

Renata Sienkiewicz-Kozłowska, Iwona Głogowska, Dominika Jaxa-Larecka, Tadeusz Pieńkowski

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

## Czy wiemy wszystko o antracyklinach w leczeniu uzupełniającym raka piersi?

Do we know everything about anthracyclines in the adjuvant treatment of breast cancer?

### Adres do korespondencji:

Lek. Renata Sienkiewicz-Kozłowska  
Klinika Nowotworów Piersi,  
i Chirurgii Rekonstrukcyjnej  
Centrum Onkologii — Instytut  
im. Marii Skłodowskiej-Curie  
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa

### STRESZCZENIE

Systemowe leczenie uzupełniające w raku piersi ma ugruntowaną pozycję, a od ponad 20 lat schematy na bazie antracyklin są uważane za podstawowe i powszechnie stosowane. Na podstawie badań klinicznych i metaanaliz wykazano ich skuteczność w leczeniu uzupełniającym, niezależnie od grup ryzyka, wieku i stanu hormonalnego chorych. W poszukiwaniu bardziej skutecznych metod leczenia badano skojarzenie antracyklin z taksoidami, a w ostatnich latach w grupie chorych z nadekspresją HER2 wprowadzono do leczenia trastuzumab. Najistotniejszym problemem związanym z leczeniem uzupełniającym jest kardiotoxyczność. Dlatego poszukuje się schematów i metod, które pozwoliłyby ograniczyć lub wyeliminować zastosowanie antracyklin w leczeniu uzupełniającym.

**Słowa kluczze:** rak piersi, leczenie uzupełniające, antracykliny

### ABSTRACT

Systemic adjuvant treatment has established role in the treatment of breast cancer and anthracycline-containing regimens has been commonly used for over 20 years. The efficacy of these regimens has been proved in many clinical trials and meta-analyses, regardless of risk factors, age and hormonal status of patients. In search of more effective methods of treatment combination of anthracyclines and taxanes was tested and recently in the group of patients with HER2 overexpression trastuzumab was introduced to treatment. The main problem related to adjuvant treatment with anthracyclines is cardiotoxicity and that is the basis of searching new regimens and methods of treatment which would allow to eliminate or limit the use of anthracyclines in the adjuvant treatment of breast cancer.

**Key words:** breast cancer, adjuvant treatment, anthracyclines

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
2010, supl. A, A1–A7  
Copyright © 2010 Via Medica  
ISSN 1734–3542  
www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2010; supl. A: A1–A7

Celem leczenia uzupełniającego jest zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby oraz zgonu z powodu raka w każdym roku obserwacji. Chemioterapię uzupełniającą stosuje się u większości pacjentów chorych na inwazyjnego raka piersi. Na konferencji w St. Gallen w 2009 roku panel ekspertów ustalił, że podstawowym kryterium wyboru metody terapii jest hormonowrażliwość nowotworu [1]. Istotne jest wyodrębnienie tej grupy chorych, w której nie ma wskazań do chemioterapii, a jedyną metodą leczenia systemowego może być hormonoterapia. Niektóre pacjentki mogą pozostać

w obserwacji bez leczenia uzupełniającego. Do chemioterapii uzupełniającej są kwalifikowane chore ze średnim i wysokim ryzykiem nawrotu raka. Pod uwagę bierze się następujące czynniki: ekspresja receptora dla estrogeny, wymiar guza, stopień proliferacji, stan węzłów chłonnych rozumiany jako obecność lub brak przerzutów w pachowych węzłach chłonnych, stopień złośliwości G, obecność komórek raka w naczyniach krwionośnych wokół guza. Należy zaznaczyć, że młody wiek chorej nie stanowi obecnie czynnika ryzyka nawrotu choroby.

Za podwaliny współczesnego systemowego leczenia uzupełniającego chemioterapią należy uznać wyniki analiz retrospektywnych Bonadonny, które wykazały, że chemioterapia uzupełniająca przy użyciu klasycznego dousto-dożylnego schematu CMF (cyklofosfamid 100 mg/m<sup>2</sup> doustnie w dniach 1–14, metotreksat 40 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w 1. i 7. dniu, 5-fluorouracyl 600 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w 1. i 7. dniu, rytm co 28 dni), wobec obserwacji po leczeniu chirurgicznym, w znaczący sposób poprawia wynik leczenia w zakresie wydłużenia czasu do nawrotu oraz czasu przeżycia całkowitego. W kolejnych latach obserwacji dostarczono dodatkowych danych, wykazując, że największą korzyść z leczenia odniosły chore poniżej 50. roku życia, z obecnością przerzutów w pachowych węzłach chłonnych, oraz że zastosowanie 6 kursów jest równie skuteczne jak leczenie trwające 12 miesięcy. Przez wiele lat klasyczny program CMF według Bonadonny był podstawowym schematem chemioterapii stosowanym w systemowym leczeniu uzupełniającym chorych na raka piersi po radykalnym zabiegu chirurgicznym.

Kolejnych dowodów potwierdzających skuteczność chemioterapii uzupełniającej dostarczyły wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group* (EBCTCG) opublikowanej w 1998 roku [2], którą objęto 18 tysięcy chorych uczestniczących łącznie w 47 randomizowanych badaniach oceniających skuteczność wielolekowej chemioterapii w odniesieniu do grupy chorych leczonych wyłącznie metodami miejscowymi. Wykazano, że zastosowanie uzupełniającej chemioterapii prowadzi do zmniejszenia rocznego ryzyka nawrotu i zgonu odpowiednio o 23% ( $\pm 2,1\%$ ) i 15,3% ( $\pm 2,4$ ). Największą korzyść zaobserwowano wśród kobiet młodszych, ale dotyczyła ona także pozostałych grup wiekowych.

Najnowsza metaanaliza EBCTCG wskazuje, że zastosowanie pooperacyjnej chemioterapii po 15 latach obserwacji u kobiet przed 50. rokiem życia zmniejsza ryzyko nawrotu o 12% i ryzyko zgonu o 10%. Natomiast u kobiet w wieku powyżej 50. roku życia wartości te wynoszą odpowiednio 4% oraz 3% [3]. Najczęściej stosowanym programem wielolekowym w chemioterapii uzupełniającej raka piersi od prawie 30 lat był schemat CMF (cyklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup>, metotreksat 40 mg/m<sup>2</sup>, 5-fluorouracyl 600 mg/m<sup>2</sup>).

Wyniki badań porównujących skuteczność programu CMF wobec schematów zawierających antracykliny wskazują na wyższość tych ostatnich, szczególnie w grupie chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (cecha N+ oraz ujemny receptor dla estrogenu) [3, 4]. W metaanalizie wykazano, że zastosowanie schematów z antracyklinami pozwala uzyskać zmniejszenie względnego ryzyka wznowy o około 12% ( $p = 0,006$ ) i zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o około 11% ( $p = 0,02$ ) w porównaniu ze schematem CMF [2]. Liczba wznów

była mniejsza o 3,2%, a liczba zgonów — o 2,7% w grupie chorych leczonych antracyklinami. Metaanaliza obejmowała zarówno chore z dodatnim, jak i ujemnym receptorem hormonalnym oraz cechą N+ i cechą N–, jednak większość uwzględnionych w metaanalizie badań dotyczyła chorych z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych. W badaniu *National Cancer Institute Of Canada Clinical Trials Group* (NCIC CTG) porównano program CMF ze schematem FEC (fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid) u chorych w wieku przedmenopauzalnym i z przerzutami do węzłów chłonnych pachy. Na podstawie analizy wykazano, że odsetek chorych bez nawrotu choroby po 5 latach obserwacji wynosił odpowiednio 53 i 63% ( $p = 0,009$ ), a odsetek przeżyć całkowitych odpowiednio 70 i 77% ( $p = 0,03$ ). W grupie chorych otrzymujących antracykliny zanotowano większą częstość nudności, wymiotów i gorączek neutropenicznych wymagających hospitalizacji oraz wtórnych ostrych białaczek. Nie obserwowano zwiększonego ryzyka uszkodzenia mięśnia sercowego [5–7]. W kilku badaniach klinicznych porównywano schemat 4  $\times$  AC (doksorubicyna 60 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup> w rytmie co 21 dni) ze schematem 6  $\times$  CMF (CTX 100 mg/m<sup>2</sup> przez 14 dni doustnie, MTX 40 mg/m<sup>2</sup>, 5FU 600 mg/m<sup>2</sup>). Brały w nich udział zarówno chore z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych, jak i bez przerzutów. Stwierdzono, że 4 kursy AC są równoważne 6 kursom CMF [8]. W kolejnym badaniu udowodniono wyższą skuteczność 6 cykli FAC wobec 6 kursów CMF [9, 10]. Obecnie w leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi w zależności od czynników rokowniczych najczęściej mają zastosowanie następujące schematy oparte na antracyklinach: 4 AC (ADM 60 mg/m<sup>2</sup>, CTX 600 mg/m<sup>2</sup>), 6FAC (5 FU 500 mg/m<sup>2</sup>, ADM 50 mg/m<sup>2</sup>, CTX 500 mg/m<sup>2</sup>), 6 FEC (5 FU 500 mg/m<sup>2</sup>, EPI-ADM 75 mg/m<sup>2</sup>, CTX 500 mg/m<sup>2</sup>).

Dalsze poszukiwania mające na celu poprawę skuteczności leczenia uzupełniającego dotyczyły oceny skuteczności taksoidów. W badaniu porównującym schemat AC (doksorubicyna 60 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup> w rytmie co 21 dni) z programem DC (docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup> w rytmie co 21 dni) wykazano wyższą skuteczność chemioterapii z docetakselem. Po 7 latach obserwacji czas wolny od choroby dotyczył 81% chorych w programie DC, a 75% leczonych AC ( $p = 0,033$ ), a przeżycie całkowite było udziałem odpowiednio 87 i 82% ( $p = 0,032$ ) [11]. Pojawiło się wiele badań, w których antracykliny kojarzono z taksoidami, co jest uzasadnione dużą aktywnością obu cytostatyków, różnym mechanizmem działania i innym profilem toksyczności. W badaniach *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB 9344) i *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP B-28) porównano 4 kursy chemioterapii AC ze schematem składającym się z 4 cykli AC i 4 paklitakselu

podawanych w rytmie co 3 tygodnie. W pierwszym z nich zastosowano 3 dawki doksorubicyny — 60 mg/m<sup>2</sup>, 75 mg/m<sup>2</sup>, 90 mg/m<sup>2</sup>, a paklitaksel w dawce 175 mg/m<sup>2</sup>. Nie wykazano różnic w zależności od wielkości dawki doksorubicyny. Uzyskano poprawę wyników wśród leczonych paklitaksem w zakresie czasu wolnego od choroby i przeżycia całkowitego [12]. W badaniu NSABP B-28 stosowano program AC w dawce standardowej, a paklitaksel w dawce 225 mg/m<sup>2</sup>. Wykazano wydłużenie czasu wolnego od choroby w grupie leczonej taksoidem, bez wpływu na przeżycie całkowite [13]. W innym badaniu oceniano paklitaksel w rytmie cotygodniowym: w jednym ramieniu chore otrzymywały 6 kursów FEC (5 fluorouracil 600 mg/m<sup>2</sup>, epirubicyna 90 mg/m<sup>2</sup>, cylofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup>), w drugim 4 cykle FEC, a następnie 8 paklitakselu (100 mg/m<sup>2</sup>). Zanotowano wydłużenie czasu wolnego od choroby wśród leczonych taksoidem [14]. Kilka innych badań dotyczyło skojarzenia docetakselu z antracyklinami. W jednym z nich (PACS01) 6 cykli FEC (5 fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup>, epirubicyna 100 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup>) porównano ze schematem składającym się z 3 kursów FEC i 3 docetakselu (100 mg/m<sup>2</sup>). Poprawę skuteczności leczenia w grupie otrzymującej taksoid uzyskano jedynie u chorych powyżej 50. roku życia [15]. W badaniach *Breast Cancer International Research Group* (BCIRG 001) i *Spanish Breast Cancer Research Group* (GEICAM 9805) zanotowano większą skuteczność leczenia po zastosowaniu programu TAC (docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup>, doksorubicyna 50 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup>) w porównaniu z FAC (5 fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup>, doksorubicyna 50 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup>), ale w drugim z wymienionych bez istotnego wpływu na przeżycie całkowite [16, 17]. Pojawiły się też wyniki badań, w których nie wykazano istotnej przewagi schematów po dołączeniu taksoidów do antracyklin [18, 19].

Badacze rozważali, co jeszcze może mieć wpływ na poprawę skuteczności chemioterapii wielolekowej w leczeniu uzupełniającym raka piersi. Początkowo sugerowano, że cytostatyki podawane sekwencyjnie mogą być aktywniejsze ze względu na możliwość zastosowania wyższej dawki, która w schemacie jednoczasowym musi być niższa. Na podstawie badania BCIRG 005 uznano, że sposób kojarzenia antracyklin i taksoidów nie ma wpływu na wyniki leczenia [20]. Istotny może być natomiast rytm podawania taksoidów. W badaniu III fazy wykazano, że w grupie chorych z zastosowaniem paklitakselu po chemioterapii z antracyklinami w rytmie co 7 dni uzyskano lepsze wyniki niż w grupie leczonych paklitaksem co 21 dni. W przypadku docetakselu skuteczniejszy jest rytm co 3 tygodnie [21]. Ostatecznie w 2008 roku opublikowano wyniki metaanalizy badań III fazy porównujących schematy oparte na antracyklinach ze schematami zawierającymi antracykliny i taksany. Oceniono 22 903 pacjentów biorą-

cych udział w 13 badaniach klinicznych. Stwierdzono, że schemat podawania antracyklin i taksoidów, jednoczasowy czy sekwencyjny nie ma wpływu na przeżycie całkowite. Wykazano, że bezwzględna redukcja 5-letniego ryzyka na korzyść chemioterapii z taksoidami wynosi 5% dla czasu wolnego od choroby i 3% dla przeżycia całkowitego. Wyniki nie były zależne od typu taksanu, receptora estrogenowego, liczby zajętych węzłów chłonnych (N1-3 lub N4), wieku i stanu hormonalnego chorych [22].

Większość badaczy jest zgodna, że chemioterapia uzupełniająca zawierająca antracykliny i taksoidy powinna być stosowana u pacjentek z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych i innymi czynnikami wysokiego ryzyka nawrotu.

Szczególną grupę stanowią chore z rakiem piersi wykazującym amplifikację lub nadekspresję receptora HER2, co jest zaliczane do niekorzystnych czynników rokowniczych. Nadekspresja HER2 jest również czynnikiem predykcynym pozwalającym wyselekcjonować grupę chorych mogących odnieść korzyść z leczenia przeciwciałem monoklonalnym, jakim jest trastuzumab. W kilku prospektywnych badaniach klinicznych wykazano, że u pacjentek z nadekspresją lub amplifikacją HER2 dołączenie trastuzumabu do chemioterapii uzupełniającej znacznie poprawia wyniki leczenia. Dotyczy to zarówno czasu wolnego od choroby, jak i przeżycia całkowitego. Względne ryzyko nawrotu choroby zmniejsza się o około 50%. W poszczególnych badaniach klinicznych III fazy zastosowanie trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym wiązało się z redukcją bezwzględnego ryzyka nawrotu choroby w zakresie 0–13%, a bezwzględnego ryzyka zgonu w zakresie 0–6% w porównaniu z samą chemioterapią [23–26]. Obecnie leczenie uzupełniające trastuzumabem zaleca się u większości chorych z nadekspresją lub amplifikacją HER2. Trastuzumabu nie stosuje się jedynie w grupie pacjentów z guzem poniżej 1 cm przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych.

Ze względu na profil toksyczności cytostatyków, dodatkowo dość często podawanych jednoczasowo z trastuzumabem, istotnym zagadnieniem w leczeniu uzupełniającym raka piersi jest kardiotoxyczność. Największe ryzyko jest związane ze stosowaniem antracyklin. Do kardiotoxyczności po zastosowaniu tej grupy leków może dochodzić na drodze nieenzymatycznej inicjującej peroksydację lipidów bez udziału rodników hydroksylowych oraz enzymatycznej związanej z wytwarzaniem wolnych rodników. Istotną rolę odgrywają też procesy prowadzące do przeładowania kardiomiocytów jonami wapnia i zaburzenia aktywności cykazy adenylowej. W efekcie dochodzi do upośledzenia funkcji skurczowej i rozkurczowej oraz postępującego, nieodwracalnego uszkodzenia mięśnia sercowego. Powikłaniem kardiologicznym może być kardiomi-

patia, niewydolność serca, zaburzenia rytmu. Istotny jest czas, jaki upłynął od chemioterapii. Ryzyko tych zdarzeń wiąże się z dawką kumulacyjną antracyklin. Dotychczas przeprowadzone analizy wykazują wzrost ryzyka zastoinowej niewydolności krążenia (CHF, *congestive heart failure*) od 3% [27] do 5% [28] dla dawki kumulacyjnej doksorubicyny 400 mg/m<sup>2</sup>, a dla dawki 550 mg/m<sup>2</sup> w zakresie od 7% [27] do 26% [28]. Zgodnie z opinią części autorów sugeruje się, że dawka kumulacyjna doksorubicyny nie powinna przekraczać 300 mg/m<sup>2</sup> [28]. Dla epirubicyny zaleca się maksymalną kumulacyjną dawkę 900 mg/m<sup>2</sup>, przy której estymowane ryzyko CHF wynosi 5% [29] i jest zależne od wieku pacjenta. W jednej z analiz wykazano, że 5-procentowe ryzyko kardiotoksyczności występuje w 40. roku życia przy dawce epirubicyny 806 mg/m<sup>2</sup>, w 50. roku życia przy dawce 739 mg/m<sup>2</sup>, przy 60. roku życia 673 mg/m<sup>2</sup>, a w 70. — 609 mg/m<sup>2</sup> [30]. Sugerowana kumulacyjna dawka epirubicyny nie powinna być wyższa niż 720 mg/m<sup>2</sup> [29]. Biorąc pod uwagę powyższe doniesienia, coraz rzadziej zaleca się 6 cykli chemioterapii AC, a częściej 6 kursów FAC lub FEC ze względu na mniejszą dawkę kumulacyjną antracyklin.

Patomechanizm kardiotoksyczności trastuzumabu jest inny i wynika z blokowania receptora HER2, co prowadzi do zahamowania szlaku sygnałów wewnątrzkomórkowych, niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania kardiomiocytu. W przeciwieństwie do antracyklin nie obserwuje się zmian ultrastrukturalnych, a ryzyko dysfunkcji serca jest niewielkie. Zaburzenia są zwykle odwracalne. W badaniach klinicznych z trastuzumabem częstość wszystkich powikłań kardiologicznych była niska. Ciężką zastoinową niewydolność serca stwierdzono u 0,6% przypadków, ogółem objawową niewydolność serca u 2,15%, istotne obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory dotyczyło 3,04%. Przerwanie terapii trastuzumabem z powodu powikłań kardiologicznych zanotowano u 4,3% przypadków [31]. Na podstawie analizy kardiologicznej dotyczącej dwóch badań NSABP B-31 i NCCTG N9831, opublikowanej w czerwcu 2010 roku, stwierdzono, że częstość objawowej niewydolności serca u pacjentów otrzymujących chemioterapię składającą się z antracyklin i taksoidów wynosi 0,45% w porównaniu z 2,0% w grupie leczonej dodatkowo trastuzumabem. Niezależnymi czynnikami wzrostu ryzyka są wiek powyżej 50. roku życia i niska frakcja wyrzutowa lewej komory w momencie rozpoczynania leczenia paklitakselem [32]. Zaburzenia czynności serca w trakcie leczenia trastuzumabem są zależne od dawki całkowitej uprzednio podanej antracykliny. Ryzyko kardiotoksyczności wzrasta, jeśli w trakcie chemioterapii obserwuje się obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory.

Biorąc pod uwagę dotychczasowe spostrzeżenia, istotne jest ustalenie odpowiedniego schematu terapii uzupełniającej u chorych z nadekspresją HER2. Pa-

cientki te najczęściej wymagają leczenia zarówno chemioterapią zawierającą antracykliny, jak i trastuzumabem. Ze względu na nakładającą się kardiotoksyczność poszukuje się schematów z ograniczeniem dawki antracyklin. Optymalna może być chemioterapia oparta na antracyklinach i taksanach, podawanych w sposób sekwencyjny. Leczenie trastuzumabem należy rozpocząć po zakończeniu terapii antracyklinami. Kojarzenie obu leków jest przedmiotem badań klinicznych. Nie ma natomiast przeciwwskazań do jednoczesowego podawania terapii celowanej z taksoidami. Ze względu na ryzyko kardiotoksyczności związanej z antracyklinami i trastuzumabem nie zaleca się stosowania tych leków u pacjentów z istotnymi obciążeniami kardiologicznymi. Ważny jest właściwy dobór chorych oraz systematyczne monitorowanie czynności serca. W celu zmniejszenia częstości powikłań kardiologicznych rozważa się zastosowanie antracyklin pegylowanych lub liposomalnych, które wykazują podobną skuteczność, a mniejszą toksyczność dla mięśnia sercowego. Dotychczas ukazało się niewiele doniesień na temat zastosowania tej grupy antracyklin w leczeniu uzupełniającym raka piersi. Na konferencji ASCO w 2010 roku przedstawiono wyniki badania klinicznego, w którym oceniono 30 chorych leczonych uzupełniająco z zastosowaniem doksorubicyny liposomalnej. Nie zaobserwowano żadnych powikłań kardiologicznych [33].

Niektórzy autorzy uważają, że antracykliny mogą być wyeliminowane z leczenia uzupełniającego, ponieważ istnieją programy chemioterapii o podobnej skuteczności. W badaniu BCIRG 006 porównano 3 schematy leczenia: AC-D (doksorubicyna 60 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup>, docetaksel 100 mg/m<sup>2</sup>) AC-DH (doksorubicyna 60 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup>, docetaksel 100 mg/m<sup>2</sup>, trastuzumab w dawce standardowej), TCH (docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup>, karboplatyna 6AUC, trastuzumab w dawce standardowej). W grupie otrzymującej chemioterapię bez antracyklin TCH uzyskano redukcję ryzyka nawrotu choroby o 33%, a w schemacie AC-DH o 39% w porównaniu z chorymi leczonymi programem AC-D redukcja ryzyka zgonu wyniosła odpowiednio — 34 i 42%. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w zakresie czasu wolnego od choroby i przeżycia całkowitego pomiędzy grupami leczonymi TCH i AC-DH [25].

W innym badaniu cytowanym wcześniej [11] lepsze wyniki uzyskano w schemacie bez antracyklin (DC) w porównaniu z chemioterapią AC. Biorąc pod uwagę przedstawione badania, część autorów jest zdania, że stosowanie antracyklin w leczeniu uzupełniającym należy ograniczyć, zalecając program DC u chorych z ujemnym HER2, a TCH u pacjentów z nadekspresją lub amplifikacją HER2. Większość badaczy uważa jednak, że do zmiany standardów postępowania konieczne są dalsze badania kliniczne.

W związku z dyskusją dotyczącą ograniczenia roli antracyklin w leczeniu uzupełniającym od lat trwają poszukiwania czynnika predykcyjnego, który mógłby pomóc w doborze chorych odnoszących korzyść z zastosowania tej grupy leków. Badania dotyczące roli receptora HER2 są rozbieżne i nie ma on zastosowania klinicznego jako czynnik predykcyjny odpowiedzi na antracykliny [34]. Intensywnie bada się zagadnienie związane z genem topoizomerazy II alfa (TOP2A). Koduje on enzym związany z replikacją i naprawą DNA, przez co ma wpływ na mechanizm działania cytostatyku antracyklin. W badaniach na liniach komórkowych wykazano, że komórki raka piersi z amplifikacją genu topoizomerazy II alfa są bardziej wrażliwe na antracykliny, podczas gdy komórki z delecją TOP2A produkują mniej białka i mogą być odporne na te cytostatyki [35]. Wyniki badań klinicznych nie są jednoznaczne. W jednym z nich stwierdzono, że amplifikacja i delecja TOP2A wiąże się ze skróceniem czasu do nawrotu choroby oraz przeżycia całkowitego, a przypadki z delecją mają gorsze rokowanie niż te z amplifikacją. Chore z guzami wykazującymi zmiany w genie TOP2A odnoszą większą korzyść z programu FEC niż z CMF w odniesieniu do czasu wolnego od nawrotu, ale bez wpływu na przeżycie całkowite [36]. Dane z badania NCIC CTG MA.5 również sugerowały, że delecja i amplifikacja TOP2A są istotnymi czynnikami predykcyjnymi odpowiedzi na program zawierający antracykliny, przy czym większy wpływ na wyniki miała delecja niż amplifikacja [37]. W kilku innych analizach też obserwowano wzrost skuteczności leczenia po zastosowaniu programów z antracyklinami w porównaniu ze schematami bez antracyklin u chorych z aberracjami w genie topoizomerazy II alfa [38–40].

Część autorów sugeruje, że istotnym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na antracykliny jest obecność jednoczesnej amplifikacji obu genów TOP2A i HER2, które są zlokalizowane na tym samym długim ramieniu chromosomu 17. W jednym z badań klinicznych w 35% guzów z amplifikacją HER2 znaleziono równocześnie amplifikację TOP 2A, a delecja występowała w 5% zmian z HER2 dodatnim i u 3% z HER2 ujemnym [25]. W badaniu BCIRG005 nie znaleziono przypadków amplifikacji TOP2A bez amplifikacji HER2 [20]. Inni autorzy podają, że 1–10% guzów z ujemnym HER2 wykazuje amplifikację TOP2A [41]. W kilku badaniach klinicznych potwierdzono poprawę wyników leczenia po zastosowaniu programów zawierających antracykliny wobec schematów bez antracyklin w przypadku guzów z koamplifikacją TOP2A/HER2 [42–46]. W tym roku ukazała się analiza 5000 przypadków, w których oceniono wpływ zmian w genie TOP2A i HER2 na skuteczność leczenia antracyklinami. Wykazano, że jedynie pacjenci z koamplifikacją TOP2A/HER2, a nie samego genu HER2, odnoszą większą korzyść z leczenia

antracyklinami [47]. W tym samym czasie przedstawiono wyniki metaanalizy przeprowadzonej na ponad 6000 chorych i stwierdzono, że geny TOP2A i HER2 mają niewielkie znaczenie kliniczne i graniczną wartość statystyczną jako czynniki predykcyjne odpowiedzi na antracykliny [48]. Na ostatniej konferencji ASCO ukazało się również doniesienie, w którym wykazano, że prawidłowa ekspresja białka topoizomerazy 2 alfa w guzach z ujemnym stanem receptora estrogenowego może być czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na antracykliny [49]. Rola TOP2A jako czynnika predykcyjnego nie jest do końca jasna, tym bardziej, że antracykliny mają wiele mechanizmów działania innych niż hamowanie topoizomerazy 2 alfa [50]. Ponadto ekspresja i enzymatyczna aktywność TOP2A wzrasta wraz z proliferacją komórkową, niezależnie od amplifikacji genu. W guzach z dużą proliferacją istnieje większe prawdopodobieństwo odpowiedzi na chemioterapię. Markery, takie jak HER2 czy topoizomeraza 2 alfa, mogą więc nie być wystarczająco specyficzne i nie spełniać odpowiedniej roli jako czynniki predykcyjne odpowiedzi na poszczególne cytostatyki [51]. Większość autorów jest zdania, że aktualnie dostępne dane nie pozwalają na zastosowanie zmian w genie topoizomerazy 2 alfa w praktyce klinicznej do podejmowania decyzji o zastosowaniu antracyklin w leczeniu uzupełniającym.

## Podsumowanie

Schematy oparte na antracyklinach nadal stanowią najistotniejszą grupę stosowaną w leczeniu uzupełniającym raka piersi. Pomimo intensywnych badań nie udało się ich wyeliminować i zastąpić schematami zawierających taksoidy czy karboplatynę. Należy jednak rozważyć ich ograniczenie w przypadku chorych z nadekspresją receptora HER2 leczonych trastuzumabem ze względu na zwiększone ryzyko kardiotoksyczności podczas stosowania obu leków. Duże nadzieje wiąże się z antracyklinami pegylowanymi i liposomalnymi. Nadal trwa dyskusja na temat czynnika predykcyjnego, który miałby zastosowanie kliniczne w doborze pacjentów odnoszących największą korzyść z leczenia uzupełniającego antracyklinami.

## Piśmiennictwo

1. Goldhirsh A. Highlights of the St Gallen International Expert Consensus 2009. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 1319–1329.
2. Early Breast Cancer Trialists' Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 352: 930–942.
3. Early Breast Cancer Trialists' Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 365:1687–1717.

4. Fisher B., Brown A., Dymitrov N. i wsp. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval re-induction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-non-responsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B. *J. Clin. Oncology* 1990; 8 (9): 1483–1496.
5. Hutchins L., Green S., Ravdin P. i wsp. CMF vs CAF with and without tamoxifen in high risk node negative breast cancer patients and natural history follow-up study in low-risk node-negative patients: first results of Inergroup trial INT 0102. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1998; 17: 1a.
6. Mouridsen H., Andersen J., Andersson M. i wsp. Adjuvant anthracycline in breast cancer: improved outcome in premenopausal patients following substitution of methotrexate in the CMF combination with epirubicin. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1999; 18: 68a.
7. Levine M., Bramwell V.H., Pritchard K.I. i wsp. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 8.
8. Fisher B., Anderson S., Wolmark A. i wsp. Chemotherapy with and without tamoxifen for patients with ER negative breast cancer and negative nodes: results from NSABP B23. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1990; 19: 17a.
9. EBCTCG. *Lancet* 1998; 352: 939–942.
10. EBCTCG. *Lancet* 2005; 365: 16870–1717.
11. Jones S., Holmes F.A., O'Shaughnessy J. i wsp. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-years follow-up of US Oncology Reaserch Trial 9735. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1177–1183.
12. Henderson I.C., Berry D.A., Demetri G.D. i wsp. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patient with node-positive primary breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 976–983.
13. Mamounas E.P., Bryant J., Lembersky B. i wsp. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: result from NSABP B-28. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3686–3696.
14. Marin M., Rodriguez-Lescure A., Ruiz A. i wsp. Randomized chaise 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamid alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008; 100: 805–814.
15. Roche H., Fumoleau P., Spielmann M. i wsp. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01trial. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5664–5671.
16. Martin M., Pieńkowski T., Mackey J. i wsp. Adjuvant docetaxel for node-positive Brest cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2302–2313.
17. Martin M., Iluch A., Segui M. i wsp. Multicenter randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for hight-risk, node-negative breast cancer comparing TAC with FAC: 5-year efficacy analysis of the GEICAM 9805 trial. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (supl.): abstract 542.
18. Goldstein L.J., O'Neill A., Sparano J.A. i wsp. Concurrent doxorubicin plus docetaxel is not more effective than concurrent doxorubicin plus cyclophosphamid in operable breast cancer with 0 to 3 positive axillary nodes: North American Breast cancer Intergroup Trial E 2197. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4078–4085.
19. Ellis P., Barrett-Leo P., Johnson L. i wsp. Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for early breast cancer TACT: an open-label, phase III, randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1681–1692.
20. EiermannW., Pieńkowski T., Crown J. i wsp. BCIRG 005 main efficacy analysis San Antonio Breast Cancer Conference Symposium 2008, San Antonio, TX, December 10–14, 2008; (abstr. 77).
21. Sparano J.A., Wang M., Martino S. i wsp. Weekly paklitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1663–1667.
22. De Laurentiis M., Cancellò G., D'Agostino D. i wsp. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: meta-analysis of randomized trials. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 44–53.
23. Smith I., Procter M., Gelber R.D. i wsp. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive breast cancer: A randomized contolled trial. *Lancet* 2007; 369: 29–36.
24. Perez E.A., Romond E.H., Suman V.J. i wsp. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2 positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (supl.): abstr. 512.
25. Slamon D., Eiermann W., Robert N.J. i wsp. BCIRG 006 2<sup>nd</sup> interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin and trastuzumab in HER2neu positive early breast cancer patients. *Breast Cancer res. Treat.* 2006; 100 (supl.1): S 90, abstr. 52.
26. Joensuu H., Kellokuumpu-Lehtinen P.L., Bono P. i wsp. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 809–820.
27. Von Hoff D., Layard M., Basa P. i wsp. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann. Intern. Med.* 1979; 91: 710–717.
28. Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. i wsp. Congestive heart failure in patient treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97: 2869.
29. Ryberg M., Nielsen D., Cortese G. i wsp. New Insight Into Epirubicin Cardiac Toxicity: Competing Risks Analysis of 1097 Breast Cancer Patients. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008; 100: 1058–1067.
30. Suter T.M., Procter M., van Veldhuisen D.J. i wsp. Trastuzumab associated cardiac adverse effect in the herceptin adjuvant trial. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3859–6528. Manente P., Vicario G., Sgarbossa G. i wsp. Pegylated liposomal doxorubicin for adjuvant treatment of Breast cancer in patients refusing therapy with conventional doxorubicin. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: (supl.): abstr 1109.
31. Ryberg M., Nielsen D.L., Cortese G. i wsp. Epirubicin (E) cardiac toxicity: A retrospective analysis of 1.097 patients (pts) treated for metastatic breast cancer (MBC) *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (18 supl.): abstr. 1029.
32. Stuart D.R., Kimberly L., Blackwell i wsp. Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamid followed by trastuzumab adjuvant therapy; a combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31 and North Central Cancer Treatment Group n9831 clinical trials. *J. Clin. Oncol.* 2010; 10: 1200.
33. Manente P., Vicario G., Sgarbossa G. i wsp. Pegylated liposomal doxorubicin for adjuvant treatment of Breast cancer in patients refusing therapy with conventional doxorubicin. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (supl.): abstr. 11097.
34. Dhesy-Thind B., Pritchard K.L., Messersmith H. i wsp. HER2/neu in systemic therapy for women with Brest cancer: a review. *Breast Cancer Res. Trt.* 2008; 10: 209–229.
35. Jarvinen T.A.H., Tanner M., Rantanen V. i wsp. Amplification and deletion of topoisomerase II alpha associated with erbB-2 amplification and affect sensitivity to topoisomerase II inhibitor doxorubicin in breast cancer. *Am. J. Pathol.* 2000; 156: 839–847.
36. Nielsen V., Ejlersen B., Moller S. i wsp. The value of TOP2A gene copy number variation as a biomarker in breast cancer: Updated of DBCG trial 89D. *Acta Oncol.* 2008; 47: 725–734.
37. O'Malle FP., Chia S., Tu D. i wsp. Topoisomerase II alpha protein overexpression has predictive utility in a randomized trial comparing CMF to CEF In premenopausal women with node-positive breast cancer NCIC CTG MA.5. *Breast Cancer Res. Trt.* 2006; 100 (S18): abstr. 38.
38. Durbecq V., Paesmans M., Cardoso F. i wsp. Topoisomerase II alpha expression as a predictive marker in a population of advanced breast cancer patients randomly treated either with single-agent doxorubicin or single-agent docetaxel. *Molecular Cancer Therapeutics* 2004; 3: 1207–1214.
39. Cardoso F., Durbecq V., Larsimont D. i wsp. Correlation between complete response to anthracycline-based chemotherapy and topoisomerase II alpha gene amplification and protein overexpression in locally advanced/metastatic breast cancer. *Int. J. Oncol.* 2004; 24: 201–209.
40. Martin-Richard M., Munoz M., Albanell J. i wsp. Serial topoisomerase expression in primary breast cancer and response to neo-adjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Oncology* 2004; 66: 388–394.
41. Knoop A.S., Knudsen H., Balslev E. Retrospective analysis of topoisomerase II a amplifications and deletions as predictive markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracile or cyclophosphamide, epirubicine and fluoracile: Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7483–7490.

42. Di Leo A., Gancberg D., Larsimont D. i wsp. HER2 amplification and topoisomerase II alpha gene aberrations as predictive markers in node-positive breast cancer patients randomly treated either with an anthracycline-based therapy or with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8: 1107–1116.
43. Park K., Kim J., Lim S. i wsp. Topoisomerase II alpha and HER2 amplification in breast cancers and response to preoperative doxorubicin chemotherapy. *Eur. J. Cancer* 2003; 39: 631–634.
44. Schindbeck C., Janni W., Shabani N. i wsp. Isolates tumor cells in the bone marrow (ITC-BM) of breast cancer patients before and after anthracycline based therapy: Influenced by the HER2 and topoisomerase II alpha status of the primary tumor? *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2005; 131:539–546.
45. Arriola E., Rodriguez-Pinilla S.M., Lambros M.B. i wsp. Topoisomerase II alpha amplification may predict benefit from adjuvant anthracycline in HER2 positive early breast cancer. *Breast Cancer Res. Trt.* 2007; 106: 181–189.
46. Slamon D.J., Mackey J., Robert N. i wsp. Role of anthracycline-based therapy in the adjuvant treatment of breast cancer: Efficacy analyses determined by molecular subtypes of the disease breast cancer Res. Trt. 2007; 106: (supl. 1): abstr. 13.
47. Press M.F., Sauter G., Buyse M.E. i wsp. Alteration of topoisomerase II alpha gene in human breast cancer: association with responsiveness to anthracycline-based chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: (supl.): abstr. 518.
48. Di Leo A., Desmedt C., Bartlett J.M. Final results of a metaanalysis testing HER2 and topoisomerase II alpha genes as predictors of incremental benefit from anthracyclines in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (supl.): abstr. 519.
49. Matrin M., Romero A., Lopez Garcia-Asenjo J. i wsp. Molecular and genomic predictors of response to single-agent doxorubicin (ADR) versus single-agent docetaxel (DOC) in primary breast cancer (PBC). *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (supl.): abstr. 502.
50. Minotti G., Menna P., Salvatorelli E. i wsp. Anthracyclines: Molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev.* 2004; 56: 185–229.
51. Gianni L., Norton L., Wolmar N. i wsp. Role of anthracyclines in the treatment of early breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4798–4808.