

**Maciej Krzakowski**

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

# Nowe możliwości w uzupełniającym leczeniu systemowym chorych na raka piersi

New options in systemic adjuvant therapy of breast cancer

**Adres do korespondencji:**

prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski  
Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej  
Centrum Onkologii — Instytut  
im. M. Skłodowskiej-Curie  
ul. Rentgena 5, 02-781 Warszawa  
tel.: (022) 546 21 69  
e-mail: maciekk@coi.waw.pl

**STRESZCZENIE**

W ciągu ostatnich lat udokumentowano znaczące korzyści dotyczące przeżycia związane z systemowym leczeniem uzupełniającym chorych z rozpoznaniem wczesnego raka piersi. W obecnych wytycznych postępowania zaleca się istotną zmianę w wyborze systemowego leczenia uzupełniającego z uznaniem priorytetu hormonoterapii. Jednocześnie uzupełniająca chemioterapia pozostaje jedynym postępowaniem u chorych hormonalnie niewrażliwych i zaleca się ją również w wielu sytuacjach klinicznych hormonalnie wrażliwego raka piersi. Wyniki kilku badań randomizowanych uzasadniają stosowanie taksoidów w ramach uzupełniającej chemioterapii. W 4 badaniach wykazano znaczącą wartość trastuzumabu u odpowiednio dobranych chorych. W niniejszej pracy omówiono zastosowanie taksoidów i trastuzumabu w systemowym leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi.

**Słowa kluczowe:** rak piersi, leczenie uzupełniające, chemioterapia, taksoidy, trastuzumab

**ABSTRACT**

Significant survival benefits derived from the use of adjuvant systemic therapy in early breast cancer were progressively defined over the last years. Current practice guidelines recommend an important change in selection of adjuvant systemic therapy with priority to endocrine treatment. However, cytotoxic adjuvant therapy remains an only option for endocrine non-responsive patients and is also recommended in numerous clinical situations for endocrine responsive breast cancer. Reports from several randomised trials justified the use of taxoids within adjuvant chemotherapy. Finally, four trials demonstrated the substantial contribution of trastuzumab in appropriately defined patients. This review focuses on the use of taxoids and trastuzumab in adjuvant systemic therapy of early breast cancer.

**Key words:** breast cancer, adjuvant therapy, chemotherapy, taxoids, trastuzumab

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
Tom 3, nr 1, 8–15  
Copyright © 2007 Via Medica  
ISSN 1734-3542  
www.opk.viamedica.pl

**Wstęp**

Rak piersi stanowi jeden z najważniejszych problemów zdrowotnych na świecie. Fakt ten ilustrują światowe wskaźniki epidemiologiczne — ponad 1 500 000 nowych zachorowań i ponad 400 000 zgonów rocznie na świecie oraz chorobowość, którą ocenia się na około 4 500 000 [1]. Wskaźniki zgonów na raka piersi w krajach Europy Zachodniej zmniejszyły się podczas ostatniej dekady, co przede wszystkim wiąże się z rozpowszechnieniem mam-

mograficznych badań przesiewowych oraz udoskonaleniem metod leczenia tego nowotworu we wczesnym okresie rozwoju (w tym wprowadzeniem bardziej skutecznego systemowego leczenia uzupełniającego z udziałem chemioterapii i hormonoterapii, a także w ostatnim okresie leczenia ukierunkowanego molekularnie). Decyzję o wyborze sposobu systemowego leczenia uzupełniającego należy podjąć indywidualnie po przeanalizowaniu ryzyka nawrotu nowotworu i potencjalnych korzyści z zastosowania poszczególnych metod

leczenia, a także po uwzględnieniu wieku i stanu hormonalnego chorej oraz współistniejących obciążeń zdrowotnych. Bardzo ważnym elementem powinno być również uwzględnienie indywidualnych preferencji chorych wobec możliwych do zastosowania metod postępowania. Podstawowym zadaniem zawsze jest oszacowanie ryzyka nawrotu choroby. Stopień ryzyka nawrotu choroby zależy od charakterystyki guza pierwotnego i regionalnych węzłów chłonnych oraz obrazu morfologicznego nowotworu, do którego zalicza się ocenę typu histologicznego i stopnia złośliwości, a także stanu receptorów hormonalnych i HER2 (*human epidermal receptor type 2*) oraz naczyń chłonnych i krwionośnych wokół guza. Według ustaleń ostatniej konferencji w St. Gallen [2] ocena wymienionych czynników pozwala zaliczyć chorą do jednej z trzech kategorii ryzyka — małego, pośredniego lub dużego (tab. 1). W zależności od kategorii ryzyka i stanu receptorów hormonalnych (ekspresja receptorów dla estrogenów i progestagenów) należy dokonać wyboru najbardziej właściwego postępowania. Uzgodnienia konferencji w St. Gallen z 1995 roku przewidywały stosowanie w ramach systemowego leczenia uzupełniającego jedynie chemioterapii i/lub hormonoterapii (tab. 2).

Przedmiotem niniejszej pracy jest przegląd nowych możliwości systemowego leczenia uzupełniającego chorych z rozpoznaniem wczesnego raka piersi, które wiąże się z wykorzystaniem taksoidów i trastuzumabu.

## Taksoidy

Uzupełniająca chemioterapia pooperacyjna u chorych na raka piersi powinna polegać na stosowaniu schematów wielolekowych z udziałem antracyklin, na co wskazują wyniki ostatniej metaanalizy *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* z 2005 roku [3]. Porównanie wyników leczenia 6950 chorych poddawanych uzupełniającej chemioterapii bez udziału antracyklin lub z ich zastosowaniem wskazuje na znaczącą wyższość schematów z doksorubicyną lub epirubicyną — stwierdzono stosunkowo niewielkie różnice bezwzględne w zakresie 5-letniego przeżycia wolnego od choroby (54% i 57%) i przeżycia całkowitego (69% i 72%), ale osiągnęły one poziom znaczącości ( $p < 0,01$ ). Istnieje wiele zalecanych schematów z udziałem antracyklin, przy czym w praktyce klinicznej przyjęto wykorzystywanie mniej intensywnych ich wersji (np. schemat AC — doksorubicyna i cyklofosfamid) u chorych bez przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych ze wskazaniami do chemioterapii (zwłaszcza w sytuacji potwierdzenia stanu zależności hormonalnej). Bardziej intensywne schematy (np. CAF — cyklofosfamid, doksorubicyna i fluorouracyl) w wielu ośrodkach preferuje się u chorych z zajęciem węzłów chłonnych. Niemniej jednak trwają dyskusje dotyczące optymalnego schematu chemioterapii uzupełniającej, również ze względu na bardziej nasilone działania niepożądane i wyższe koszty takiej terapii.

**Tabela 1. Kategorie ryzyka nawrotu choroby u chorych na raka piersi poddawanych chirurgicznemu leczeniu według ustaleń konferencji w St. Gallen (1995) [2]**

**Table 1. Risk of relapse categories in surgically treated patients with breast cancer based on St. Gallen consensus conference (1995) [2]**

	<b>Ryzyko niskie (LR, low risk)</b>	<b>Ryzyko pośrednie (IR, intermediate risk)</b>	<b>Ryzyko wysokie (HR, high risk)</b>
pN	N/-/	N/-/ lub N/+/ 1-3 węzły	N/+/ 1-3 węzły i HER2/+/ lub N/+/ > 4 węzłów
pT	≤ 2 cm	> 2 cm	
G	1	2-3	
HER2/+/ Wiek	/-/ ≥ 35 lat	/-/ < 35 lat	
Naczynia wokół guza	Komórki raka /-/	Komórki raka /+/ Wzrost	
Uwagi	Wszystkie wyżej wymienione	Jedna z wyżej wymienionych	

pN — stan regionalnych węzłów chłonnych w ocenie patomorfologicznej; pT — stan guza pierwotnego w ocenie patomorfologicznej; G — stopień histologicznej złośliwości; HER2/+ — nadekspresja receptora HER2 lub amplifikacja genu *HER2*; N/-/ — regionalne węzły chłonne bez przerzutów; N/+ — regionalne węzły chłonne z przerzutami

Tabela 2. Wybór metody uzupełniającego leczenia pooperacyjnego według ustaleń konferencji w St. Gallen (1995) [2]

Table 2. Selection of postoperative adjuvant therapy based on St. Gallen consensus conference (1995) [2]

Kategoria ryzyka	Hormonozależność		
	Potwierdzona	Niepewna	Niepotwierdzona
Małe	HTH lub obserwacja	HTH lub obserwacja	
Pośrednie	HTH lub CTH → HTH (CTH + HTH)*	CTH → HTH (CTH + HTH)*	CTH
Duże	CTH → HTH (CTH + HTH)*	CTH → HTH (CTH + HTH)*	CTH

HTH — hormonoterapia; CTH — chemioterapia; CTH → HTH — chemioterapia z następową hormonoterapią; CTH + HTH — chemioterapia z jednoczesną hormonoterapią; \* — jednoczesne stosowanie chemioterapii i tamoksyfenu nie jest uzasadnione, natomiast dopuszcza się jednoczesne stosowanie chemioterapii i analogów gonadoliberyny (brak informacji na temat jednoczesnego stosowania chemioterapii i inhibitorów aromatazy)

Oba taksoidy (paklitaksel i docetaksel) należą do leków o najwyższej aktywności przeciwnowotworowej w raku piersi, co wykazano w leczeniu chorych na ten nowotwór w stadium zaawansowanym. W większości randomizowanych badań stosowanie schematów z udziałem taksoidów z antracyklinami wiązało się z wyższymi odsetkami odpowiedzi i wydłużeniem przeżycia do progresji, jednak tylko w niektórych spośród bardzo wielu doświadczeń uzyskano wydłużenie przeżycia całkowitego [4, 5]. Fakt dużej aktywności przeciwnowotworowej taksoidów w stadium uogólnienia uzasadniał podjęcie prób ich zastosowania w ramach chemioterapii uzupełniającej.

Dotychczas opublikowane wyniki randomizowanych badań [6–14], w których porównywano schematy z taksoidami lub bez nich (w obu przypadkach z udziałem antracyklin) są sprzeczne (tab. 3). Do leczenia kwalifikowano zarówno chore z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych, jak również chore bez przerzutów z innymi czynnikami ryzyka nawrotu nowotworu. W badanych grupach znalazły się zarówno chore przed menopauzą, jak i po okresie menopauzy. Kwalifikowano chore z ekspresją receptorów hormonalnych lub bez niej, natomiast tylko w części badań określono stan HER2. W 5 badaniach oceniano dodanie do chemioterapii pa-

Tabela 3. Uzupełniająca chemioterapia pooperacyjna z lub bez udziału taksoidów — randomizowane badania

Table 3. Postoperative adjuvant chemotherapy with or without taxoids — randomised trials

Badanie	Pacjentki	Schemat CTH	DFS	P	OS	P
CALGB 9344 [6]	3121	AC → P vs. AC	HR 0,83	0,013	HR 0,82	0,0061
BCIRG 001 [7]	1491	TAC vs. FAC	HR 0,72	< 0,001	HR 0,70	0,008
PACS 01 [8]	1999	FEC+T vs. FEC	HR 0,82	0,012	HR 0,73	0,017
NSABP B28 [9]	3059	AC → P vs. AC	HR 0,83	0,006	NS	NS
ECTO [10]	904	AC → CMF vs. PC → CMF	HR 0,83	0,014	NS	NS
US ON 9735 [11]	1016	AC vs. TC	HR 0,67	0,015	NS	NS
MDACC [12]	524	P → FAC vs. FAC	NS	NS	NS	NS
HeCOG [13]	595	E → P → CMF vs. E → CMF	NS	NS	NS	NS
ECOG 2197 [14]	2052	AC vs. TC	NS	NS	NS	NS

A — doksorubicyna; C — cyklofosamid; P — paklitaksel; T — docetaksel; E — epirubicyna; F — fluorouracyl; M — metotretksat; DFS (*disease-free survival*) — przeżycie wolne od choroby; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; HR (*hazard ratio*) — iloraz ryzyka; NS — różnica nieznamienne statystycznie; p — prawdopodobieństwo

klitakselu [6, 9, 10, 12, 13], a w pozostałych (4 badania) stosowano docetaksel [7, 8, 11, 14]. W 3 badaniach, spośród wszystkich cytowanych (ogółem 9), wykazano znamienne wydłużenie przeżycia wolnego od choroby i przeżycia całkowitego [6–8]. W kolejnych badaniach odnotowano jedynie znamienne korzyści w zakresie przeżycia wolnego od choroby [9–11] lub w ogóle nie stwierdzono istotnych różnic między porównywanymi grupami [12–14]. W metaanalizie wymienionych badań [15], która objęła ocenę 15 598 chorych, wykazano znamienne różnice na korzyść chemioterapii z udziałem taksoidów — zmniejszenie względnego ryzyka nawrotu i zgonu w całej grupie (tzn. od stanu pachowych węzłów chłonnych) wyniosło odpowiednio 14% i 13%, ale bezwzględne różnice w przeżyciu wolnym od choroby i przeżyciu całkowitym były niewielkie i odpowiednio osiągnęły zaledwie 3,3% oraz 2%. Wartość chemioterapii z udziałem taksoidów w całej populacji wynikała z istotnych korzyści uzyskanych u chorych z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych pachy (zmniejszenie względnego ryzyka nawrotu i zgonu — 16% i 16% oraz odpowiednio różnica bezwzględna — 4,6% i 2,8%).

Spośród cytowanych badań interesujące są obserwacje pochodzące z wielośrodkowego badania *US Oncology* [11], w którym stwierdzono znamienne różnice na korzyść schematu z docetaksel i cyklofosfamidem w zakresie przeżycia wolnego od choroby (różnica pod względem czasu całkowitego przeżycia nie była istotna). W ten sposób po raz pierwszy wykazano przewagę schematu bez antracyklin nad schematem z udziałem tych leków.

Wyniki części cytowanych badań oraz metaanaliza wskazują na większą skuteczność schematów uzupełniającej chemioterapii z udziałem taksoidów, jednak przy bardzo nieznacznych różnicach bezwzględnych (2–3%). Różnice na korzyść chemioterapii z taksoidami dotyczą w większym stopniu przeżycia wolnego od choroby. Korzyści obserwowano w badaniach z jednoczesnym [6, 8–11] i sekwencyjnym podawaniem taksoidów w stosunku do antracyklin, a także w przy-

padku stosowania paklitakselu [6, 9, 10] i docetakselu [7, 8, 11].

Ważnym czynnikiem przy podejmowaniu decyzji o wyborze schematu uzupełniającej chemioterapii jest charakterystyka działań niepożądanych. Wzrost ryzyka toksyczności związanej z zastosowaniem taksoidów jest niewątpliwy. Częstość występowania neutropenii i gorączki w jej przebiegu w porównywanych grupach przedstawiono w przypadku części badań [7, 8, 10, 11, 12] i z reguły były one znamienne częstsze u chorych otrzymujących taksoidy (tab. 4). Nierzadko wspomniane powikłania występowały niezależnie od stosowania pierwotnej lub wtórnej profilaktyki hematopoetycznymi cytokinami i antybiotykami. Poza objawami mielotoksyczności u chorych otrzymujących taksoidy częściej występowały zapalenia błon śluzowych i biegunki oraz objawy astenii, a także objawy neurotoksyczności (zwłaszcza w przypadku paklitakselu) i obrzęki, zmiany skórne oraz bóle kostno-mięśniowe (szczególnie w przypadku docetakselu).

Wykorzystanie taksoidów w schematach uzupełniającej chemioterapii zawierającej antracykliny można rozważać u chorych z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych, które zalicza się do kategorii wysokiego ryzyka nawrotu nowotworu (przerzuty w 1–3 węzłach w przypadku nadekspresji HER2 lub amplifikacji *HER2* oraz przerzuty w większej liczbie węzłów niezależnie od stanu HER2). Kwalifikacja do leczenia powinna obejmować analizę ryzyka, które może wiązać się z działaniami niepożądanymi. Powinno się je poprzedzać dokładnym przedstawieniem potencjalnych korzyści, które są stosunkowo niewielkie, a także istotnego ryzyka. Obecny stan wiedzy nie pozwala na wskazanie optymalnego schematu kojarzenia antracyklin i taksoidów w ramach uzupełniającej chemioterapii.

Szczególnym obszarem wykorzystania taksoidów w uzupełniającym leczeniu jest ich stosowanie w ramach chemioterapii z większą gęstością dawki (tzn. podawania leków w konwencjonalnych dawkach, ale w skróconych odstępach).

**Tabela 4. Występowanie neutropenii i gorączki w przebiegu neutropenii w randomizowanych badaniach uzupełniającej chemioterapii z lub bez udziału taksoidów w raku piersi**

**Table 4. Incidence of neutropenia and febrile neutropenia in randomised trials on breast cancer adjuvant chemotherapy with or without taxoids**

Badanie	N (%)	p	FN (%)	p
BCIRG 001 [7]	66% vs. 49%	< 0,05	25% vs. 3%	< 0,05
PACS 01 [8]	33,6% vs. 28,1%	0,008	11,2% vs. 8,4%	0,03
ECTO [10]	30% vs. 21%	< 0,05	9% vs. 5%	0,004
US ON 9735 [11]	61% vs. 55%	0,07	5% vs. 2,5%	0,07
MDACC [12]	44% vs. 24%	brak	17% vs. 9%	brak

N — neutropenia; FN (*febrile neutropenia*) — gorączka w przebiegu neutropenii

W postaci pełnej publikacji przedstawiono wyniki 4-ramiennego badania CALGB 9741 (*Cancer and Leukemia Group B*) [16]. W badaniu zakładano porównanie schematów złożonych z doksorubicyny i cyklofosfamidu oraz paklitakselu stosowanych konwencjonalnie lub z większą gęstością dawki, przy czym leki stosowano jednocześnie (tzn. 4 cykle doksorubicyny z cyklofosfamidem, a następnie 4 cykle paklitakselu) lub każdy z nich kolejno w sekwencji (tzn. doksorubicyna — paklitaksel — cyklofosfamid). Stwierdzono znamienne bardziej korzystne wskaźniki przeżycia wolnego od choroby i całkowitego między chorymi leczonymi intensywnie (2-tygodniowy odstęp między cyklami chemioterapii), natomiast nie obserwowano różnic między schematami leczenia jednoczesnego i sekwencyjnego.

Wyniki jedyne badania, w którym wykazano znamienne wydłużenie przeżycia wolnego od choroby i przeżycia całkowitego w następstwie zastosowania schematu uzupełniającej chemioterapii o większej gęstości dawki z udziałem epirubicyny i cyklofosfamidu oraz paklitakselu, przedstawiono w postaci doniesień zjazdowych [17]. Chemioterapia z większą gęstością dawki i z udziałem taksoidów jest prawdopodobnie postępowaniem bardziej uzasadnionym u chorych z zajęciem więcej niż 4 węzłów chłonnych okolicy pachowej, aczkolwiek w badaniu CALGB 9741 do takiego leczenia kwalifikowano również chore z mniej masywnym zajęciem regionalnych węzłów [16], natomiast w drugim z cytowanych badań leczono jedynie chore z zajęciem ponad 4 węzłów [17]. Stosowanie w praktyce klinicznej intensyfikowanej chemioterapii z udziałem taksoidów ogranicza ryzyko większej toksyczności, której opanowanie wymaga stosowania pierwotnej profilaktyki hematopoetycznymi cytokinami. W związku z tym wykorzystanie omawianej metody w praktyce w znacznym stopniu zależy od możliwości jej finansowania.

## Trastuzumab

Wartość trastuzumabu w skojarzeniu z lekami o działaniu cytotoksycznym udokumentowano w ramach randomizowanych badań u chorych na uogólnionego raka piersi z nadekspresją HER2 lub amplifikacją genu *HER2* [18, 19]. Znamienne przewaga chemioterapii stosowanej łącznie z trastuzumabem w zakresie wszystkich wskaźników przeżycia w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie chemioterapii stanowiła dostateczne uzasadnienie dla podjęcia badań, których celem była ocena wartości trastuzumabu w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym. Dotychczas opublikowano wyniki badań [20–23]. Uczestniczyło w nich ogółem ponad 13 000 chorych. W przypadku badań amerykańskich przedstawiono ich łączną analizę [20]. Ponadto kilkakrotnie przedstawiano uaktualnione analizy wspomnianych badań. Do

większości z nich kwalifikowano chore z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych oraz chore bez przerzutów z obecnością innych czynników ryzyka nawrotu, a także chore z ekspresją receptorów hormonalnych lub bez takiej ekspresji. Stan HER2 oceniano centralnie za pomocą badania immunohistochemicznego i/lub metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence hybridisation in situ*) z wyjątkiem badania fińskiego [22], w którym ocena polegała na wykonaniu chromogenicznej hybrydyzacji *in situ* (CISH, *chromogenic in situ hybridisation*). Głównym celem większości badań (wyjątek stanowiło jedno z badań amerykańskich) było wykazanie znamiennej różnicy w zakresie przeżycia wolnego od choroby lub przeżycia wolnego od nawrotu (tab. 5). Trastuzumab stosowano najczęściej przez 12 miesięcy [20, 23]. W jednym z badań jedna z grup chorych otrzymywała lek przez 24 miesiące [21], a w innym stosowano trastuzumab zaledwie przez 9 tygodni [22].

We wszystkich wymienionych badaniach wykazano znamienne różnice w przeżyciu wolnym od choroby na korzyść leczenia z udziałem trastuzumabu. Wyniki łącznej analizy badań amerykańskich NCCTG N9831 (*North Central Cancer Treatment Group*) i NSABP B31 (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*) oraz wyniki badań HERA i BCIRG 006 (*Breast Cancer International Research Group*) ujawniły również znamienne wydłużenie przeżycia całkowitego chorych leczonych za pomocą trastuzumabu (tab. 6). Bezwzględne różnice w zakresie całkowitego przeżycia mieściły się w granicach 2–5%.

Wątpliwości dotyczące stosowania trastuzumabu wiążą się z działaniami niepożądanymi w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego. W cytowanych badaniach częstość występowania epizodów obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory o 10% lub więcej i niewydolności serca klasy III lub IV według klasyfikacji *New York Heart Association* (NYHA) u chorych leczonych trastuzumabem mieściła się w granicach odpowiednio 3,5–34% i 0,3–4,1%. Ryzyko kardiotoxyczności jest zauważalne i wymaga wieloletniej obserwacji chorych pod względem odległych objawów (zwłaszcza wobec faktu nieukończenia leczenia przewidzianego w poszczególnych badaniach przez 10–18% chorych). Wydaje się to szczególnie istotne między innymi wobec niewyjaśnionego mechanizmu kardiotoxyczności po zastosowaniu trastuzumabu, braku standaryzacji metod oceny wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory i braku korelacji jej zmian z kliniczną oceną niewydolności serca oraz nieznanego wpływu klasycznych czynników ryzyka niewydolności serca. W aspekcie ryzyka kardiotoxyczności niewątpliwie obiecujące są uaktualnione wyniki badania BCIRG 006 [25], w którym odnotowano mniejsze ryzyko działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego w przypadku stosowania trastuzuma-

**Tabela 5. Uzupełniające leczenie pooperacyjne z lub bez udziału trastuzumabu — charakterystyka randomizowanych badań****Table 5. Postoperative adjuvant therapy with or without trastuzumab — characteristics of randomised trials**

Badanie	Liczba chorych	Charakterystyka Chorych	Leczenie główny	Cel
NCCTG N9831 [20]	2766	N/+/ N/-/ z czynnikami ryzyka (T > 1cm i ER/-/ lub T > 2 i ER/+)	AC → P AC → P → T AC → PT	OS
NSABP B31 [20]	1736	N/+/	AC → P AC → PT	DFS
HERA [21]	5081	N/+/ N/-/ z czynnikami ryzyka (≥ T1C)	CTH CTH → T(12/12) CTH → T(24/12)	DFS
FinHer [23]	232	N/+/ N/-/ z czynnikami ryzyka (T > 2 i PgR/-)	VT → CEF DT → CEF V → CEF D → CEF	RFS
BCIRG 006 [24]	3222	N/+/ N/-/ z czynnikami ryzyka (nieokreślone)	AC → D AC → DT DCbT	DFS

NCCTG — North Central Cancer Treatment Group; NSABP — National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; FinHer — Finnish Herceptin; BCIRG — Breast Cancer International Research Group; N/+/ — regionalne węzły chłonne z przerzutami; N/-/ — regionalne węzły chłonne bez przerzutów; A — doxorubicyna; C — cyklofosfamid; P — paklitaksel; T — trastuzumab; CTH — chemioterapia; E — epirubicyna; F — fluorouracyl; D — docetaksel; Cb — karboplatyna; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; DFS (*disease-free survival*) — przeżycie wolne od choroby; RFS — przeżycie wolne od nawrotu

bu jednocześnie z karboplatyną i docetakselem przy nieznamiennie gorszych wynikach w porównaniu z sekwencyjnym schematem złożonym z doxorubicyny i cyklofosfamidu oraz docetakselu i trastuzumabu.

Wobec przedstawionych wyników prospektywnych badań z randomizacją i niewątpliwie wysokich kosztów leczenia trastuzumabem zasadnicze znaczenie ma określenie jego optymalnego wykorzystania w praktyce klinicznej.

Konieczna jest szczegółowa analiza chorych w poszczególnych badaniach, która pozwoliłaby na identyfikację możliwych do wykorzystania w praktyce czynników predykcyjnych (np. stopień zaawansowania, wiek, stopień histologicznej złośliwości, stan receptorów hormonalnych) i stworzenia racjonalnych zasad kwalifikacji chorych do leczenia z udziałem trastuzumabu. Należy określić najbardziej skuteczny i najbezpieczniejszy schemat leczenia — przykładowo ocena odstępów między kolejnymi podaniami trastuzumabu (7 lub 21 dni), określenie długości leczenia (12 miesięcy lub mniej) i relacji stosowania trastuzumabu wobec paklitakselu (jednocześnie lub po jego zakończeniu), a także możliwości wy-

korzystania innych leków w skojarzeniu (np. schemat z docetakselem i karboplatyną).

Wydaje się niezwykle uzasadnione przeprowadzenie prospektywnych badań z możliwie dużą liczbą chorych nad molekularnymi czynnikami predykcyjnymi. Na możliwości identyfikacji chorych z największymi szansami uzyskania korzyści w następstwie leczenia trastuzumabem wskazują wyniki retrospektywnej analizy badania NSABP B31, w których odnotowano korelację skuteczności trastuzumabu z jednoczesną amplifikacją genów *HER2* i *CMYC* [26].

## Podsumowanie

Przedstawione wyniki badań uzasadniają wykorzystanie w praktyce klinicznej zarówno taksoidów, jak i trastuzumabu. Wiele aspektów stosowania wymienionych leków wymaga jednak wyjaśnienia.

Jedynie u części chorych leczonych uzupełniająco taksoidami i/lub trastuzumabem osiąga się oczekiwane korzyści pod względem przeżycia. Konieczne jest w zwią-

Tabela 6. Uzupelniajace leczenie pooperacyjna z lub bez udzialu trastuzumabu — wyniki randomizowanych badan  
 Table 6. Postoperative adjuvant therapy with or without trastuzumab — results of randomised trials

Badanie	Obserwacja	DFS	OS	OS
(miesiace)		HR/p	HR/p	Bezwzględna różnica
B31 + N9831 [20]	36	0,48/0,0001	0,67/0,015	2%
HERA [21]	24	0,64/< 0,0001	0,66/0,0115	2,7%
FinHer [23]	38	0,42/0,01	0,41/0,07	/-/
BCIRG 006 [24]	36	0,61/< 0,0001	0,59/0,004	5%

DFS (*disease-free survival*) — przeżycie wolne od choroby; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; HR (*hazard ratio*) — iloraz ryzyka

ku z tym określenie bardziej wartościowych wskaźników skuteczności i identyfikacja grup chorych z największym prawdopodobieństwem uzyskania korzyści. Jest to szczególnie istotne wobec wysokich kosztów terapii z zastosowaniem taksonidów i trastuzumabu.

Konieczna jest poprawa tolerancji leczenia taksonidami. W przypadku uzupełniającego leczenia, które potencjalnie stwarza szansę uzyskania wyleczenia lub długiego przeżycia bezobjawowego, szczególnie ważne jest wyjaśnienie zagadnień związanych z odległymi powikłaniami i opracowanie metod zapobiegania niepożądanym następstwom leczenia.

Bez wątplenia odpowiedzi na wiele z postawionych pytań należy szukać w badaniach z zakresu genomiki i proteomiki.

## Piśmiennictwo

1. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M. Globocan 2002: cancer incidence, mortality and prevalence. IARC CancerBase No 5, version 2.0. IACR Press, Lyon 2004.
2. Goldhirsch A., Glick J.H., Gelber R.D., Coates A.S., Thürlimann B., Senn H.J. and Panel Members. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 1569–1583.
3. 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 randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–1717.
4. Jassem J., Pieńkowski T., Płużańska A. i wsp. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1707–1715.
5. Bontenbal M., Creemers G.J., Braun H.J. i wsp. Phase II/III study comparing doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: results of a Dutch Community Setting Trial for the Clinical Trial Group of the Comprehensive Cancer Centre. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7081–7088.
6. Henderson I.C., Henderson I.C., Berry D.A. i wsp. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel, but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 976–983.
7. Martin M., Pienkowski T., Mackey J. i wsp. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N. Eng. J. Med.* 2005; 352: 2302–2313.
8. Roche H., Fumoleau P., Spielmann M. i wsp. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 trial. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5664–5671.
9. Mamounas E.P., Bryant J., Lembersky B.C. i wsp. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer. Results from NSABP B-28. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3686–3696.
10. Gianni L., Baselga J., Eiermann W. i wsp. European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): improved freedom from progression (FFP) from adding paclitaxel (T) to doxorubicin (A) followed by cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2005; 25: 7 (a513).
11. Jones S.E., Savin M.A., Holmes F.A. i wsp. Final analysis: TC (docetaxel/cyclophosphamide — 4 cycles) has a superior disease-free survival comparing to standard AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in women with early stage breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2005; 94 (supl. 1): 20.
12. Buzdar A.U., Singletary S.E., Valero V. i wsp. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8: 1073–1079.
13. Fountzilias G., Skarlos D., Dafni U. i wsp. Postoperative dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin followed by CMF with or without paclitaxel in patients with high-risk operable breast cancer: a randomized phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 1762–1771.
14. Golstein L., O'Neill A., Sparano J. i wsp. E2197: phase III AT (doxorubicin/docetaxel) vs AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node-positive and high-risk node-negative breast cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7 (a 512).
15. Bria E., Nistico C., Cuppone F. i wsp. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Cancer* 2006; 106: 2337–2344.
16. Citron M.L., Berry D.A., Cirrincione C. i wsp. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1431–1439.
17. Moebus V.J., Lueck H.J., Thomssen C. i wsp. Dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin (E), paclitaxel (T), and cyclophosphamide (C) (ETC) in comparison to conventional schedule chemotherapy in high-risk breast cancer patients ( $\geq 4+$  LN): mature results of AGO trial. *Breast Cancer Res. Treat* 2006; 100 (supl. 1): 20 (a43).
18. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. i wsp. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 783–792.
19. Marty M., Cognetti F., Maraninchi D. i wsp. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4265–4274.

20. Romond E.H., Peraz E.A., Bryant J. i wsp. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1673–1684.
21. 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.
22. Smith I., Procter M., Gelber R.D. i wsp. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 – positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 29–36.
23. Joensuu H., Kellokumpu-Lehtinen P.L., Bono P. i wsp. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 809–820.
24. Slamon D., Eiermann W., Robert N. i wsp. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-T<sub>H</sub>) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2-positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res. Treat.* 2005; 94 (supl. 1): 1.
25. Slamon D., Eiermann W., Robert N. i wsp. 2nd interim analysis of 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: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res. Treat.* 2006; 100 (supl. 1): 52.
26. Kim C., Bryant J., Horne Z. i wsp. Trastuzumab sensitivity of breast cancer with co-amplification of HER2 and cMYC suggests pro-apoptotic of dysregulated cMYC in vivo. *Breast Cancer Res. Treat* 2005; 94 (supl. 1): 46.