T. i wsp. A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer. *Cancer Cell* 2007; 12: 395–402.
  - \*\* Baselga J., Campone M., Piccart M. i wsp. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 520–529. To kluczowe badanie kliniczne III fazy dostarcza dowodów potwierdzających celowość leczenia ukierunkowanego na szlak PI3K/mTOR w opornym na leczenie hormonalne raku piersi z dodatnią ekspresją receptorów estrogenowych.
  - \* O’Regan R., Ozguroglu M., Andre F. i wsp. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of daily everolimus plus weekly trastuzumab and vinorelbine in trastuzumab-resistant, advanced breast cancer (BOLERO-3). *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (supl.): abstr. 505. To kluczowe badanie kliniczne III fazy dowiodło, że szlak PI3K/mTOR ma również znaczenie w HER-2 dodatnim raku piersi.
  - \* Hortobagyi G.N., Piccart-Gebhart M.J., Rugo H.S. i wsp. Correlation of molecular alterations with efficacy of everolimus in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: results from BOLERO-2. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (supl.): abstr. LBA509. W tej retrospektywnej analizie podgrup badania BOLERO-2 nie wykazano korzyści ze skojarzonego leczenia egzemastanem i ewerolimusem u chorych z wybranymi zaburzeniami szlaku PI3K/mTOR wyselekcjonowanych na podstawie analizy genomu archiwalnych próbek nowotworu.
  - Fritsch C., Schnell C., Chatenay-Rivauday C. i wsp. NVP-BYL719, a novel PI3Kalpha selective inhibitor with all the characteristics required for clinical development as an anticancer agent. *Cancer Res.* 2012; 72: abstr 3748.
  - \* Gonzalez-Angulo A.M., Juric D., Argilés G. i wsp. Safety, pharmacokinetics, and preliminary activity of the  $\alpha$ -specific PI3K inhibitor BYL719: results from the first-in-human study. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (supl.): abstr. 2531. W badaniu klinicznym I fazy z preselekcją molekularną, do którego włączono tylko chore z obecnymi mutacjami szlaku PIK3CA, wykazano skuteczność w przypadkach raka piersi po wielu liniach leczenia.
  - \* Juric D., Krop I., Ramanathan R.K. i wsp. GDC-0032, a  $\beta$  isoform-sparing PI3K inhibitor: results of a first-in-human phase Ia dose escalation study. *Proceedings of 2013 AACR Annual Meeting*, abstract LB-64. W tym artykule zasugerowano, że selektywny inhibitor oszczędzający izoformę  $\beta$  PI3K — GDC-0032 — może mieć wyższą aktywność w raku piersi z obecnymi zmianami genomu szlaku PIK3CA.
  - Dieci M.V., Arnedos M., Andre F., Soria J.C. Fibroblast growth factor receptor inhibitors as a cancer treatment: from a biologic rationale to medical perspectives. *Cancer Discov.* 2013; 3: 264–279.
  - Turner N., Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2010; 10: 116–129.
  - Turner N., Pearson A., Sharpe R. i wsp. FGFR1 amplification drives endocrine therapy resistance and is a therapeutic target in breast cancer. *Cancer Res.* 2010; 70: 2085–2094.
  - Elbaoumy Elsheikh S., Green A.R., Lambros M.B. i wsp. FGFR1 amplification in breast carcinomas: a chromogenic in situ hybridisation analysis. *Breast Cancer Res.* 2007; 9: R23.
  - Easton D.F., Pooley K.A., Dunning A.M. i wsp. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007; 447: 1087–1093.
  - \* Andre F., Bachelot T., Campone M. i wsp. Targeting FGFR with dovitinib (TKI258): preclinical and clinical data in breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19: 3693–3702.

- Jest to badanie kliniczne II fazy wykazujące, że inhibitor FGFR, dowitynib, wykazuje aktywność w raku piersi z obecną amplifikacją genu FGFR1.
39. \* Dienstmann R., Andrea F., Soria J.C. i wsp. Significant antitumor activity of E-3810, a novel FGFR and VEGFR inhibitor, in patients with FGFR1 amplified breast cancer [abstract 3190]. *Ann. Oncol.* 2012; 29: ix116. Jest to badanie kliniczne I fazy wykazujące aktywność inhibitora FGFR, E-3810 (lucitanibu), w raku piersi z amplifikacją genów FGFR1 oraz 11q.
  40. Wolf J., LoRusso P.M., Camidge R.D. i wsp. A phase I dose escalation study of NVP-BGJ398, a selective pan FGFR inhibitor in genetically preselected advanced solid tumors. *Cancer Res.* 2012; 72 (supl.): abstr. LB-122.
  41. Mazieres J., Peters S., Lepage B. i wsp. Lung cancer that harbors a HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 1997–2003.
  42. Lee J.W., Soung Y.H., Seo S.H. i wsp. Somatic mutations of ERBB2 kinase domain in gastric, colorectal, and breast carcinomas. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 57–61.
  43. \*\* Bose R., Kavuri S.M., Searleman A.C. i wsp. Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer. *Cancer Discov.* 2013; 3: 224–237.  
To badanie przedkliniczne wykazało skuteczność nieodwracalnego inhibitora HER-2, neratynibu, w liniach komórkowych i przeszczepach heterogenicznych raka piersi z mutacjami genu HER-2.
  44. \* Ross J.S., Wang K., Sheehan C.E. i wsp. Relapsed classic E-cadherin (CDH1)-mutated invasive lobular breast cancer shows a high frequency of HER2 (ERBB2) gene mutations. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19: 2668–2676.  
W tej pracy, przy pomocy sekwencjonowania nowej generacji (Illumina Hiseq 2000) przeanalizowano zmiany w genomie inwazyjnego zrakowego raka piersi oraz zidentyfikowano powtarzające się mutacje genu HER-2.
  45. Narod S.A. BRCA mutations in the management of breast cancer: the state of the art. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2010; 7: 702–707.
  46. Farmer H., McCabe N., Lord C.J. i wsp. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005; 434: 917–921.
  47. Tutt A., Robson M., Garber J.E. i wsp. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010; 376: 235–244.
  48. Clark C.C., Weitzel J.N., O'Connor T.R. Enhancement of synthetic lethality via combinations of ABT-888, a PARP inhibitor, and carboplatin in vitro and in vivo using BRCA1 and BRCA2 isogenic models. *Mol. Cancer Ther.* 2012; 11: 1948–1958.
  49. \* Somlo G., Sparano J.A., Cigler T. i wsp. ABT-888 (veliparib) in combination with carboplatin in patients with stage IV BRCA-associated breast cancer. A California Cancer Consortium Trial. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (supl.): abstr. 1010.  
W tym badaniu klinicznym weryfikowano hipotezę zakładającą, że skojarzenie pochodnych platyny z inhibitorem PARP może poprawić skuteczność inhibitorów PARP w leczeniu chorych na raka piersi z przerzutami z obecną mutacją genu BRCA.
  50. Holstege H., Horlings H., Velds A. i wsp. BRCA1-mutated and basal-like breast cancers have similar aCGH profiles and a high incidence of protein truncating TP53 mutations. *BMC Cancer* 2010; 10: 654.
  51. Manié E., Vincent-Salomon A., Lehmann-Che J. i wsp. High frequency of TP53 mutation in BRCA1 and sporadic basal-like carcinomas but not in BRCA1 luminal breast tumors. *Cancer Res.* 2009; 69: 663–671.
  52. Lakhani S.R., Reis-Filho J.S., Fulford L. i wsp. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 5175–5180.
  53. Gelmon K.A., Tischkowitz M., Mackay H. i wsp. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, nonrandomised study. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 852–861.
  54. \* Ledermann J., Harter P., Gourley C. i wsp. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1382–1392.  
W tym randomizowanym badaniu klinicznym II fazy wykazano aktywność inhibitora PARP, olaparibu, w leczeniu podtrzymującym chorych na raka piersi z obecnymi mutacjami zarodkowymi lub somatycznymi genów BRCA1/2.
  55. \* Ledermann J., Harter P., Gourley C. i wsp. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (SOC) and a BRCA mutation (BRCAm). *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (supl.): abstr. 5505.  
W tym randomizowanym badaniu klinicznym II fazy wykazano aktywność inhibitora PARP, olaparibu, w leczeniu podtrzymującym chorych na raka piersi z obecnymi mutacjami zarodkowymi lub somatycznymi genów BRCA1/2.
  56. Musgrove E.A., Caldon C.E., Barraclough J. i wsp. Cyclin D as a therapeutic target in cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2011; 11: 558–572.
  57. \*\* Finn R., Crown J., Lang. I. i wsp. Results of a randomized phase 2 study of PD 0332991, a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor, in combination with letrozole vs letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer. *Cancer Res.* 2012; 72: S1–S6.  
W tym randomizowanym badaniu klinicznym II fazy wykazano aktywność inhibitora CDK4/6, palbociklibu (PD-0332991), w skojarzeniu z letrozolem w 1. linii leczenia pomenopauzalnych chorych na raka piersi z ekspresją receptora estrogenowego.
  58. \* Andre F., Bachelot T., Campone M. i wsp. Array CGH and DNA sequencing to personalize targeted treatment of metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): a prospective multicentric trial (SAFIRO1). *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (supl.): abstr. 511.  
W tym badaniu wykazano możliwość przeprowadzenia programów przesiewu molekularnego w zaawansowanych guzach litych, w tym w raku piersi.
  59. \* Pusztai L., Mattair D., Ueno N.T. i wsp. Breast cancer evaluation and targeted investigational therapy (BEAT-IT): a pilot prospective tissue testing to guide clinical trial selection. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (supl.): abstr. 532.  
W tym badaniu wykazano możliwość przeprowadzenia programów przesiewu molekularnego w zaawansowanych guzach litych, w tym w raku piersi.
  60. \* Bedard P.L., Oza A.M., Tsao M. i wsp., Princess Margaret Cancer Centre (PMCC). Integrated Molecular Profiling in Advanced Cancers Trial (IMPACT) using genotyping and targeted next-generation sequencing (NGS). *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (supl.): abstr. 11002.  
W tym badaniu wykazano możliwość przeprowadzenia programów przesiewu molekularnego w zaawansowanych guzach litych, w tym w raku piersi.
  61. \* Hollebecque A., Massard C., De Baere T. i wsp. Molecular screening for cancer treatment optimization (MOSCATO 01): a prospective molecular triage trial — interim results. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (supl.): abstr. 2512.  
W tym badaniu wykazano możliwość przeprowadzenia programów przesiewu molekularnego w zaawansowanych guzach litych, w tym w raku piersi.
  62. \* Tsimberidou A.M., Iskander N.G., Hong D.S. i wsp. Personalized medicine in a phase I clinical trials program: the MD Anderson Cancer Center initiative. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18: 6373–6383.  
W tym badaniu wykazano możliwość przeprowadzenia programów przesiewu molekularnego w zaawansowanych guzach litych, w tym w raku piersi.
  63. Amir E., Miller N., Geddie W. i wsp. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 587–592.
  64. \*\* Gerlinger M., Rowan A.J., Horswell S. i wsp. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 883–892.  
W tym doniesieniu wykazano za pomocą sekwencjonowania DNA nowej generacji istotną heterogenność w komórkach raka nerki w obrębie guza.
  65. Aparicio S., Caldas C. The implications of clonal genome evolution for cancer medicine. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 842–851.
  66. \*\* Dawson S.-J., Tsui D.W.Y., Murtaza M. i wsp. Analysis of circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 1199–1209.  
W tym artykule wykazano potencjalne znaczenie ctDNA jako biomarkera skuteczności leczenia oraz identyfikacji czynników wywołujących oporność na leczenie w zaawansowanych guzach litych.
  67. \*\* Murtaza M., Dawson S.-J., Tsui D.W.Y. i wsp. Noninvasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA. *Nature* 2013; 497: 108–112.  
W tym artykule wykazano potencjalne znaczenie ctDNA jako biomarkera skuteczności leczenia oraz identyfikacji czynników wywołujących oporność na leczenie w zaawansowanych guzach litych.