

Wybrane doniesienia z Konferencji Raka Piersi, San Antonio, Stany Zjednoczone, 9–13 grudnia 2009

Selected reports from San Antonio Breast Cancer Symposium, December 9–13, 2009

Leczenie systemowe i ukierunkowane molekularnie

Aleksandra Łacko

Katedra Onkologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu

Trastuzumab w leczeniu wczesnego raka piersi

Wyniki 2- i 3-letnich obserwacji chorych na wczesnego raka piersi, które otrzymywały trastuzumab (TZB) w leczeniu uzupełniającym w ramach badań klinicznych rozpoczętych w 2000 i 2001 roku, wykazują zmniejszenie względnego ryzyka nawrotu o 33% do 52% oraz zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 31% do 35% [1–5]. Nadal jednak nie ustalono, która strategia leczenia TZB przynosi największe korzyści, to znaczy: jaka jest optymalna sekwencja podawania TZB (jednocześnie z chemioterapią czy po jej zakończeniu), schemat chemioterapii w skojarzeniu oraz czas trwania leczenia. W badaniu *North Central Cancer Treatment Group* (NCCG) N9831 porównywano 3 schematy leczenia: AC → P (4 cykle doksorubicyny z cyklofosfamidem z następowym podaniem 12 dawek paklitakselu w rytmie 7-dniowym [ramię A]), AC → P → H (ten sam schemat chemioterapii z następowym leczeniem TZB przez rok [ramię B]) oraz AC → TH (ten sam schemat chemioterapii, ale leczenie TZB rozpoczynano jednocześnie z paklitakselem i kontynuowano do roku [ramię C]). Taki plan badania pozwala na porównanie skuteczności leczenia jednoczasowego wobec sekwencyjnego. Uaktualnione wyniki tej próby potwierdzają większe korzyści z leczenia jednoczasowego [przeżycie bez objawów choroby (DFS, *disease-free survival*) po 5 latach: 84,2% vs. 79,8%, odpowiednio w ramieniu C i B)] [6]. Względne ryzyko nawrotu u chorych leczonych jednoczasowo okazało się o 21% niższe niż w grupie otrzymującej TZB sekwencyjnie, po zakończeniu chemioterapii, kosztem większej częstości powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego. Jednocześnie w dwóch dużych badaniach klinicznych: NSABP B 21 i NCCTG N9831 poważne powikłania kardiologiczne występowały zmiennie częściej

u chorych leczonych jednoczasowo (4,1% vs. 0,8% i 3,3% vs. 2,8%, odpowiednio w badaniu NSABP B 21 i NCCTG N9831 w ramionach z TZB podawanym jednocześnie z chemioterapią i sekwencyjnie) [7, 8]. Wobec tego, że znane są czynniki ryzyka lewokomorowej niewydolności krążenia (wiek, leczone nadciśnienie, frakcja wyrzutowa lewej komory przed i po zakończeniu chemioterapii z zastosowaniem antracyklin) u chorych leczonych TZB, wydaje się racjonalne rozważanie takiego leczenia u starannie wyselekcjonowanych pacjentów. Skuteczność leczenia jednoczasowego TZB potwierdzają także pośrednie porównania wyników innych badań u chorych na wczesnego raka piersi (NSABP B-31, BCIRG 006, HERA, PACS04) oraz obserwacje kliniczne z leczenia uogólnionego raka piersi z zastosowaniem TZB [1–5].

W badaniu *Breast Cancer International Treatment Group* (BCIRG) 006 oceniano skuteczność TZB w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą antracykliny (4 cykle doksorubicyny z cyklofosfamidem, następnie 4 cykle docetakselu jednocześnie z TZB i kontynuacja TZB do roku — AC → TH) oraz schematem bez antracyklin (6 cykli docetakselu z karboplatiną jednocześnie z TZB, następnie kontynuacja TZB do roku — TCH) wobec samej chemioterapii (AC → T). W poprzednich analizach okresowych stwierdzono nieznamienne statystycznie różnice pod względem czasu przeżycia wolnego od choroby (o 1–3%) oraz czasu przeżycia ogólnego (o 1%) pomiędzy ramionami z TZB, na korzyść leczenia z zastosowaniem antracyklin [3]. Obserwowano natomiast mniej poważnych powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, ostrych białaczek szpikowych i zespołów mielodysplastycznych (MDS, *myelodysplastic syndrome*) w grupie leczonej z zastosowaniem TCH. Trzecia analiza okresowa badania BCIRG 006 potwierdziła te różnice, chociaż u chorych w podgrupie wysokiego ryzyka nawrotu (z przerzutami do > 4 węzłów chłonnych) leczenie TCH miało taką samą skuteczność (DFS po 5 latach: 61% vs. 72% i 73%, odpowiednio w ramieniu AC → T, TCH i AC → TH) [9]. W 5-letniej obserwacji różnice pod względem częstości poważnych późnych następstw leczenia antracyklinami: niewydolność krążenia w stopniu 2 i 3 według klasyfikacji *New York Heart Association* (NYHA)

(4 vs. 21, odpowiednio w ramieniu TCH i AC → P → H) oraz ostrych białaczek i MDS (1 vs. 8, odpowiednio w ramieniu TCH i AC → P → H) są znaczące. Leczenie schematem TCH niezawierającym antracyklin pozwala na wcześniejsze rozpoczęcie napromieniania i jest dobrze tolerowane, może więc być zasadne zwłaszcza u chorych z grupy wysokiego ryzyka nawrotu i/lub w przypadku względnych przeciwwskazań do leczenia antracyklinami.

Progresja po leczeniu trastuzumabem

Nadal kontrowersyjne pozostaje postępowanie u chorych po progresji leczenia TZB. Powszechną praktyką, która wyprzedziła dowody naukowe, jest kontynuacja TZB w skojarzeniu z innym cystostatykiem. Takie postępowanie opiera się obecnie przede wszystkim na wynikach badań obserwacyjnych i nierandomizowanych oraz tylko jednego niewielkiego badania III fazy (TZB z kapecytabiną vs. wyłącznie kapecytabina), w którym wykazano wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji o około 3 miesiące w grupie leczonej TZB [10]. Możliwą opcją w tej grupie chorych jest także stosowanie lapatynibu (niskocząsteczkowy inhibitor kinaz tyrozynowych HER1 i HER2) w skojarzeniu z kapecytabiną. Ten schemat oceniano u chorych wcześniej leczonych antracyklinami, taksoidami oraz TZB i wykazano wydłużenie czasu przeżycia do progresji o około 4 miesiące w porównaniu z leczeniem wyłącznie kapecytabiną, bez wpływu na całkowity czas przeżycia [11]. Przedstawione podczas SABCS 2009 wyniki badania III fazy z lapatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem dostarczają dowodów na skuteczność trzeciej alternatywnej metody leczenia polegającej na „podwójnym” zahamowaniu aktywności HER-2, to jest jego domeny zewnętrznej i wewnątrzkomórkowej [12]. Badanie pro-

wadzano w grupie chorych wcześniej intensywnie leczonych (mediana linii leczenia z TZB — 3, około 30% chorych otrzymało ponad 6 linii leczenia). Pomimo niewielkiej częstości odpowiedzi obiektywnych (10,3% i 6,9 %, odpowiednio u chorych leczonych lapatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem oraz lapatynibem) uzyskano znamienne wydłużenie czasu do progresji oraz czasu przeżycia ogólnego odpowiednio o 4 i 4,5 miesiąca w grupie otrzymującej oba leki antagonizujące HER-2. Posumowanie wyników badań III fazy u chorych z progresją po TZB przedstawiono w tabeli 1.

W tej populacji chorych aktywność wykazują także inne leki anty-HER-2: pertuzumab, neratynib i trastuzumab DM1. Potwierdzeniem skuteczności strategii „podwójnego zablokowania receptora HER-2” są odpowiedzi kliniczne na leczenie pertuzumabem wraz z TZB obserwowane u chorych po progresji podczas leczenia TZB, u których także nie uzyskano odpowiedzi na pertuzumab w monoterapii [13]. Kolejnym interesującym preparatem jest trastuzumab DM1, przeciwciało skoniugowane z lekiem cytotoksycznym (maytansinoidem). W badaniu II fazy u chorych wcześniej leczonych antracyklinami, taksoidami, kapecytabiną, TZB i lapatynibem częstość odpowiedzi obiektywnych przekraczała 30% [14].

Inhibitory angiogenezy

Dotychczas jedynym preparatem o działaniu anty-angiogennym dopuszczonym do leczenia chorych na uogólnionego raka piersi jest bewacyzumab (monoklonalne przeciwciało skierowane przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyniowego). Bewacyzumab w leczeniu I linii oceniano w badaniach z losowym doбором chorych w skojarzeniu z paklitakselem, docetaksalem i kapecytabiną. Dodanie bewacyzumabu do pa-

Tabela 1. Zestawienie 3 badań III fazych u chorych z progresją po leczeniu trastuzumabem (TZB)

Table 1. Report of 3 studies phase III in patients with progression after trastuzumab treatment (TZB)

	TZB + Kap vs. Kap Von Minckwitz 2009 [10]		L + Kap vs. L Geyer 2007 [11]		L + TAB vs. L Blackwell 2009 [12]	
Liczba chorych	78	78	163	161	146	145
RR (%)	48	27	22	14	10,3	6,9
CBR (%)	75,3	54	27	18	24,7	12,4
TTP (miesiące)	8,2	5,6	8,4	8,8	NR	
OS (miesiące)	25,5	20,4	15,6	15,3	14	9,5
ER+/PgR+ (%)	59	58	48	46	49	49
Przebyte leczenie	≤ 1 linia paliatywnej CTH		Antracykliny, taksoidy		Antracykliny, taksoidy	

TZB — trastuzumab; L — lapatynib; Kap — kapecytabina; RR (*relative response*) — częstość obiektywnych odpowiedzi; CBR (*clinical benefit response*) — częstość korzyści klinicznych; TTP (*time to progression*) — czas do progresji, OS (*overall survival*) — czas przeżycia ogólnego; ER (*estrogen receptor*) — receptor estrogenowy; PgR (*progesteron receptor*) — receptor progesteronowy

klitakselu podawanego w rytmie 7-dniowym spowodowało wydłużenie czasu przeżycia do progresji o niemal 6 miesięcy, bez znamiennej wpływu na całkowity czas przeżycia [15]. Natomiast skojarzenie kapecytabiny z bewacyzumabem (badanie RIBBON-1) wydłużyło czas przeżycia wolnego od progresji o blisko 3 miesiące [16]. W badaniu AVADO oceniano dodanie bewacyzumabu do docetakselu. Wyniki 36-miesięcznej obserwacji wykazały, że różnice pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji u chorych leczonych bewacyzumabem w dawce 15 mg/kg oraz docetakselem w porównaniu z leczeniem wyłącznie docetakselem wynosiły 2 miesiące [17]. Zestawienie badań III fazy wykorzystujących bewacyzumab w leczeniu I linii (tab. 2) potwierdza sugestie wskazujące jako przyczynę niepowodzenia albo ograniczonej skuteczności tej grupy leków pobudzenie angiogenezy po jej okresowym zahamowaniu (*rebound effect*), które może być częściowo niwelowane przez podawanie leków cytotoksycznych w schematach metronomicznych. W badaniu RIBBON II (bewacyzumab w skojarzeniu z różnymi lekami cytotoksycznymi w leczeniu II linii vs. wyłącznie chemioterapia) po raz pierwszy udało się wykazać statystycznie znamienne wydłużenie czasu do progresji o około 2 miesiące u chorych wcześniej leczonych z powodu rozsiewu, podobnie jak w innych próbach, bez wpływu na czas przeżycia [18]. Dyskusyjna pozostaje kliniczna wartość tych statystycznie znamienych korzyści z leczenia. Podczas SABCs 2009 przedstawiono wyniki wielu badań II i III fazy oceniających wartość inhibitorów wielokinazowych u chorych na raka piersi: sunitynibu, sorafenibu i motezanibu [19–22]. Tylko w jednym badaniu z sorafenibem w skojarzeniu z kapecytabiną

udało się wykazać statystycznie znamienne różnice pod względem czasu do progresji (PFS, *progression free survival*) (mediana: 6,4 vs. 4,1 miesiąca) w grupie leczonej sorafenibem, przy czym zakres korzyści z leczenia był większy u chorych wcześniej nieleczonych z powodu rozsianego raka piersi [20]. Pozostałe badania zakończyły się niepowodzeniem [19, 21–22].

Podsumowanie

U chorych na wczesnego raka piersi podawanie trastuzumabu jednocześnie z chemioterapią zmniejsza ryzyko nawrotu, choć wiąże się z większym ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią niezawierającą antracyklin stanowi opcję leczenia uzupełniającego u wybranych chorych.

Trastuzumab w skojarzeniu z lapatynibem jest wartościową metodą leczenia HER-2-dodatniego raka piersi po progresji po lub podczas leczenia trastuzumabem.

Kolejne próby hamowanie angiogenezy przy wykorzystaniu bewacyzumabu oraz inhibitorów wielokinazowych u chorych na uogólnionego raka piersi wykazały brak lub ograniczone korzyści z leczenia.

Piśmiennictwo

1. Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B. i wsp. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1659–1672.
2. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J. i wsp. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1673–1684.
3. Slamon D., Eiermann W., Robert N. i wsp. BCIRG 006: 2nd interim analysis of phase III randomized trial comparing doxorubicin

Tabela 2. Zestawienie wyników badań III fazy z bewacyzumabem w leczeniu pierwszej linii uogólnionego raka piersi

Table 2. Results of phase III studies with bavacizumab in I line therapy of advanced breast cancer

	E2100 [16]		AVADO [18]		RIBBON-1: kapecytabina [17]		RIBBON-1: A/T [17]	
	P	P + B	D + P	D + B	Kap + Pl	Kap + B	A/T + Pl	A/T + B
RR	25%	49%	49%	55%/63%	24%	35%	38%	51%
PFS (miesiące)	5,9	11,8	8,1	9,0/10,1	5,7	8,6	8	9,2
HR	0,60 p < 0,0001		0,80 (7,5 mg) p = 0,0450 0,67 (15 mg) p = 0,0002		0,69 p = 0,0002		0,64 p < 0,0001	
OS (miesiące)	25,2	26,7	31,9	30,8/30,2	21,2	29	23,8	25,2
HR	0,88 p = 0,16		1,05 (7,5 mg) 1,03 (15 mg)		0,85 p = 0,27		1,03 p = 0,83	

P — paklitaksel; B — bewacyzumab; Kap — kapecytabina; Pl — placebo; RR (*relative response*) — częstość obiektywnych odpowiedzi; PFS (*progression free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji; OS (*overall survival*) — czas przeżycia ogólnego; HR (*hazard ratio*) — współczynnik hazardu

- and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patient. Przedstawiono podczas 28. SABCs, abstrakt 52.
4. Smith I., Procter M., Gelber R.D. i wsp. 2-year follow up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive breast cancer patients: a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 369; 29–36.
 5. Spielmann M., Roche H., Delozier T. i wsp. Trastuzumab for patients with axillary lymph node positive breast cancer: Results from FNCLCC-PACS 04 trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 6129–6134.
 6. Perez E.A., Suman V.J., Davidson N.E. i wsp. Results of chemotherapy alone, with sequential or concurrent addition of 52 weeks of trastuzumab in the NCCCTG N9831 HER2-Positive Adjuvant Breast Cancer Trial. *SABCs 2009 (LBA)*; Abstrakt 80.
 7. Perez E., Suman V., Davidson N. i wsp. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Adjuvant Breast Cancer Trial. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1231–1238.
 8. Tan-Chiu E., Yothers G., Romond E. i wsp. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive. Human epidermal growth factor receptor 2 — overexpressing. *Breast Cancer: NSABP B-31. J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1231–1238.
 9. Slamon D., Eiermann W., Robert N. i wsp. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients: BCIRG 006 Study. *SABCs 2009 (LBA)*. Abstrakt 62.
 10. Von Minckwitz G., du Bois A., Schmidt M. i wsp. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-Positive advanced breast cancer: a German Breast Group 26/ Breast International Group 03–05 Study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1999–2006.
 11. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. i wsp. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2733–2743.
 12. Blackwell K.L., Burstein H.J., Sledge G.W. i wsp. Updated survival analysis of a randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with HER2-positive metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. *Cancer Research* 2009; 24 (supl.): 499 (Abstrakt 61).
 13. Baselga J., Cortes J., Fumoleau P. i wsp. Pertuzumab and trastuzumab: re-responses to 2 biological agents in patients with HER2-positive breast cancer which had previously progressed during therapy with each agent given separately: a new biological and clinical observation. *Cancer Research* 2009; 24 (supl.): 803 (Abstrakt 5114).
 14. Krop I., LoRusso P., Miller K.D. i wsp. A phase II study of trastuzumab-DM1 (T-DM1), a novel HER2 antibody-drug conjugate, in patients previously treated with lapatinib, trastuzumab, and chemotherapy. *Cancer Research* 2009; 24 (supl.): 795 (Abstrakt 5090).
 15. Miller K., Wang M., Gralow J. i wsp. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2666–2676.
 16. Robert N.J., Dieras V., Glaspy J. i wsp. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: (supl. 18): 15 (Abstrakt 1005).
 17. Miles D.W., Chan A., Romieu G., i wsp. Final overall survival (OS) results from the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III AVADO study of bevacizumab (BV) plus docetaxel (D) compared with placebo (PL) plus D for the first-line treatment of locally recurrent (LR) or metastatic breast cancer (mBC). *Cancer Research* 2009; 24 (supl.): 495 (Abstrakt 41).
 18. Brufsky A., Bondarenko I.N., Smirnov V. i wsp. RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of HER2-negative metastatic breast cancer. *Cancer Research* 2009; 24 (supl.): 495 (Abstrakt 42).
 19. Gradishar W.J., Kaklamani V., Prasad Sahoo T. i wsp. A double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2b study evaluating the efficacy and safety of sorafenib (SOR) in combination with paclitaxel (PAC) as a first-line therapy in patients (pts) with locally recurrent or metastatic breast cancer (BC). *Cancer Research* 2009; 24 (supl.): 496 (Abstrakt 44).
 20. Baselga J., Grupo Espanol de Estudio Tratamiento y Otras Estrategias Experimentales en Tumores Sólidos, Roché H., Costa F. i wsp. SOLTI-0701: a multinational double-blind, randomized phase 2b study evaluating the efficacy and safety of sorafenib compared to placebo when administered in combination with capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer (BC). *Cancer Research* 2009; 24 (supl.): 497 (Abstrakt 45).
 21. Barrios C., Liu M.C., Lee S.C. i wsp. Phase III randomized trial of sunitinib (SU) vs. capecitabine (C) in patients (Pts) with previously treated HER2-negative advanced breast cancer (ABC). *Cancer Research* 2009; 24 (supl.): 497 (Abstrakt 46).
 22. Mackey J., Hurvitz S., Crown J. i wsp. CIRG/TORI 010: 10-month analysis of a randomized phase II trial of motesanib plus weekly paclitaxel as first line therapy in HER2-negative metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Research* 2009; 24 (supl.): 497 (Abstrakt 47).

Inhibitory PARP-1 w leczeniu raka piersi

Anna Niwińska

Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Enzym jądrowy, polimeraza-1 poli ADP-rybozy — PARP1 — jest regulatorem naprawy uszkodzeń pojedynczej nici DNA w mechanizmie wycinania uszkodzonych zasad (BER, *base-excision repair*). Aktywacja PARP-1 jest częścią natychmiastowej odpowiedzi komórki na uszkodzenie. Po uszkodzeniu łańcucha DNA aktywność katalityczna tego enzymu w komórce wzrasta ponad 500-krotnie. PARP1 wiąże się bezpośrednio z miejscem uszkodzenia, stymuluje produkcję polimerów PAR i enzymów naprawiających DNA, wskutek czego dochodzi do jego naprawy. Zahamowanie funkcji PARP1 uniemożliwia naprawę pojedynczych nici DNA, czego następstwem jest akumulacja uszkodzeń i w fazie S cyklu powstanie komplementarnej, nieprawidłowej kopii kwasu. W rezultacie dochodzi do uszkodzenia podwójnej nici DNA.

Uszkodzenie obu nici jest naprawiane z udziałem produktów białkowych genów BRCA1 i BRCA2, w mechanizmie rekombinacji homologicznej. W rakach z dziedzicznie uwarunkowaną mutacją w genach BRCA1 lub BRCA2 następuje utrata heterozygotyczności, czyli brak obu alleli genu warunkującego naprawę DNA, dlatego nie dochodzi do naprawy podwójnej nici. Jeśli w komórce nowotworowej pozbawionej prawidłowego białka BRCA1/2 zostanie dodatkowo zablokowany mechanizm naprawy PARP1, uszkodzenia DNA nie zostaną naprawione i komórka wejdzie w fazę apoptozy [1].

Zaburzenie naprawy podwójnej nici DNA w mechanizmie rekombinacji homologicznej obserwuje się

Tabela 1. Inhibitory PARP1 u chorych na raka piersi i raka jajnika

Table 1. PARP1 inhibitors in breast cancer and ovary cancer patients

Lek	Typ badania	Dobór chorych	Liczba chorych	Cel
Olaparib (AZD2281)	II faza	Nawrót, rak piersi z mutacją BRCA i <i>triple-negative</i>	110 Rak piersi i jajnika	Odsetek odpowiedzi
Olaparib (AZD2281) z karboplatiną	I faza	Rozsiany rak piersi i jajnika BRCA1/2	45 Rak piersi i jajnika	Bezpieczeństwo i toksyczność
Olaparib (AZD2281) z paklitakselem	I faza	Rozsiany rak piersi <i>triple-negative</i>	20 Rak piersi	Bezpieczeństwo i toksyczność
Olaparib (AZD2281) z cisplatiną	I/II faza	Neoadjuwantowo w raku <i>triple-negative</i>	Faza I — 18 Faza II — 120 Rak piersi	Bezpieczeństwo i toksyczność i patologiczna CR
ABT-888	I faza	Rak z mutacją BRCA1/2 i <i>triple-negative</i>	60 Rak piersi i jajnika	Bezpieczeństwo i toksyczność
AG-014699	II faza	Rak z mutacją BRCA1/2	56 Rak piersi i jajnika	Odsetek odpowiedzi
BSI-201 z gemcytabiną i cisplatiną	II faza	Neoadjuwantowo w raku <i>triple-negative</i>	36	Odsetek patologicznych odpowiedzi
BSI-201 z gemcytabiną i cisplatiną	III faza	Rozsiany rak piersi <i>triple-negative</i>	420	Odsetek odpowiedzi i PFS czas do progresji

nie tylko w rakach z dziedzicznie uwarunkowaną mutacją w genie BRCA1 lub BRCA2, ale także w części raków sporadycznych typu *basal-like*, w których zaburzenie czynności białek kodowanych przez geny BRCA1/2 może wynikać z metylacji promotora DNA czy utraty funkcji białek kodowanych przez te geny.

Inhibitory PARP bada się w leczeniu raków z mutacją BRCA1 i raków sporadycznych receptorowo potrójnie ujemnych typu *basal-like*, w których oprócz defektu białka BRCA1 (mutacja, metylacja promotora DNA) występuje nadekspresja PARP1 (oporność na leki). Inhibitory PARP zwiększają skuteczność przeciwnowotworową leków uszkadzających DNA: platyny, temozolomidu, inhibitorów topoizomerazy I i promieniowania.

W badaniu II fazy Tutt i wsp. dokonali oceny skuteczności olaparibu (AZD 2281) — doustnego inhibitora PARP — w monoterapii zaawansowanego raka piersi z dziedziczną mutacją BRCA1 (2/3 chorych) po nieskuteczności co najmniej 1 linii chemioterapii [2]. Większość chorych otrzymywała antracykliny i taksany. U 27 chorych podawano olaparib w dawce 100 mg 2 razy dziennie, u pozostałych 27 chorych dawka leku wynosiła 400 mg 2 razy dziennie. Odpowiedź na leczenie była proporcjonalna do dawki. U chorych leczonych w dawce 400 mg 2 razy dziennie stwierdzono większą korzyść kliniczną (41% vs. 22%),

większą częściową odpowiedź (37% vs. 22%) oraz dłuższy czas do progresji (5,7 vs. 3,8 miesiąca). Zannotowano dobrą odpowiedź u chorych z mutacją w genach BRCA1/2. Lek był dobrze tolerowany, a najczęstszymi objawami ubocznymi było zmęczenie, nudności i wymioty.

W badaniu wieloośrodkowym II fazy O’Shaughnessy i wsp. ocenili skuteczność niskocząsteczkowego, doustnego inhibitora PARP1 BSI-201, w skojarzeniu z gemcytabiną i karboplatiną w receptorowo potrójnie negatywnym przerzutowym raku piersi [3]. U chorych, które otrzymywały karboplatinę i gemcytabinę łącznie z BSI-201, stwierdzono większą korzyść kliniczną (62% vs. 21%), wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi (48% vs. 16%), dłuższy czas do progresji (6,9 vs. 3,3 miesiąca) oraz dłuższy całkowity czas przeżycia (9,2 vs. 5,7 miesiąca).

Dotychczasowe wyniki badań podstawowych i klinicznych I i II fazy wskazują, że inhibitory PARP są skuteczne i dobrze tolerowane u chorych na raka piersi z mutacją BRCA1/2 oraz w sporadycznym, receptorowo potrójnie negatywnym raku piersi, jednak dopiero badania III fazy potwierdzą te obserwacje. Poszukuje się biomarkerów do identyfikacji raków piersi z defektem naprawy DNA typu rekombinacji homologicznej — ta cecha przewiduje dobrą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem inhibitorów PARP.

Piśmiennictwo

1. Tutt A., Ashwood A. Can genetic testing guide treatment in breast cancer? *Eur. J. Cancer* 2008; 44: 2774–2780.
2. Tutt A., Robson M., Garber J.E. i wsp. Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib in BRCA-deficient advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 803 (abstr. 501).
3. O'Shaughnessy J., Osborne C., Pippen J. i wsp. Efficacy of BSI-201, a poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer. Results of a randomized phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 793 (abstr. 3).

Czy styl życia ma wpływ na powstanie i progresję raka piersi? Rola metforminy

Anna Niwińska

Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

W ciągu ostatnich kilku lat zgromadzono dowody naukowe na to, że ryzyko raka piersi może zależeć od czynników związanych z zachowaniem równowagi energetycznej ustroju: malej aktywności fizycznej, wysokiej podaży tłuszczów i otyłości po menopauzie. W 51 publikacjach wykazano, że u otyłych pacjentek raka piersi rozpoznaje się w bardziej zaawansowanym stadium, w wyższym stopniu histologicznej złośliwości, bez ekspresji receptora estrogenowego (ER, *estrogen receptor*) z wysokim indeksem proliferacji. Zauważono, że ze wzrostem wartości wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) zwiększa się ryzyko nawrotu i zgonu z powodu raka piersi.

Zespół metaboliczny towarzyszący chorym na raka piersi po menopauzie (nieprawidłowe stężenie frakcji lipidów w surowicy, podwyższone stężenie glukozy, insuliny, podwyższony poziom ciśnienia krwi, otyłość centralna) 3-krotnie zwiększa ryzyko nawrotu raka piersi po menopauzie. Zasadniczą przyczyną zależności pomiędzy zaburzeniami gospodarki cukrowo-tłuszczowej organizmu a progresją nowotworu jest hiperinsulinemia jako skutek insulinooporności komórek [1].

W komórkach raka piersi obserwuje się nadekspresję receptora insulinowego (IR, *insulin receptor*), który bierze udział w przemianach metabolicznych oraz receptora dla insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-R, *insulin-like growth factor*), którego pobudzenie doprowadza do podziału komórki. Dodatkowo, powstają heterodimery receptora IR i IGF-R, których pobudzenie wywołuje efekt mitogenny. Hybrydy IR-IGF-R są pobudzane zarówno przez insulinopodobne czynniki wzrostu IGF-1 i IGF-2, jak i przez insulinę, której nadmiar obserwuje się u otyłych chorych. W rezultacie w środowisku nadmiaru krążącej insuliny będącym skutkiem nieprawidłowości metabolicznych komórki raka

piersi są znacząco intensywniej pobudzane do proliferacji [1, 2].

Metformina jest pochodną biguanidów stosowaną w leczeniu cukrzycy typu 2. Badania obserwacyjne wskazują, że metformina obniża ryzyko zachorowania na raka piersi u chorych na cukrzycę (badanie obejmujące 11 876 chorych) (HR = 0,77) [3] oraz zmniejsza ryzyko zgonu związanego z rakiem. W leczeniu neoadjuwantowym chorych na raka piersi metformina zwiększa odsetek całkowitych patologicznych odpowiedzi (24%) w stosunku do chorych leczonych innymi lekami hipolipemizującymi (8%) i pacjentów niechorujących na cukrzycę (16%) [4]. Na poziomie komórkowym wykazano kilka mechanizmów działania metforminy. Efekt metaboliczny leku skutkuje zwiększeniem wrażliwości komórek na insulinę i zmniejszeniem masy ciała. Efekt mitogenny polega na hamowaniu proliferacji komórek [8], blokowanie mTOR dodatkowo przełamuje oporność na cytostatyki, trastuzumab, lapatynib i tamoksyfen [9]. Ponadto metformina hamuje syntezę aromatazy. Najsilniejszy efekt metforminy zaobserwowano w rakach piersi typu *triple-negative*, chociaż jest ona skuteczna w innych podtypach biologicznych raka piersi [5–7].

Na podstawie dotychczasowych wyników badań podstawowych i badań klinicznych w 2010 roku *National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group* poprowadzi badanie randomizowane MA.32 III fazy, podwójnie ślepej próby, w którym wezmą udział chore na raka piersi w stopniu zaawansowania T1-3 N0-3 M0, niezależnie od stopnia ekspresji receptorów ER, PR, HER2. Planuje się włączenie do badania 3582 chorych, do 12 miesięcy po zabiegu chirurgicznym. Założono, że metformina vs. placebo będzie stosowana przez 5 lat. Najważniejszym celem końcowym będzie ocena czasu do nawrotu i całkowitego przeżycia, ale także skuteczności leku w poszczególnych podtypach biologicznych.

Podsumowanie

Nadwaga i otyłość powodują zaburzenie metabolizmu cukrów i tłuszczów, prowadzące do hiperinsulinemii. Insulina staje się ligandem hybrydowego receptora, złożonego z monomeru receptora insulinowego i monomeru receptora dla insulinopodobnego czynnika wzrostu. Pobudzenie tego receptora wzmacnia efekt mitogenny komórek nowotworowych. U chorych na raka piersi prowadzi to do przyspieszenia progresji choroby. Powyższe obserwacje, a zwłaszcza rola metforminy u chorych na raka piersi po menopauzie, wymagają potwierdzenia w badaniach III fazy, jednak już dziś wymuszają zmianę stylu życia, typowego dla cywilizacji zachodniej końca XX wieku. Zmniejszenie masy ciała, aktywność fizyczna, a przez to zapobieganie oporności

na insulinę, może mieć wpływ na powstanie i przebieg raka piersi u chorych po menopauzie.

Piśmiennictwo

1. Goodwin P.J., Ennis M., Bahl M. i wsp. High insulin levels in newly diagnosed breast cancer patients reflect underlying insulin resistance and are associated with components of the insulin resistance syndrome. *Breast Cancer Res. Treat.* 2009; 114: 517–525.
2. Ryan PD, Goss PE. The emerging role of the insulin-like growth factor pathway as a therapeutic target in cancer. *The Oncologist* 2008; 13: 16–24.
3. Evans J.M., Donnelly L.A., Emslie-Smith A.M. i wsp. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005; 330: 1304–1305.
4. Jiralerspong S., Palla S.L., Giordano S.H. i wsp. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3297–3302.
5. Alimova I.N., Liu B., Fan Z.I. wsp. Metformin inhibits breast cancer cell growth, colony formation and induces cell cycle arrest in vitro. *Cell Cycle* 2009; 26: 8.
6. Goodwin P.J., Ligibel J.A. Metformin in breast cancer: time for action. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3271–3273.
7. Goodwin P.J. Insulin in the adjuvant breast cancer setting: a novel therapeutic target for lifestyle and pharmacologic interventions? *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 833–834.

Krążące markery nowotworowe w raku piersi

Renata Duchnowska

Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Od wielu lat przedmiotem intensywnych badań są swoiste substancje obecne w płynach ustrojowych w przebiegu nowotworów złośliwych. Zaletą testów wykorzystujących te metody jest ich mała inwazyjność oraz możliwość wielokrotnego powtarzania, co pozwala na śledzenie przebiegu choroby nowotworowej. Oczekuje się, że wprowadzenie tych testów do praktyki klinicznej mogłoby zwiększyć skuteczność leczenia oraz zmniejszyć jego toksyczność i koszty. Do najbardziej znanych surowiczych markerów nowotworowych w raku piersi należą antygen rakowo-zarodkowy (CEA, *carcinoembryonic antigen*), dwie izoforny produktu genu *MUC-1*: CA15-3 i CA27.29, oraz złuszczone zewnątrzkomórkowa domena receptora HER2. Z powodu ograniczonej czułości i swoistości diagnostycznej tych testów oraz braku dowodów odnośnie ich klinicznej wartości nie znalazły one w raku piersi szerszego zastosowania [1]. Pewne nadzieje wiąże się natomiast z oceną liczby krążących komórek nowotworowych i nowymi surowiczymi markerami, do których zalicza się mikroRNA.

Terminem „krążące komórki nowotworowe” (CTCs, *circulating tumor cells*) określa się żywe komórki nowotworu uwalniające się z pierwotnego ogniska do krwiobiegu. Komórki te są obecne w większości zło-

śliwych nowotworów, ale wyjątkowo występują także u zdrowych ludzi. Co ważne, ich obecność nie jest równoznaczna z uogólnieniem choroby, aczkolwiek ich liczba silnie wiąże się z zaawansowaniem nowotworu [2, 3]. Obecnie CTC wykrywa się przy użyciu jednego z dwóch testów: CellSearch Epithelial Cell Kit (Veridex) oraz Adna Test BreastCancerDetect (AdnaGen). Komórki CTCs wykazują dodatnią reakcję z przeciwciałami skierowanymi przeciwko cytokeratynom: 8., 18., 19. i błonie jądra komórkowego — DAPI (4'6-diamidino-2-phenylindole-2), oraz ujemną z antygenem leukocytów CD45. W trakcie rozwoju nowotworu część CTC ulega transformacji nabłonkowo mezenchymalnej (EMT, *epithelial-mesenchymal transformation*), co wiąże się z nabyciem cech komórek macierzystych (*stem cells*) i między innymi opornością na chemioterapię. Proces ten inicjowany jest przez sygnał od komórek zrębu i jest koordynowany na poziomie molekularnym przez plejotropowo działające czynniki transkrypcyjne, między innymi TWIST1, SNAIL, SLUG, ZEB1 i FOXC2 [4–7]. Wydaje się, że ich obecność może się wiązać ze zwiększoną zdolnością nowotworu do krwiopochodnego rozsiewu. Prawdopodobnie zjawisko to dotyczy około 1/3 CTC i jest szczególnie częste w rakach o fenotypie „potrójnie ujemnym” (*triple negative*). Obecnie stosowane metody nie pozwalają na wykrycie CTC, które przeszły transformację nabłonkowo mezenchymalną [8]. Łączna ocena techniką reakcji łańcuchowej polimerazy DNA z analizą ilości produktu w czasie rzeczywistym (RT-PCR, *real time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction*) zarówno markerów nabłonkowych CTCs (EpCAM, *epithelial cell adhesion molecule*), jak i ekspresji genów związanych z fenotypem nabytym w drodze transformacji nabłonkowo mezenchymalnej pozwala na opracowanie wiarygodnego predykcyjno-rokowniczego testu diagnostycznego. Niezależnie od tego kliniczna użyteczność oceny liczby CTC jest nadal nieustalona.

Kolejnym obiecującym testem diagnostycznym jest ocena krążących mikroRNA (miRNA) liczących 18–25 par zasad, krótkich łańcuchów RNA, które nie kodują białek, lecz biorą udział w potranskrypcyjnej regulacji około 30% genów człowieka. MikroRNA mogą wyciszać aktywne geny poprzez indukcję degradacji mRNA zawierającego komplementarną do nich sekwencję, indukcję zmian w strukturze chromatyny lub zablokowanie translacji. Z tego powodu cząsteczki te są istotnym elementem w regulacji fizjologicznych procesów proliferacji, różnicowania i apoptozy. W kancerogenezie mogą one spełniać funkcję zarówno supresora, jak i onkogenu [9]. Analiza szeregu miRNA w raku piersi wykazała związek pomiędzy ekspresją receptorów hormonalnych i HER2 a rodzajem miRNA [10]. W innym badaniu stwierdzono związek pomiędzy zaawansowaniem raka piersi a stężeniem krążących

miRNA-195 i let-7a [11]. Stężenie miRNA-195 narastało ze stopniem zaawansowania nowotworu, w przeciwieństwie do stężenia let-7a, a radykalne leczenie operacyjne wiązało się ze znamienym obniżeniem stężenia obu markerów. Zwraca uwagę wysoka czułość i swoistość oznaczeń miRNA, wynosząca odpowiednio 78–86% i 100%, oraz zależność pomiędzy miRNA w krążeniu i w komórkach nowotworu. Wskazuje to, że miRNA-195 może się okazać najbardziej czułym markerem raka piersi. Co ciekawe, preferowanym medium dla oznaczeń krążącego miRNA okazała się nie surowica, ale pełna krew. Ocena krążącego miRNA-195 jako potencjalnego markera rokowniczego budzi duże nadzieje, aczkolwiek jego wartość wymaga potwierdzenia w kolejnych badaniach.

Piśmiennictwo

- Harris L., Fritsche H., Mennel R. i wsp. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 5287–5312.
- Cristofanilli M., Budd G.T., Ellis M.J. i wsp. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 781–791.
- Budd G.T., Cristofanilli M., Ellis M.J. i wsp. Circulating tumor cells versus imaging: Predicting overall survival in metastatic breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 6403–6409.
- Hollier B.G., Evans K., Mani S.A. i wsp. The epithelial-to-mesenchymal transition and cancer stem cells: a coalition against cancer therapies. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* 2009; 14: 29–43.
- Alves C.C., Carneiro F., Hoefler H. i wsp. Role of the epithelial-mesenchymal transition regulator Slug in primary human cancers. *Front. Biosci.* 2009; 1: 3035–3050.
- Elloul S., Elstrand M.B., Nesland J.M. i wsp. Snail, Slug, and Smad — interacting protein 1 as novel parameters of disease aggressiveness in metastatic ovarian and breast carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 1631–1643.
- Watson M.A., Ylagan L.R., Trinkaus K.M. i wsp. Isolation and molecular profiling of bone marrow micrometastases identifies TWIST1 as a marker of early tumor relapse in breast cancer patients. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 5001–5009.
- Mego M., Mani S., Li C. i wsp. Circulating tumor cells and epithelial-mesenchymal transition in breast cancer: describing the heterogeneity of microscopic disease. *Cancer Res.* 2009; 69: 649 (abstr. 3011).
- Bartel D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism and function. *Cell* 2004; 116: 281–297.
- Lowery A.J., Miller N., McNeill R.E., Kerin M.J. MicroRNAs as prognostic indicators and therapeutic targets: potential effect on breast cancer management. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 360–365.
- Heneghan H.M., Miller N., Newell J., Kerin M.J. Systemic miRNA levels as novel breast cancer biomarkers. *Cancer Res.* 2009; 69: 492 (abstr. 32).

Prognozowane czynniki korzyści terapeutycznych

Renata Duchnowska

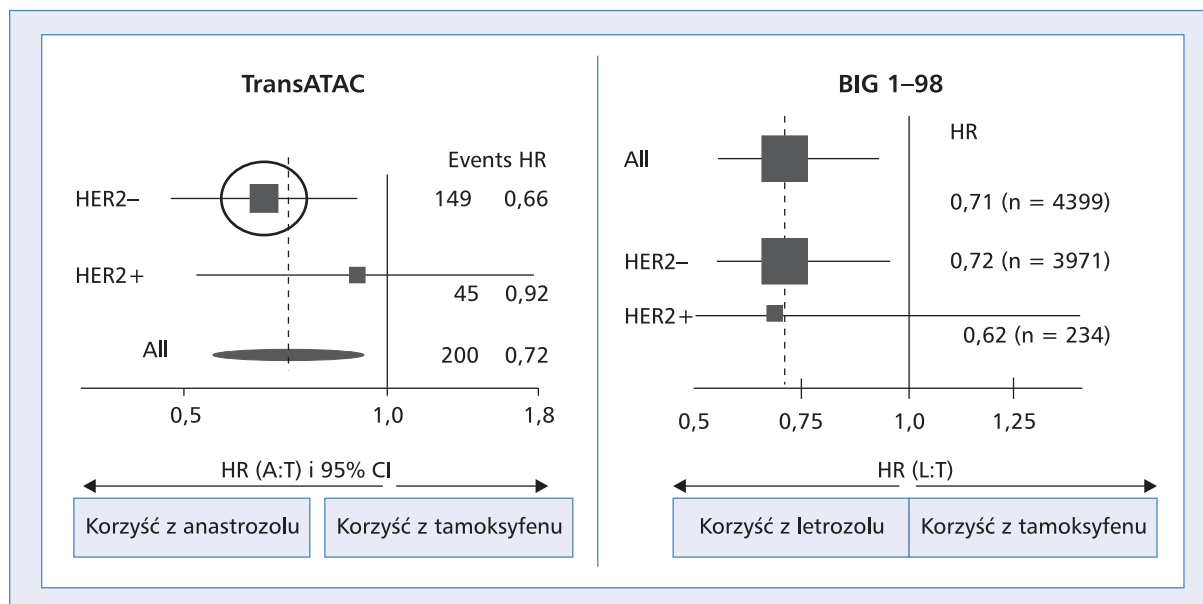
Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Analiza kilku badań wykazała, że głównym czynnikiem prognozy odpowiedzi na leczenie tamoksy-

fenem chorych na raka piersi jest stopień ekspresji receptora estrogenowego (ER, *estrogen receptor*), podczas gdy ekspresja receptora progesteronowego (PgR, *progesteron receptor*) posiada przede wszystkim prognostyczną wartość [1, 2]. Kolejna analiza badań TransATAC i BIG 1–98 potwierdziła, że koekspresja receptora naskórkowego czynnika wzrostu HER2 jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym u chorych ER+, ale nie ma wartości prognozy i nie pozwala na wybór pomiędzy tamoksyfenem i inhibitorem aromatazy (IA) (ryc. 1). Co więcej, wbrew wcześniejszym doniesieniom korzyść z IA może być nawet większa w przypadku guzów ER+ bez towarzyszącej nadekspresji HER2 [2–5]. Obecnie jednym z najważniejszych zagadnień w onkologii jest określenie profilu molekularnego pozwalającego na identyfikację grupy chorych, u których ze względu na dobre rokowanie można uniknąć chemioterapii. Jednym z komercyjnie dostępnych molekularnych profili jest Oncotype DX®. Według zaleceń *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* oraz konferencji St. Gallen z 2009 roku test ten może stanowić uzupełnienie dotychczasowych patomorfologicznych czynników rokowniczych w określeniu kategorii ryzyka i wskazań do uzupełniającego leczenia. W przedstawionej podczas konferencji w San Antonio (SABCS, *San Antonio Breast Cancer Symposium*) analizie badania TransATAC wykazano, że łączna analiza kilku znanych czynników patomorfologicznych (ER, PgR, Ki 67 i HER2) pozwala na określenie tak zwanego immunohistochemicznego współczynnika (*IHC score*) o podobnej rokowniczej wartości do Oncotype DX® (współczynnik korelacji 0,7) [6]. W innym badaniu wykazano, że tak zwany złożony model ryzyka, w którym uwzględniono poza wyżej wspomnianymi czynnikami cechę T, N, zróżnicowanie guza (G) oraz naciekanie naczyń, ma zarówno wartość rokowniczą, jak i prognozy i pozwala na wybór pomiędzy tamoksyfenem i letrozolem [7].

Ocena ekspresji Ki-67, znanego wskaźnika indeksu proliferacyjnego komórek, poza rokowniczą wartością wydaje się być użytecznym markerem w ocenie efektu (indukcyjnej hormonoterapii) [8, 9]. Ocena stopnia ekspresji Ki-67 już po 4 tygodniach indukcyjnej hormonoterapii pozwala na podjęcie decyzji o celowości jej kontynuacji lub zmiany na chemioterapię [10].

Występowanie niektórych polimorfizmów cytochromu CYP2D6 wiąże się z osłabieniem funkcji metabolicznej i obniżeniem stężenia w ustroju endoksyfenu, który jest aktywnym metabolitem tamoksyfenu. W odróżnieniu od wcześniejszych doniesień tej samej grupy autorów, przedstawiona podczas SABCS kolejna analiza obejmująca około 3000 chorych nie wykazała istotnego wpływu polimorfizmów CYP2D6 na skuteczność leczenia tamoksyfenem [11]. Ze względu na duże bra-



Rycina 1. HER2 a kliniczny efekt tamoksyfenu vs. IA. HER2 nie pozwala na wybór tamoksyfenu vs. inhibitora aromatazy. Zmodyfikowano na podstawie: Dowsett i wsp. SABCs 2006; Rasmussen i wsp. Lancet Oncol 2008

Figure 1. HER2 and the clinical effect of tamoxifen vs. IA

ki w obserwacji chorych po leczeniu i zbieraniu danych (u 40% chorych zgon stanowił pierwsze niepowodzenie leczenia) wyniki badania należy interpretować ostrożnie. W tym kontekście warto wspomnieć o doniesieniach dotyczących hamującego wpływu na metabolizm tamoksyfenu inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors or serotonin-specific reuptake inhibitor*) stosowanych u chorych na raka piersi głównie z powodu tak zwanych „uderzeń gorąca”. Mimo że wyniki poszczególnych badań są niejednoznaczne, wydaje się, że w leczeniu tych objawów należy unikać średnich i silnych SSRI, do których należą między innymi: paroksetyna (Seroxat®), fluoksetyna (Prozac®) i sertralina (Zolofot®).

Korzyść z leczenia antracyklinami odnoszą głównie chore z nadekspresją lub amplifikacją genu HER2. Koamplifikacja zlokalizowanych w 17. chromosomie genów *TOPO II-α* i *HER2* występuje u około 8% chorych na raka piersi. Dotychczasowe doniesienia na temat predykcyjnej roli zaburzeń genów *HER2* i *TOPO II-α* oraz ekspresji ich białkowych produktów są sprzeczne. W metaanalizie Di Leo i wsp. [12] wpływ zaburzeń obu genów był na granicy statystycznej znaczącości. Mogło to być spowodowane między innymi różną interpretacją zaburzeń genu *TOPO II-α*, w tym pominięciem w niektórych analizach roli delekcji, oraz uwzględnieniem w poszczególnych badaniach zarówno zaburzeń liczby kopii genu, jak i ekspresji jego białkowego produktu. W innych badaniach nie wykazano predykcyjnej roli zaburzeń genów *HER2* i *TOPO II-α*,

natomiast podkreślano rolę polisomii chromosomu 17. (badanie NEAT SABCs2008). W przedstawionej podczas ubiegłorocznego kongresu ASCO analizie badania TOP, w której oceniono zaburzenia genów *HER2* i *TOPO II-α* na poziomie DNA, mRNA oraz ekspresji białka, wykazano, że głównym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na antracykliny jest amplifikacja genu *TOPO II-α* ($p = 3 \times 10^{-6}$). Podobne wyniki uzyskano w przedstawionej podczas SABCs kolejnej analizie badania BCIRG 006 [13]. Co więcej, w tym badaniu korzyść z chemioterapii zawierającej antracykliny u chorych HER2-dodatnich z koamplifikacją genu *TOPO II-α* była tak wysoka, że dołączenie do niej trastuzumabu nie przynosiło dodatkowego efektu. Z kolei w badaniu NSABP-B31 nie potwierdzono związku pomiędzy stanem genu *TOPO II-α* a skutecznością leczenia trastuzumabem [14].

Prawdopodobnie jednym z głównych mechanizmów działania trastuzumabu jest cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC, *antibody dependent cellular cytotoxicity*). Polimorfizm receptorów Fcγ II i IIIA na komórkach efektorowych NK (*natural killer*) warunkuje ich połączenie z częścią IgG1 trastuzumabu. W jednej z prac wykazano silny związek pomiędzy polimorfizmem receptorów Fcγ a korzyścią z leczenia trastuzumabem. Przedstawiona podczas konferencji SABCs analiza dwóch badań nie potwierdziła jednak związku pomiędzy genotypem receptora Fcγ a odpowiedzią na trastuzumab zarówno w leczeniu uzupełniającym, jak i w okresie uogólnienia nowotworu [15].

Piśmiennictwo

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative 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.
2. Bartlett J.M.S., Brookes C., Robson T. i wsp. The TEAM trial pathology study identifies potential prognostic and predictive biomarker models for postmenopausal patients treated with endocrine therapy. *Cancer Res.* 2009; 69: 503s (abstr. 75).
3. Dowsett M., Allred C., Knox J. i wsp. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status with recurrence in the arimidex, tamoxifen, alone or in combination trial. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1059–1065.
4. Viale G., Regan M.M., Maiorano E. i wsp. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozol and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3846–3852.
5. Rasmussen B.B., Regan M.M., Lykkesfeldt A.E. i wsp. Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1-98 randomized trial. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 23–28.
6. Cuzick J., Dowsett M., Wale C. i wsp. Prognostic value of combined ER, Pg, Ki 67, HER2 immunohistochemical (IHC4) score and comparison with the GHI recurrence score—results from Trans-ATAC. *Cancer Res.* 2009; 69: 503 (abstr. 74).
7. Viale G., Regan M.M., Dell'Orto P. i wsp. Central review of ER, PgR and HER2 in BIG 1-98 evaluating letrozol vs letrozol followed by tamoxifen vs tamoxifen followed by letrozol as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor positive breast cancer. *Cancer Res.* 2009; 69: 504 (abstr. 76).
8. Dowsett M., Salter J., Hills M. i wsp. Short-term presurgical treatment for all? *Breast Cancer Res.* 2007; 9: S13.
9. Viale G., Giobbie-Hurder A., Regan M.M. i wsp. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5569–5575.
10. Ellis M.J., Luo J., Tao Y. i wsp. Tumor Ki 67 proliferation index within 4 weeks of initiating neoadjuvant endocrine therapy for early identification of non-responders. *Cancer Res.* 2009; 69: 504 (abstr. 78).
11. Goetz M.P., Berry D.A., Klein T.E. International tamoxifen pharmacogenomics consortium. *Cancer Res.* 2009; 69: 492 (abstr. 33).
12. Di Leo A., Biganzoli L., Claudino W., Licitra S., Pestrin M., Larsimont D. Topoisomerase II alpha as a marker predicting anthracyclines activity in early breast cancer patients: ready for the primetime? *Eur. J. Cancer* 2008; 44: 2791–2798.
13. Slamon D., Eiermann W., Robert N. i wsp. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamid followed by docetaxel (ACaT) with doxorubicin and cyclophosphamid followed by docetaxel and trastuzumab (ACaT) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in H2neu positive early breast cancer patients: BCIRG00 study. *Cancer Res.* 2009; 69: 500 (abstr. 62).
14. Gianni L., Norton L., Wolmark N. i wsp. Role of anthracyclines in the treatment of early breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4798–4808.
15. Hurvitz S.A., Betting D., Stern H.M. i wsp. Analysis of Fcγ receptor IIa and IIb polymorphisms: correlation with outcome in trastuzumab treated Her2/neu amplified early and metastatic breast cancer patients. *Cancer Res.* 2009; 69: 500s (abstr. 64).