

Nowe odkrycia w biologii raka piersi i ich zastosowanie w diagnostyce i leczeniu

Doniesienia z 26. Sympozjum Raka Piersi
w San Antonio, Teksas, USA 3–6.12.2003 r.

*The 2003 achievements in the biology of breast cancer and their applications
to diagnosis and therapy*

*A report from the 26th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium,
Texas, USA, December 3-6, 2003*

Rak piersi jest ogromnym problemem w społeczeństwach Zachodu. Wiele czynników miało wpływ na stały wzrost zachorowania na tę chorobę nowotworową. Jednym z czynników są na pewno zmiany w sposobie odżywiania. Wiele danych wskazuje na zwiększenie spożycia tłuszczów w diecie w ciągu ostatnich 60 lat. Prawdopodobnie ilości tłuszczów spożywanych w okresie dziecięcym oraz dojrzewania może mieć ogromny wpływ na zachorowania na raka piersi. Drugim czynnikiem, który odgrywa istotną rolę w powstawaniu raka piersi jest alkohol. Spożywany w nadmiarze okazał się być istotnym czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania na raka piersi, szczególnie u kobiet z niskim poziomem kwasu foliowego. Te czynniki oraz wiele innych, wynikających z postępu cywilizacji Zachodu spowodowały 2-krotny wzrost zachorowania na raka piersi od lat 40. XX w.

Nowoczesna technologia molekularna pozwala na badanie wielu tysięcy genów z pobranego materiału ludzkiego. W 1994 r. Drmanac i wsp. [2] opisali metodę hybrydyzacji cDNA (komplementarnego DNA) na wielką skalę. System pokazuje automatycznie ekspresję wielu tysięcy genów i znakowanych sekwencji naniesionych na szklaną płytkę. Badane fragmenty DNA są amplifikowane metodą PCR (polimerazowej reakcji łańcuchowej) i porównywane do tkanki wzorcowej (zdrowych fragmentów lub tkanki nowotworowej przed i po leczeniu), co pozwala na wykazanie nadekspresji określonych genów. Nowoczesna technologia molekularna, oferowana przez firmę Affymetrix pozwala jednocześnie badać 400 tys. fragmentów DNA, które są naniesione na szklaną płytkę o powierzchni 1,6 cm².

Girard i wsp. (30) [1] przedstawili wyniki badań na liniach komórkowych raka piersi, które były poddane działaniu paklitakselu oraz cisplatyny. Autorzy wykazali, że z wrażliwością komórek raka piersi jest związanych 100 genów, natomiast z ich opornością 250. Odkrycie odpowiedniego zestawu genów pozwoli w przyszłości określić prawdopodobieństwo skuteczności chemioterapii. Podobną drogę badania problemu zaprezentowali badacze brytyjscy. Cleator i wsp. (322) [1] przedstawili pracę techniczną, której celem było pokazanie możliwości zastosowania techniki mikromacierzy w określeniu genów,

które mogą wskazywać na skuteczność chemioterapii neoadjuwantowej z zastosowaniem schematu AC (adriamycyna i cyklofosfamid). Badacze oznaczyli ekspresję 5 tys. sekwencji w grupie 39 chorych na raka piersi.

Baunoch i wsp. (474) [1] próbowali znaleźć *podpis genowy* z użyciem techniki macierzowej, izolując RNA z próbek parafinowych chorych na raka piersi. Wstępnym etapem było pozyskanie metodą laserową LCM (*laser capture microdissection*) ok. 5 tys. komórek raka piersi. Autorzy analizowali 22 tys. genów z uzyskanego materiału nowotworowego. Celem tego badania była próba określenia *podpisu genowego*, odpowiadającemu postaci agresywnej raka piersi, w odróżnieniu od postaci o łagodnym przebiegu. Określone geny i ich nadekspresja powinny korelować z systemem TNM, który powszechnie jest akceptowanym sposobem ustalania zaawansowania nowotworu. W badaniu podobnym do badania brytyjskiego grupa brazylijska (322) [1] próbowała ustalić grupę genów, których nadekspresja lub obniżona ekspresja korelowała z wynikiem chemioterapii neoadjuwantowej, z zastosowaniem schematu AC. Folgneira i wsp. (477) [1] przeprowadzili swoje badanie na grupie 59 chorych na raka piersi. Materiał patologiczny uzyskiwano poprzez biopsję guza nowotworowego, a następnie po leczeniu operacyjnym. Autorzy brazylijscy określili ekspresję 887 ge-

nów, wskazując na 82 (9,2 proc.), w których zaobserwowano zmiany. Spośród tej liczby genów 36 było o zmniejszonej ekspresji, a 46 o zwiększonej. Dalsze badania mają wskazać te geny, których ekspresja będzie korelować ze skutecznością leczenia.

Od dawna wiadomo, że rak piersi może mieć bardzo agresywny przebieg z uogólnieniem procesu chorobowego. Wang i wsp. (504) [1] przedstawili doniesienie, określające ekspresję genów, które mogą mieć znaczenie w procesie powstawania przerzutów odległych. Wiadomo, że ok. 10 proc. chorych na raka piersi z negatywnymi węzłami chłonnymi nie jest leczonych cytostatykami. Jednak większość chorych jest poddanych niepotrzebnej chemioterapii. Badanie przeprowadzono na próbkach węzłowych 56 chorych na raka piersi z negatywnymi węzłami chłonnymi. Określono ekspresję 23 tys. genów. Wulfing i wsp. (556) [1], wykorzystując technikę mikromacierzową, określili zmianę ekspresji genów dla endoteliny-1 (ET-1) oraz jej receptorów (ETAR i ETBR) w zależności od ekspresji VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego). Niemieccy autorzy wykazali, że endotelina-1 oraz jej receptory odgrywają ważną rolę w rozwoju raka piersi poprzez aktywację angiogenezy razem z VEGF. Rak zapalny piersi jest szczególnie złośliwą postacią tej choroby nowotworowej, o bardzo agresywnym przebiegu klinicznym. Poznanie biologii tej postaci raka piersi jest możliwe z użyciem techniki mikromacierzy. Van den Eynolen i wsp. (609) [1] określili różnicę w ekspresji pewnych genów w przypadku raka zapalnego od innych postaci raka piersi. Badacze wykazali, że odsetek nadekspresji p53, HER-2/neu, E-kadheryny, białka RhoC był większy w materiale pochodzącym od chorych na zapalny raka piersi.

Chore na raka piersi z negatywnymi węzłami chłonnymi pachy są grupą o dobrym rokowaniu. Jednak u 10–20 proc. chorych dochodzi do wznowy raka piersi. Tsumagari i wsp. (612) [1] określili różnicę w ekspresji genów u chorych na raka piersi z negatywnymi węzłami chłonnymi, w których odnotowano nawrót choroby do 5 lat od chwili rozpoznania i tych, którzy pozostali nadal bez nawrotu. Analiza 25 344 genów wskazała kilka genów, których nadekspresja była związana z pacjentkami, u których nawrót obserwowano do 5 lat od rozpoznania oraz kilka dla pacjentek będących nadal bez wznowy raka piersi.

Sondowanie i płukanie przewodów mlecznych (*ductal lavage-DL*) jest techniką diagnostyczną, która pozwala uzyskać wiele istotnych informacji o nabłonku wyściełającym. Chemoprewencja stwarza szansę na zmniejszenie zachorowania na nowotwory. Jednak obecnie nie są znane markery, które pozwolą monitorować skuteczność takiego leczenia. Arun i wsp. (126) [1] określili techniczne możliwości DL w monitorowaniu chemopre-

wencji raka piersi. Osiem kobiet poddano leczeniu inhibitorem COX-2 (celecoxib) i jednocześnie wykonano biopsję piersi oraz DL. W uzyskanym materiale określano zmiany ekspresji Ki67, COX-2, EGFR, p53. Średnia liczba komórek pozyskanych z DL wynosiła 3 500, a 13 500 w wyniku biopsji cienkoigłowej. U 2 z 8 kobiet nie udało się przeprowadzić DL. Ta procedura była bardziej bolesna niż biopsja. DL stwarza nadzieję na monitorowanie zjawisk, które mają miejsce w nabłonku przewodów mlecznych. Clark i wsp. (1022) [1] przeprowadzili DL u 57 kobiet z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi wg modelu Gail (atypowa hiperplazja, LCIS, mutacje w zakresie BRCA1 i 2 lub historia rodzinnego występowania raka piersi). Obecnie dostępne są gotowe zestawy do utrwalenia materiału uzyskanego z DL, np. CytoLy+, PreservCyt oraz ThinPrep. Technika DL powinna umożliwić monitorowanie przebiegu chemoprewencji.

Didwania i wsp. (1037) [1] zastosowali technikę DL do podjęcia decyzji o rozpoczęciu chemoprewencyjnego leczenia tamoksyfenem u chorych, u których w DL stwierdzono atypię komórkową. Badaniu poddano 72 kobiety z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi. 73 proc. kobiet zgodziło się na przeprowadzenie DL, a 13 proc. nie. Ten sposób postępowania na pewno wymaga dalszego udoskonalenia.

Mikroprzerzuty komórek raka piersi do szpiku to problem badany przez 10 lat. Idea określenia komórek nowotworowych w szpiku kostnym wynika z różnic filogenetycznych. Komórki raka piersi są pochodzenia ektodermalnego, a środowisko szpiku kostnego rozwinęło się z mezynchymy. Braun i wsp. (7) [1] przedstawili wyniki puli badań, których celem było określenie roli prognostycznej mikroprzerzutów do szpiku kostnego u 4 199 chorych na raka piersi. W analizowanej grupie chorych, 90 proc. to pacjentki z cechą guza pierwotnego T1/T2, a 58 proc. bez zajęcia węzłów chłonnych. Chemioterapia neoadjuwantowa była zastosowana u 70 proc. chorych. Mikroprzerzuty do szpiku kostnego wykryto u 1 277 chorych (30 proc.) i wykrywalność wzrastała, im wyższy był stopień cechy T oraz N ($p < 0,001$). Przez 10 lat w badanej populacji 763 chorych (18 proc.) zmarło. Wykrycie mikroprzerzutów do szpiku związane było ze zwiększonym ryzykiem śmierci (HR 2,33; 95 proc. CI 2,2–2,70, $p < 0,001$) jako wynik przeprowadzonej analizy jednowariacyjnej w porównaniu z grupą osób bez zmian. W podgrupie chorych z mikroprzerzutami do szpiku bez chemioterapii adjuwantowej także było zwiększone ryzyko śmierci (HR 1,87; 95 proc. CI 1,32–2,65, $p < 0,001$). Przeprowadzona analiza wskazuje na określenie mikroprzerzutów do szpiku w przebiegu raka piersi jako niekorzystny, niezależny czynnik prognostyczny.

Badanie norweskie także wskazuje na obecność mikroprzerzutów do szpiku jako niekorzystnego czynni-

ka prognostycznego w przebiegu raka piersi. Wiedswang i wsp. (8) [1] określili odsetek obecności mikrop przerzutów do szpiku u 817 chorych na raka piersi. 70 proc. chorych na raka piersi to pacjentki z cechą T1, a u 72 proc. nie stwierdzono przerzutów do węzłów chłonnych. Po 25,3 mies. obserwacji u 32 chorych stwierdzono nawroty raka piersi (12 lokalnych i 20 odległych). Spośród tych chorych 20,8 proc. to pacjentki z obecnymi wcześniej mikrop przerzutami do szpiku, a 6,9 proc. to chore bez zajęcia szpiku kostnego. Autorzy norwescy wykazali, że obecność mikrop przerzutów do szpiku jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym co do czasu wolnego od choroby oraz całkowitego czasu przeżycia. Dodatkowo badacze określili ekspresję ER/PGR, p53, c-erbB2, katepsyny D w komórkach raka piersi stwierdzonych w szpiku.

Poznanie biologii komórek raka piersi rezydujących w szpiku kostnym jest kluczowym postępowaniem, które pozwoli określić dynamikę zmian określonych genów i białek w wyniku progresji choroby. Mora i wsp. (381) [1] wykazali, że interleukina-3 (IL-3) ułatwia selektywnie wzrost komórek raka piersi obecnych w szpiku kostnym. Komórki te charakteryzują się nadekspresją białka, mającego działanie antyapoptotyczne, tj. Bcl-XL, a nie Bcl-2. Wong i wsp. (420) pokazali wyniki analizy czasu wolnego od raka piersi u pacjentek z mikrop przerzutami do szpiku. Badanie przeprowadzono u 375 chorych (56 proc. – cechy guza T1-2, N0; 43 proc. – T1-2, N1; 1 proc. – T3-4). Chore obserwowano średnio przez 8 lat (od 1 do 15 lat). Mikrop przerzuty do szpiku wykryto u 124 chorych (35 proc.). Analiza z użyciem modelu regresji Cox nie wykazała, aby mikrop przerzuty do szpiku były czynnikiem prognostycznym skróconego czasu wolnego od choroby. Natomiast użycie testu półparametrycznego wykazało, że zajęcie szpiku kostnego jest niezależnym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym skróconego czasu wolnego od choroby, jednocześnie z zajęciem węzłów chłonnych oraz zwiększoną wielkością guza raka piersi.

Cyklooksygenaza jest enzymem zaangażowanym w powstawanie leukotrienów oraz prostaglandyn z kwasu arachidonowego. Od kilku lat wiadomo, że występuje on w dwóch postaciach: 1. COX-1 (obecny stale, np. w błonie śluzowej żołądka) oraz 2. COX-2 (ta postać enzymu jest indukowana w makrofagach, śródbłonku naczyniowym oraz w komórkach nowotworowych). W wyniku wykrycia różnych rodzajów cyklooksygenazy obecnie są dostępne preparaty farmakologiczne, które selektywnie blokują COX-2, np. celecoxib. Chow i wsp. (229) [1] przedstawili wyniki badania skojarzonego leczenia chorych na raka piersi chemioterapią neoadjuwantową FEC (5-fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid) w skojarzeniu z celecoxibem (400 mg 2 razy dziennie doustnie). W badaniu wzięło udział 55 kobiet. Pacjentki były pod-

dane 3 cyklom chemioterapii z lub bez leku blokującego COX-2. Autorzy odnotowali 70,8 proc. obiektywnych odpowiedzi po tak zastosowanym leczeniu (CR – 12,5 proc., PR – 58,3 proc.). Dodatkowo wykazano, że wyższy odsetek odpowiedzi po takim leczeniu uzyskano u chorych z nadekspresją COX-2, mierzoną na poziomie mRNA z zastosowaniem *real-time* PCR.

Barnes i wsp. (667) [1] wykazali, że nadekspresja COX-2 w komórkach raka piersi jest związana ze stymulacją HER-2/EGFR, która prowadzi do aktywacji szlaku RAS, czyli zwiększa się agresywność takiego nowotworu. Celem badania było określenie, czy blokowanie COX-2 celecoxibem zmieni zachowanie się komórki raka piersi. Zastosowanie celecoxibu doprowadziło do zahamowania wzrostu guza nowotworowego, a głównym mechanizmem ma być indukcja apoptozy, czyli genetycznie programowanej śmierci komórki.

Singh-Ranger i wsp. (685) [1] potwierdzili w swoim badaniu, że ekspresja COX-2 w komórkach raka piersi jest jednym z wcześniejszych wydarzeń molekularnych. Badając materiał archiwalny autorzy ci wykazali, że 75 proc. przypadków DCIS (*ductal carcinoma in situ*) miało nadekspresję COX-2. Ponadto zjawisko to korelowało ze stopniem zaawansowania DCIS.

Biologia powstawania naczyń chłonnych pozostaje nadal tajemnicą, chociaż od dawna wiadomo, że drogą naczyń chłonnych przedostają się komórki nowotworowe, prowadząc do uogólnienia choroby nowotworowej. Wcześniejsze badania doświadczalne wskazują na rolę interleukiny-7 (IL-7) w limfangiogenezie. Sieć naczyń chłonnych w guzie nowotworowym piersi odgrywa bardzo ważną rolę w progresji tej choroby. Al-Rawi i wsp. (550) [1] określili rolę IL-7 w limfangiogenezie. Badanie przeprowadzono *in vitro*, wskazując na pośredni mechanizm działania IL-7 poprzez stymulację produkcji VEGF-D. Ta sama grupa badawcza z Walii określiła mechanizmy molekularne regulujące proliferację komórek linii komórkowych raka piersi pod wpływem IL-7. Badanie kliniczno-patologiczne wskazało na zwiększoną ekspresję IL-7 w tkance raka piersi. Al-Rawi i wsp. (558) [1] pokazali w badaniu doświadczalnym *in vitro*, że IL-7 indukuje proliferację komórek raka piersi poprzez fosforylację Jak-3, białka należącego do szlaku Jak-Stat, regulującego ekspresję wielu genów.

Witamina D kojarzy się z gospodarką wapniem oraz utrzymaniem prawidłowej struktury kości. Niedobór tej witaminy prowadzi do zaburzenia mineralizacji kości. Badania doświadczalne wskazują na antyproliferacyjny efekt witaminy D wobec nabłonka gruczołu piersiowego. Lyra i wsp. (678) [1] określili stężenia kilku parametrów systemu witaminy D w przebiegu raka piersi. Badanie przeprowadzono na

grupie 81 chorych na raka piersi oraz 16 zdrowych kobietach. Badacze określili stężenie 25(OH)D₃, 1.25(OH)2D₃ w surowicy krwi oraz receptor dla witaminy D i enzymy metabolizmu tej witaminy: 24-hydroksylaza oraz 1-alfa-hydroksylaza, które są odpowiedzialne za powstawanie 24,25(OH)2D₃ oraz 1.25(OH)2D₃ w tkance nowotworowej. W przebiegu raka piersi stwierdzono zmniejszone stężenie w surowicy krwi 25(OH)D₃ oraz 1.25(OH)2D₃ oraz brak ekspresji receptora dla witaminy D w tkance nowotworowej. Ekspresja 24-hydroksylazy była większa w prawidłowej piersi niż w tkance nowotworowej. Podobne badanie przeprowadziła grupa brytyjska. McCarthy i wsp. (682) [1] określili ekspresję 1-alfa-hydroksylazy oraz receptora dla witaminy D w tkance nowotworowej oraz otoczeniu guza. Badacze ci wykazali zmniejszenie ekspresji 1-alfa-hydroksylazy w tkance otaczającej guz nowotworowy. Jednocześnie pokazali, że istnieje nadekspresja receptora dla witaminy D w tkance nowotworowej. Regulacja tego ostatniego białka odbywa się prawdopodobnie poprzez oddziaływanie parakryne różnych substancji. Stąd mogą wynikać różnice w ekspresji białek systemu witaminy D w przebiegu raka piersi.

Uogólnienie choroby nowotworowej prowadzi szybko do śmierci, szczególnie jeśli przerzuty lokalizują się w narządach bardzo ważnych dla życia, np. ośrodkowym układzie nerwowym. Od wielu lat istnieją 3 hipotezy, wskazujące na mechanizmy odpowiedzialne za pojawienie się przerzutów nowotworowych. Pierwsza wskazuje na fakt, że komórki nowotworowe opuszczają guz nowotworowy pierwotny i poprzez krew lub chłonkę przedostają się do innych narządów, tych, które dysponują odpowiednimi czynnikami wzrostu. Druga hipoteza zakłada, że komórki śródbłonna naczyń krwionośnych mają nadekspresję molekuł adhezyjnych, które potrafią przykleić komórki nowotworowe. Natomiast trzecia hipoteza, tzw. chemotaktyczna zakłada, że w każdym z narządów są odmienne substancje chemotaktyczne, które *przyciągają* komórki nowotworowe, które i tak już nabyły cechę agresywności, czyli migrację. W pięknym badaniu Muller i wsp. [3] wykazali, że komórki raka piersi mają nadekspresję receptora chemokiny CXCR4 w komórkach pozyskanych z przerzutów nowotworowych. Natomiast chemokiny, np. CXCL12/SDFalfa (*stromal derived factor alpha*) są produkowane przez różne narządy, takie jak szpik kostny, wątroba, płuca. Cabioglu i wsp. (317) [1] wykazali, że CXCR4 jest potencjalnym markerem, wskazującym na obecność mikroprzerzutów raka piersi do szpiku kostnego. W grupie 15 chorych na raka piersi u 6 (40 proc.) stwierdzono komórki pozytywne na cytokeratynę, obecne w szpiku kostnym. Badacze określili średnio 236 komórek pozytywnych na cyto-

keratynę spośród 5 x 10⁴ komórek pozyskanych z aspiratu szpiku kostnego. Nadekspresja CXCR4 miała miejsce często w tych komórkach razem z HER2/neu oraz EGFR lub obserwowano obecność wszystkich trzech markerów.

Apoptoza odgrywa ważną rolę w niszczeniu komórek nowotworowych. Ten proces biologiczny jest regulowany przez białka promujące lub hamujące genetycznie programowaną śmierć. Buchholz i wsp. (308) [1] określili przydatność oceny ekspresji bcl-2 (białko hamujące apoptozę) oraz bax (białko promujące apoptozę) u chorych na raka piersi poddanych chemioterapii neoadjuwantowej z zastosowaniem schematu FAC (5-fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid). Badanie przeprowadzono na grupie 81 chorych. Ekspresja białka bcl-2 była obserwowana u 49 chorych (61 proc.), a nie wykazano go u 32 (40 proc.). Natomiast białko bax było obecne u 69 chorych (85 proc.) i nieobecne w 12 przypadkach (15 proc.). Analiza wyników leczenia wskazała, że brak ekspresji bax i bcl-2 dobrze koreluje z większym odsetkiem uzyskanych całkowitych odpowiedzi patologicznie potwierdzonych (pCR). Nie wykazano związku ekspresji tych białek z czasem wolnym od choroby.

Cyklina D1 należy do rodziny cykliny D, w skład której wchodzi cyklina D1, D2, D3. Te białka uzupełniają się w regulowaniu cyklu komórkowego. Cyklina D1 reguluje postęp cyklu komórkowego poprzez aktywację cyklinozależnej kinazy 4 oraz 6, które z kolei fosforylują białko Rb (*retinoblastoma*), regulujące progresję cyklu komórkowego w postaci zapoczątkowania fazy G1. Amplifikacja genu kodującego cyklinę D1 jest obserwowana u ok. 20 proc. przypadków raka piersi. Natomiast nadekspresja białka cykliny D1 jest odnotowana u 50 proc. chorych na wszystkie postaci tej choroby nowotworowej. W badaniu doświadczalnym z użyciem myszy *knock-out* pozbawionych genu kodującego cyklinę D1 zaobserwowano brak pojawienia się raka piersi [4]. Jirstrom i wsp. (153) [1] przedstawili wyniki badania wskazującego na fakt, że nadekspresja cykliny D1 jest złym czynnikiem prognostycznym, wskazującym na wczesny nawrót DCIS.

Ciekawym kierunkiem badawczym, który w przyszłości może stworzyć nowy sposób walki z nowotworami, jest określenie roli białek transportujących przez błonę jądrową. Nukleoporyny warunkują przedostawanie się białek oraz mRNA przez błonę jądrową. Agudo i wsp. (282) [1] określili ekspresję Nup88 z zastosowaniem RT-PCR w 122 świeżych próbkach raka piersi. Dodatkowo badacze określili ekspresję receptorów ER/PGR, c-erbB-2, p53 oraz Ki67. Wszystkie badane czynniki (poza ekspresją ER/PGR) kore-

lowały z agresywną postacią raka piersi: rak przewodowy, G-3, zajęcie węzłów chłonnych, nadekspresja c-erbB2, mutacja p53.

Jednym z najnowszych kierunków badawczych, który może mieć znaczenie w praktyce klinicznej, jest blokowanie proteasomu. Proteasom to złożony system, który wewnątrz komórki jest odpowiedzialny za rozpad białek. Proteasom 26S składa się z dwóch podjednostek: centralnej o wielkości 20S oraz łańcuchów bocznych 19S. Białko, które ma ulec rozpadowi, jest *naznaczone* ubikwityną, co w efekcie prowadzi do niszczenia tego białka przez proteasom 26S. Od kilku lat znane są inhibitory proteasomu. Najlepiej poznaną substancją jest PS341. Wstępne zachęcające wyniki pozwoliły stworzyć pierwszy preparat, bortezomib – Velcade, hamujący czynność proteasomu. Dees i wsp. (353) [1] przeprowadzili badanie kliniczne fazy I, którego celem było określenie maksymalnej tolerowanej dawki oraz toksyczności stosowanego preparatu. Bortezomib podawano razem z pegylovaną liposomalną doksorubicyną. W badanej grupie 21 osób z różnymi nowotworami znalazło się 14 kobiet z rakiem piersi. Velcade podawano w dawce od 0,9 mg/m² do 1,5 mg/m² dnia 1., 4., 8., 11. co 21 dni razem z doksorubicyną 30 mg/m² dnia 4. co 21 dni. Maksymalną dawkę stosowanego bortezomibu ustalono na 1,3 mg/m² razem z doksorubicyną dnia 4. w dawce 30 mg/m². U 11 chorych na raka piersi, u których oceniono skuteczność leczenia, stwierdzono PR u jednej z przerzutami do wątroby po podaniu 2 cykli leczenia, u 1 osoby SD, która utrzymywała się przez 5 mies.

Budman i wsp. (354) [1] określili rolę skojarzonego postępowania, w skład którego wchodzi bortezomib razem z cytostatykami, stosowanymi w leczeniu raka piersi. Silny efekt przeciwnowotworowy wykazał irinotekan razem z bortezomibem. Duże nadzieje wiąże się ze stosowaniem tego leku razem z Herceptyną czy też innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR. Laes i wsp. (369) [1] przedstawił wyniki kojarzenia bortezomibu z trastuzumabem wobec linii komórkowych raka piersi z nadekspresją HER-2/neu. Autorzy ustalili, że odpowiedź na zastosowane leczenie jest uzależniona od nadekspresji HER2/neu i niezależna od statusu receptorów ER/PGR. Dodatkowo stwierdzili synergizm tych dwóch substancji.

Od kilku lat wiadomo, że nadekspresja VEGF (*vascular-endothelial growth factor*), który stymuluje angiogenezę, jest złym czynnikiem prognostycznym w przebiegu raka piersi. Bevacizumab (Avastin) jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw VEGF, a wstępne wyniki leczenia raka jelita grubego tym preparatem wskazują na jego kliniczną przydatność. Ra-

maswamy i wsp. (224) [1] przedstawili wyniki badania klinicznego z zastosowaniem bevacizumabu skojarzonego razem z docetaxelem u chorych na rozsiałą postać raka piersi. Badaniu poddano 16 chorych na raka piersi. Bevacizumab podawano dożylnie 10 mg/kg m.c. dnia 1. i 15., natomiast docetaxel stosowano w dawce 30 mg/m² w postaci wlewów dożylnych dnia 1., 8. i 15. To leczenie cyklicznie powtarzano co 28 dni. Po zakończeniu 6 cykli takiego leczenia oceniano skuteczność leczenia zgodnie z kryteriami RECIST u 13 osób spośród tych, które brały udział w badaniu. Autorzy odnotowali PR u 7 osób (54 proc.), SD u 4 chorych (31 proc.), a 2 osoby nie zakończyły całego programu leczenia z powodu toksyczności. W badanej grupie chorych u 3 zaobserwowano toksyczność 4. stopnia: zator tętnicy płucnej (2 osoby), uogólnione zakażenie (1 osoba). U 11 osób zaobserwowano toksyczność 3. stopnia: leukopenię (3 osoby), ogólne osłabienie (3 osoby), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (2 osoby), bóle głowy (2 osoby), nadciśnienie tętnicze (1 osoba) oraz łzawienie (1 osoba). Taki schemat leczenia ma aktywność wobec raka piersi, ale jest bardzo toksyczny.

Przedstawione doniesienia wskazują na burzliwy rozwój metod komórkowych i molekularnych, stosowanych w poznawaniu mechanizmów prowadzących do rozwoju raka piersi. Gromadzenie danych dotyczących nowych patomechanizmów raka piersi powinno w przyszłości pozwolić na stosowanie terapii celowanej nie tylko wobec jednego określonego białka, ale być może wielu białek, które będą odgrywały decydującą rolę w powstawaniu raka piersi.

PIŚMIENNICTWO

1. Lippman ME, MD, *Editor-In-Chief, Special Issue 26th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, Breast Cancer Res Treat* 2003, 82, suppl 1, S1-S184; przy pierwszym autorze podano numer streszczenia.
2. Drmanac S, Drmanac R. *Processing of cDNA and genomic klibase-size clones for massive screening, mapping and sequencing by hybridization*. *Biotechniques* 1994; 17: 328-36.
3. Muller A, Homey B, Soto H, et al. *Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis*. *Nature* 2001; 410: 50-6.
4. Yu Q, Geng Y, Sicinski P. *Specific protection against breast cancers by cyclin D1 ablation*. *Nature* 2001; 411: 1017-21.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Gabriel Wcisło**
 Klinika Onkologii WIM, CSK MON
 ul. Szaserów 128
 00-909 Warszawa
 e-mail: Gabriel.9318030@pharmanet.com.pl
 tel. +48 22 681 70 95
 tel./faks +48 22 681 84 37