

**Wstęp:** Do czynników intensywnie badanych pod kątem wartości prognostycznej i predykcyjnej w leczeniu indukcyjnym chorych z rakiem piersi taksoidem i antracykliną należą molekularne markery proliferacji (antygen Ki-67) i apoptozy (białka P53 i Bcl-2).

**Cel pracy:** Wyodrębnienie czynników molekularnych mających istotny związek z odpowiedzią kliniczną na chemioterapię neoadjuwantową docetaksem i antracykliną oraz określenie molekularnych czynników rokowniczych u ocenianych kobiet z rakiem piersi.

**Materiał i metody:** Badaniem objęto 50 kobiet w wieku 37–81 lat z miejscowo zaawansowanym, pierwotnie nieoperacyjnym rakiem piersi, które leczono cytostatykami w Regionalnym Ośrodku Onkologicznym w Łodzi od kwietnia 2001 do grudnia 2004 r. Leczenie przebiegało wg dwulekowego schematu chemioterapii zawierającego docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> i antybiotyk antracyklinowy (doksorubicynę – 50 mg/m<sup>2</sup> lub mitoksantron – 12 mg/m<sup>2</sup>). Na podstawie badania przedmiotowego oceniano kliniczną odpowiedź na chemioterapię zgodnie z kryteriami RECIST. Za pomocą metod immunohistochemicznych oznaczono w pooperacyjnych wycinkach z guza ekspresję antygenu Ki-67, obecność białek P53 i Bcl-2 w komórkach raka.

**Wyniki:** U 84% chorych obserwowano kliniczną odpowiedź na leczenie; całkowita remisja (ang. *complete remission* – CR) – 4%, częściowa remisja (ang. *partial remission* – PR) – 80%, brak odpowiedzi klinicznej, stabilizacja choroby (ang. *stable disease* – SD) – 16% badanych. Nie było przypadków progresji choroby (ang. *progression of disease* – PD). Duża ekspresja antygenu Ki-67 w komórkach raka po chemioterapii wykazywała związek z gorszym efektem leczenia. Względne ryzyko nawrotu choroby zmniejszała obecność białka Bcl-2 w komórkach raka (ryzyko <73%). Związek ze wzrostem (ponad 3 razy) względnego ryzyka nawrotu nowotworu, wykazywały duża ekspresja antygenu Ki-67 oraz obecność białka P53 w komórkach raka, która zwiększała prawdopodobieństwo ryzyka zgonu ponad 3 razy.

**Wnioski:** Skojarzenie docetakselu i antracykliny u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi pozwala prawie zawsze na osiągnięcie remisji choroby i zastosowanie radykalnego leczenia chirurgicznego. Związek z odpowiedzią na leczenie wykazuje ekspresja antygenu Ki-67. Czynnikiem rokowniczym są ekspresja antygenu Ki-67 oraz obecność białek P53 i Bcl-2 w komórkach nowotworu.

**Słowa kluczowe:** rak piersi, chemioterapia neoadjuwantowa, czynniki molekularne.

## Docetaksel i antybiotyk antracyklinowy w chemioterapii przedoperacyjnej raka piersi. Ocena skuteczności leczenia w zależności od wybranych czynników molekularnych

*Docetaxel and anthracycline in neoadjuvant treatment of breast cancer. Efficacy evaluation according to molecular factors*

Katarzyna Szydłowska-Pazera<sup>1</sup>, Piotr Potemski<sup>1</sup>, Robert Kubiak<sup>2</sup>,  
Anna Płużańska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chemioterapii Nowotworów Katedry Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>2</sup>Zakład Patologii Nowotworów Katedry Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

### Wstęp

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet i główną przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych wśród kobiet zarówno w Polsce, jak i na świecie. Według Krajowego Rejestru Nowotworów, w Polsce w 2003 r. raka piersi wykryto u ok. 12 000 pacjentek i zarejestrowano ok. 5000 zgonów spowodowanych tą chorobą. Wzrost zachowań na raka piersi nie tylko w Polsce, ale również na świecie obserwowany jest od początku lat 60. [1]. W połowie lat 90. zauważono ogólną tendencję do zmniejszania się liczby zgonów spowodowanych rakiem piersi, szczególnie wśród młodych kobiet, na skutek wczesnego wykrywania oraz bardziej efektywnego leczenia tej choroby [2].

Wybór algorytmu postępowania terapeutycznego u kobiet z rakiem piersi zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu w momencie rozpoznania. Leczeniem z wyboru i jedyną metodą postępowania radykalnego u chorych z rakiem piersi jest leczenie chirurgiczne. Chemioterapia poprzedzająca leczenie miejscowe (neoadjuwantowa, wstępna, indukcyjna, przedoperacyjna) jest stosowana u pacjentek ze zmianami pierwotnie nieoperacyjnymi. Po uzyskaniu remisji jest przeprowadzane radykalne leczenie chirurgiczne [3]. O doborze cytostatyków do tego leczenia decyduje ich duża skuteczność, określana bezpośrednim wpływem na wielkość nowotworu oraz na parametry przeżycia, a także akceptowalna toksyczność zastosowanego schematu. W chemioterapii neoadjuwantowej u kobiet z rakiem piersi standardem jest stosowanie docetakselu w połączeniu z doksorubicyną.

Do czynników intensywnie badanych w ostatnim czasie pod kątem wartości prognostycznej oraz predykcyjnej w leczeniu indukcyjnym taksoidem i antracykliną kobiet z rakiem piersi należą molekularne markery proliferacji (antygen Ki-67) i apoptozy (białka P53 i Bcl-2) [4–6]. Dotychczas doniesienia oceniające wartość tych czynników w terapii schematami zawierającymi docetaksel nie są liczne.

### Cel pracy

Wyodrębnienie czynników molekularnych mających istotny związek z odpowiedzią kliniczną na chemioterapię neoadjuwantową docetaksem i an-

**Background:** Molecular markers of proliferation (Ki-67 antigen) and apoptosis (P53 and Bcl-2 protein) are among the most extensively examined prognostic and predictive factors of neoadjuvant chemotherapy with taxoid and anthracycline.

**Aim:** The assessment of molecular factors associated with clinical response and prognosis.

**Patients and methods:** The study was conducted on a group of 50 women aged 37–81 with locally advanced, primary inoperable breast cancer. All patients were treated in the Regional Oncology Center in Łódź between April 2001 and December 2004. They received two-drug combination of docetaxel at a dose of 75 mg/m<sup>2</sup> and anthracycline (doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> or mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup>). The clinical response was assessed according to RECIST criteria. For all patients, primary paraffin-embedded tumor specimens were available. Immunostaining for Ki-67 antigen, P53 protein, and Bcl-2 protein was done in the Pathology Department, Chair of Oncology, Medical University of Łódź.

**Results:** Objective response was observed in 84% of patients; CR (complete response) in 4%, PR (partial response) in 80%. SD (stable disease) classified as no response was seen in 16% of patients. No PD (disease progression) was observed. High expression of Ki-67 antigen after chemotherapy was associated with the worse efficacy of the treatment. The relative risk of recurrence was lower by 73% when Bcl-2 protein was found in tumor cells. High expression of Ki-67 and P53 positivity were associated with an increase of the relative risk of recurrence over three-fold. Patients with tumors positive for P53 protein were at three-fold higher risk of cancer-related death.

**Conclusions:** In patients with locally advanced breast cancer, combination of docetaxel and anthracycline almost always leads to the achievement of tumor remission and allows definitive surgery. Ki-67 expression is associated with clinical response. Ki-67, P53 and Bcl-2 expression are prognostic factors.

**Key words:** breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, molecular factors.

tracykliną oraz określenie molekularnych czynników rokowniczych u ocenianych kobiet z rakiem piersi.

## Materiał i metody

Badaniem objęto grupę 50 kobiet z miejscowo zaawansowanym, pierwotnie nieoperacyjnym rakiem piersi. Charakterystykę kliniczną i patomorfologiczną badanej grupy przedstawiono w tab. 1. i 2. Wszystkie chore były leczone cytostatykami w Regionalnym Ośrodku Onkologicznym w Łodzi od kwietnia 2001 do grudnia 2004 r. Badano wycinki tkankowe z guza piersi tych pacjentek, pobrane w trakcie zabiegu operacyjnego przeprowadzonego w Regionalnym Ośrodku Onkologicznym w Łodzi, zabezpieczone w postaci bloków parafinowych w Zakładzie Patologii Nowotworów Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Wszystkie pacjentki otrzymały przedoperacyjnie docetaksel w połączeniu z antybiotykiem antracyklinowym. W badanej grupie w 2 przypadkach, ze względu na obecność przeciwwskazań do zastosowania dokсорubicyny, taksoid był podany w schemacie z mitoksantronem, w pozostałych z dokсорubicyną. Cytostatyki podawano w 1. dniu 21-dniowego cyklu w dawkach – docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, dokсорubicyna 50 mg/m<sup>2</sup>, mitoksantron 12 mg/m<sup>2</sup>. W razie wystąpienia objawów niepożądanych wydłużano czas kolejnego cyklu o 7–14 dni, zgodnie z wymogami GCP (*Good Clinical Practice*). Pacjentki otrzymywały najczęściej 3–4 cykle chemioterapii.

Całkowitą odpowiedź kliniczną na leczenie neoadjuwantowe docetaksem i antybiotykiem antracyklinowym oceniano, obliczając różnicę między łącznymi maksymalnymi wymiarami guza piersi i węzłów chłonnych pachowych w centymetrach przed leczeniem (w badaniu palpacyjnym) oraz łącznymi maksymalnymi wymiarami guza i węzłów chłonnych w centymetrach, zmierzonymi podczas badania palpacyjnego bezpośrednio przed zabiegiem operacyjnym. Różnicę podano w postaci odsetka wartości wyjściowej po zaokrągleniu arytmetycznym, kategoryzowanego wg kryteriów RECIST dla zmian mierzalnych. Wynik chemioterapii wstępnej pod postacią całkowitej remisji (CR) lub częściowej remisji (PR) zmian chorobowych oceniano jako odpowiedź na leczenie. Stabilizację procesu (SD) oraz progresję (PD) traktowano jako brak efektu terapii. Dla potrzeb analizy statystycznej, ze względu na pojedyncze przypadki braku odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST, podzielono pacjentki pod względem całkowitej klinicznej odpowiedzi na chemioterapię wstępną na dwie grupy, jako granicę podziału przyjmując wartość mediany tej odpowiedzi podanej w procentach (<mediana i ≥mediana).

W pooperacyjnych wycinkach z guza oznaczono ekspresję antygenu Ki-67, obecność białka P53 oraz obecność białka Bcl-2 w komórkach raka piersi za pomocą metod immunohistochemicznych. W celu wykonania odczynów immunohistochemicznych zastosowano zestaw EnVision (DAKO), zgodnie z zaleceniami producenta. Charakterystykę przeciwciał zastosowanych do wykonania odczynów przedstawiono w tab. 3. Poziom ekspresji antygenu Ki-67 wyrażano procentowo, oceniając 1000 komórek raka. Wyniki zaokrąglano do pełnych liczb. Dla potrzeb analizy statystycznej dychotomizowano wyniki, przyjmując za punkt odcięcia wartość mediany (<mediana i ≥mediana) [7, 8]. W celu określenia obecności białka P53 obliczano odsetek komórek z wyraźnym odczynem jądrowym na 1000 przypadkowych komórek raka. Wyniki słabo pozytywne, w zakresie wartości 0–9%, uznano za brak ekspresji. Wartości ≥10% traktowano jako odczyn dodatni [8, 9]. Określając obecność białka Bcl-2, oceniano liczbę wybarwionych komórek na 1000 komórek raka oraz intensywność odczynu błonowego w skali 0–3 (0=brak, 1=słaby, 2=średnio intensywny, 3=silny). Wartości procentowe zaklasyfikowano do 5 grup: 0%=0, <10%=1, 10–50%=2, 51–80%=3, >80%=4. Obliczano iloczyn rangi liczebności i rangi intensywności dla każdego oznaczenia. Wyniki wskaźnika w zakresie 0–12 przedstawiono jako podział bimodalny, uznając wartości 0–4 za negatywne, a wartości 5–12 za odczyn pozytywny [10].

W analizie statystycznej zmienne ciągłe przedstawiono w postaci średnich i ich odchyłeń standardowych, zmienne kategoryzowane w postaci liczb i odsetek. Różnice pomiędzy grupami niezależnymi określono testem U Manna-Whitneya. Do oceny współzależności pomiędzy zmiennymi kategoryzowanymi zastosowano test  $\chi^2$ , test  $\chi^2$ , z poprawką Yatesa lub test dokładny Fishera. Wszystkie testy były dwustronne. Analizując przeżycie, badano czas przeżycia całkowitego (OS) oraz czas wolny od nawrotu choroby (DFS). Ze względu na przewagę obserwacji niekompletnych oraz w przypadku niektórych badanych czynników znaczną nierównowagę pomiędzy ramionami, analizy przeżycia dokonano metodą regresji logistycznej Coksa. Dla czynników

istotnych statystycznie w modelu regresji wykreślono krzywe Kaplana-Meiera. Wyniki przedstawiono w postaci estymowanych odsetków przeżyć w danym przedziale czasowym, a różnice sprawdzano testem *log-rank*. Za istotne statystycznie przyjmowano wartości  $p < 0,05$ .

## Wyniki

W badanej grupie u 84% chorych obserwowano kliniczną odpowiedź na leczenie indukcyjne docetaksem i antybiotykiem antracyklinowym (CR 4%, PR 80%). Uznana za brak odpowiedzi klinicznej SD miała miejsce u 16% badanych pacjentek. Nie było przypadków PD.

**Tabela 1.** Charakterystyka kliniczna chorych  
**Table 1.** Patient clinical characteristics

liczba chorych	50 (100%)
czas obserwacji (miesiące) średnia $\pm$ SD; mediana (zakres)	31,6 $\pm$ 14,1; 29 (9–59)
wiek (lata) (w chwili rozpoczęcia leczenia) średnia $\pm$ SD; mediana (zakres)	52 $\pm$ 9,3; 50,5 (37–81)
stan hormonalny (w chwili rozpoczęcia leczenia)	
po menopauzie	36 (72%)
miesiączkujące	14 (28%)
TNM	
II	10 (20%)
III	40 (80%)
T	
0	0 (0%)
1	0 (0%)
2	12 (24%)
3	13 (26%)
4	25 (50%)
N	
0	9 (18%)
1	16 (32%)
2	25 (50%)
chemioterapia uzupełniająca	
z antracyklinami	47 (94%)
bez antracyklin	2 (4%)
nie było	1 (2%)
hormonoterapia uzupełniająca	
tak	22 (44%)
nie	28 (56%)
radioterapia uzupełniająca	
tak	30 (60%)
nie	20 (40%)
liczba chorych, u których doszło do nawrotu choroby w okresie obserwacji	20 (40%)
miejsce nawrotu procesu nowotworowego	
tkanki miękkie	9 (18%)
narządy mięsiste	8 (16%)
mózg	3 (6%)
kości	0 (0%)
zgon z powodu raka piersi	14 (28%)
zgon z innych przyczyn	1 (2%)

SD – odchylenie standardowe; TNM – stopień zaawansowania klinicznego choroby w momencie rozpoznania; T – wielkość guza; N – stan kliniczny pachowych węzłów chłonnych

**Tabela 2.** Charakterystyka patomorfologiczna chorych  
**Table 2.** Patient histopathological characteristics

	liczba chorych (%)
<b>histopatologia</b> typ raka	
przewodowy naciekający	38 (76)
inne	11 (22)
nieznany	1 (2)
<b>stopień złośliwości guza (ang. grade)</b>	
1	2 (4)
2	5 (10)
3	24 (48)
nieznany	19 (38)
<b>pN</b>	
0	16 (32)
1–3	17 (34)
4–9	9 (18)
≥10	8 (16)
<b>ekspresja receptora estrogenowego</b>	
brak	34 (68)
obecna	16 (32)
<b>ekspresja receptora progesteronowego</b>	
brak	34 (68)
obecna	16 (32)
<b>nadekspresja HER2</b>	
brak	30 (60)
obecna	20 (40)
<b>Ki-67 (%)</b> średnia ± SD; mediana (zakres)	32,3±31,5; 17,5 (0–95)
<b>P53</b>	
<10%	26 (52)
≥10%	24 (48)
<b>Bcl-2 (skala 0–12)</b>	
0–4	28 (56)
5–12	22 (44)

pN – stan pachowych węzłów chłonnych ustalony na podstawie badania histopatologicznego

Zbadano związek pomiędzy efektem ocenianej chemioterapii a analizowanymi czynnikami molekularnymi (tab. 4).

W ocenianej grupie istotnym statystycznie w analizie jednowariantowej czynnikiem mającym związek ze zmniejszeniem względnego ryzyka nawrotu choroby okazała się obecność białka Bcl-2 w komórkach raka – względne ryzyko mniejsze o 73%, odsetek 4-letnich przeżyć bez nawrotu nowotworu 77,3% (95% CI: 48,0–91,3%) (n=22) vs 42% (95% CI: 23,5–59,4%) (n=28) (p=0,012) (ryc. 1.). Związek z ponad 3-krotnym zwiększeniem względnego ryzyka nawrotu nowotworu wykazywały duża ekspresja antygenu Ki-67 w komórkach raka – odsetek 4-letnich przeżyć bez nawrotu nowotworu 41,4% (95% CI: 21,7–60,2%) (n=25) vs 71% (95% CI: 45,4–86,1%) (n=25) (p=0,015) (ryc. 2.) oraz obecność białka P53 w komórkach raka – odsetek 4-letnich przeżyć wolnych od nawrotu nowotworu 38,8% (95% CI: 19,3–58,0%) (n=24) vs 73,3% (95% CI: 48,7–87,5%) (n=26) (p=0,013) (ryc. 3.). Jedynym istotnym statystycznie, w analizie jednowariantowej, czynnikiem mającym związek ze zwiększeniem prawdopodobieństwa ryzyka zgonu, w badanej grupie ponad 3 razy, okazała się obecność białka P53 w komórkach nowotworu – 4 lata przeżywało 38,5% (95% CI: 9,0–68,5%) (n=24) vs 78,7% (95% CI: 51,3–91,8%) (n=26) (p=0,032) (ryc. 4.).

**Tabela 3.** Przeciwciała wykorzystane do odczynów immunohistochemicznych

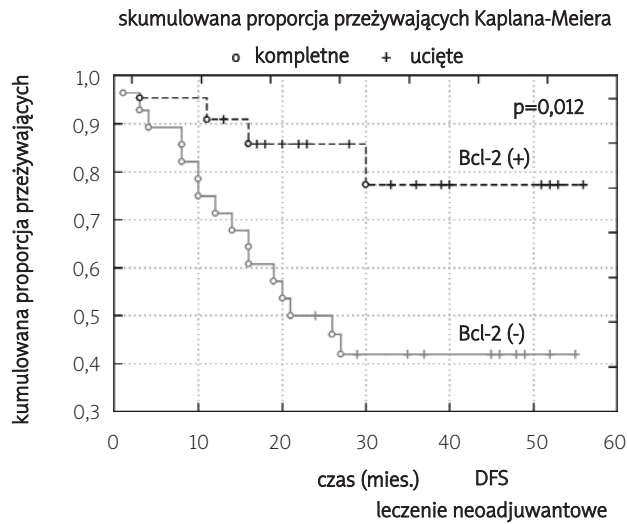
**Table 3.** Antibodies used in immunostaining

Przeciwciało	Rodzaj odczynu	Pochodzenie	Rozcieńczenie	Czas inkubacji (min)
Ki-67	jądrowy		1:100	20
P53		DAKO	1:1000	20
Bcl-2	błonowy		1:50	20

**Tabela 4.** Zależność efektu chemioterapii neoadjuwantowej od badanych czynników molekularnych  
**Table 4.** Association between the efficacy of neoadjuvant chemotherapy and molecular factors

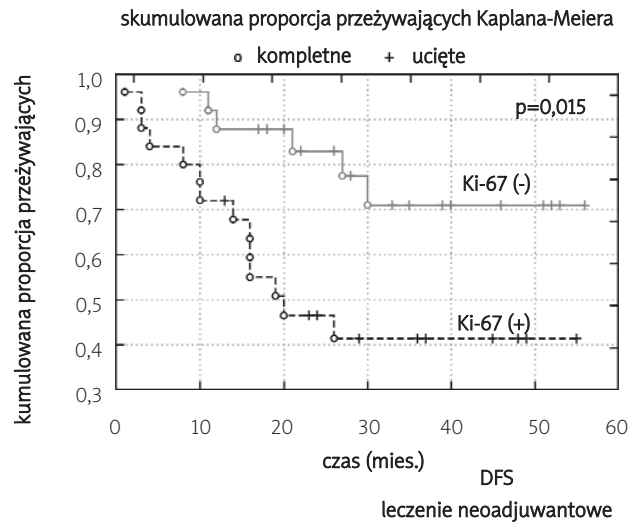
	Odpowiedź kliniczna całkowita <56,5% (mediana) n=25 (100)	Odpowiedź kliniczna całkowita ≥56,5% (mediana) n=25 (100)	wartość p
<b>Ki-67 (%)</b>	42,4±32,2	22,2±27,0	0,030
<b>Ki-67 (≥17,5% – mediana)</b>			
mała	8 (32)	17 (68)	0,024
duża	17 (68)	8 (32)	
<b>P53 (%)</b>	43,7±42,2	27,2±35,8	0,194
<b>P53 (≥10%)</b>			
brak	11 (44)	15 (60)	0,258
dodatnia	14 (56)	10 (40)	
<b>Bcl-2 (0–12)</b>	4,6±4,6	4,9±5,1	0,942
<b>Bcl-2 (0–12)</b>			
brak (0–4)	14 (56)	14 (56)	1,000
dodatnia (5–12)	11 (44)	11 (44)	

n – liczba chorych; p – poziom istotności statystycznej



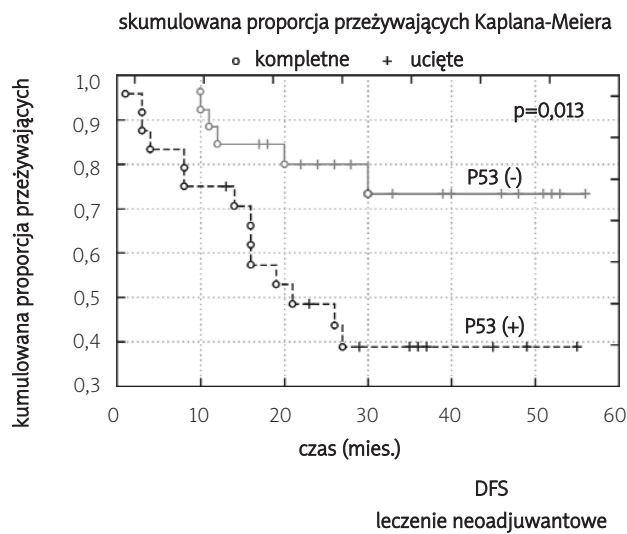
**Ryc. 1.** Wpływ obecności Bcl-2 w komórkach raka na przeżycia bez wznowy nowotworu

**Fig. 1.** Association between Bcl-2 expression and disease-free survival



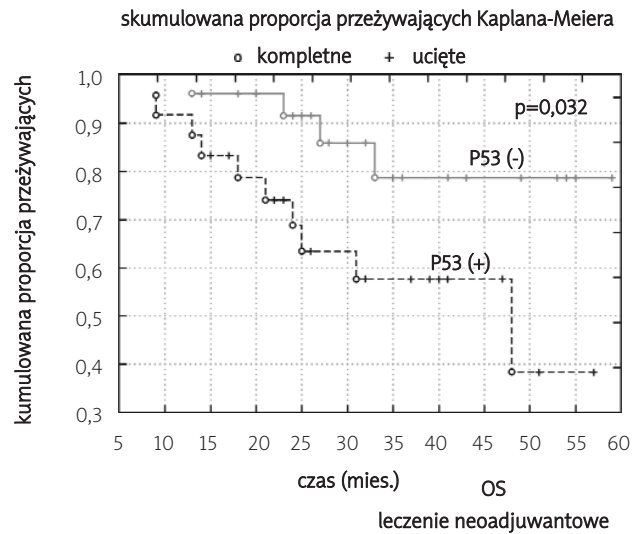
**Ryc. 2.** Zależność pomiędzy ekspresją Ki-67 w komórkach raka a czasem do nawrotu choroby

**Fig. 2.** Association between Ki-67 expression and disease-free survival



**Ryc. 3.** Wpływ obecności P53 w komórkach raka na przeżycia bez nawrotu choroby

**Fig. 3.** Association between P53 expression and disease-free survival



**Ryc. 4.** Wpływ obecności P53 w komórkach raka na czas przeżycia całkowitego

**Fig. 4.** Dependence between P53 expression and overall survival

## Dyskusja

W objętej oceną grupie kobiet z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi efekty chemioterapii przedoperacyjnej docetakselem i antybiotykiem antracyklinowym okazały się zgodne z wynikami innych badaczy [11, 12].

W publikacjach wykazano korelację między dużym indeksem Ki-67 w komórkach raków piersi przed rozpoczęciem chemioterapii a wysoką wrażliwością tych guzów na indukcyjne leczenie cytostatykami, m.in. docetakselem i doksorubicyną [13–15]. Udowodniono, że po takim leczeniu ekspre-

sja antygenu Ki-67 w komórkach wrażliwych obniża się [13, 16]. W obecnej ocenie uwidoczniło, mimo niewielkiej liczebności grupy badanej, bardzo wyraźną różnicę ekspresji antygenu Ki-67 w komórkach raka piersi pomiędzy kobietami, które odniosły małą korzyść z terapii, a chorymi z bardzo dobrym efektem indukcyjnego leczenia cytostatykami. Dokonana analiza potwierdziła, że w odpowiedzi na leczenie wstępne docetakselem i antracykliną pacjentek z rakiem piersi następuje zmniejszenie ekspresji markera proliferacji we wrażliwych komórkach nowotworu. Natomiast niezmniej-

szona ekspresja antygenu Ki-67 w komórkach raka po chemioterapii wykazywała związek z gorszym efektem leczenia. Biorąc pod uwagę fakt, że marker ten można łatwo ocenić przed rozpoczęciem chemioterapii, Ki-67 wydaje się być wartościowym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe docetaksem i antybiotykiem antracyklinowym kobiet z rakiem piersi.

Część autorów uważa, że mutacja P53 w komórkach raka piersi wiąże się z opornością tych komórek na przedoperacyjne leczenie cytostatykami, szczególnie schematami zawierającymi taksoid i antracyklinę [7, 13]. W niniejszym badaniu, podobnie jak w badaniu Gonzalez-Angulo i wsp. [17], nie stwierdzono zależności między rodzajem odpowiedzi klinicznej na chemioterapię indukcyjną docetaksem i antybiotykiem antracyklinowym u kobiet z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi a kumulacją w komórkach nowotworu produktu ekspresji zmutowanego genu *P53*.

Według większości badaczy, duża zawartość białka Bcl-2 w komórkach miejscowo zaawansowanego, pierwotnie nieoperacyjnego raka piersi przed rozpoczęciem leczenia wykazuje zależność z opornością tych komórek na chemioterapię wstępną, szczególnie antracyklinami. Wskazują oni jednocześnie, że zawartość Bcl-2 w komórkach raka piersi nie zmienia się pod wpływem działania cytostatyków [18, 19]. Cleator i wsp. [13] stwierdzili istotnie większą częstość patologicznych całkowitych remisji u chorych z wyjściowo nieobecny produkt nadekspresji Bcl-2 w komórkach raka piersi pod wpływem indukcyjnego leczenia chemicznego, m.in. docetaksem i doksorubicyną. Istnieją też publikacje, wg których nie ma zależności pomiędzy nadekspresją Bcl-2 w komórkach raka piersi a efektem chemioterapii neoadjuwantowej taksoidem i antracykliną [8]. Wyniki prezentowanego badania również nie wskazują na istnienie jakiegokolwiek związku między rodzajem odpowiedzi na wstępne leczenie docetaksem i antybiotykiem antracyklinowym a obecnością Bcl-2 w komórkach nowotworu.

Dane w literaturze sugerują, że duża ekspresja markera proliferacji Ki-67 w komórkach raka piersi oraz obecność w nich białka P53 to niekorzystne czynniki prognostyczne, mające związek ze skróceniem czasu przeżycia wolnego od objawów choroby (ang. *disease-free survival* – DFS) i czasu przeżycia całkowitego (ang. *overall survival* – OS) [7, 14, 20–22]. Korzystnym molekularnym czynnikiem rokowniczym w raku piersi ma być natomiast duża zawartość białka Bcl-2 w komórkach nowotworu [18, 23]. Powyższe markery proliferacji i apoptozy mogą istotnie wpływać na DFS i OS u kobiet z rakiem piersi, ciągle jednak nie udowodniono, że są czynnikami niezależnymi [18, 20, 22]. Uzyskane w niniejszej pracy wyniki bardzo wyraźnie potwierdziły doniesienia z piśmiennictwa pomimo nielicznej, jak na potrzeby analizy statystycznej, grupy badanej.

## Wnioski

1. Skojarzenie docetakselu i antracykliny u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi to chemioterapia pozwalająca prawie zawsze na osiągnięcie remisji choroby i zastosowanie radykalnego leczenia chirurgicznego.

2. Ekspresja antygenu Ki-67 wykazuje związek z odpowiedzią na przedoperacyjne leczenie docetaksem i antybiotykiem antracyklinowym pacjentek z rakiem piersi.
3. Czynniki rokowniczymi u kobiet z rakiem piersi poddanych chemioterapii neoadjuwantowej docetaksem i antracykliną są ekspresja Ki-67 oraz obecność P53 i Bcl-2 w komórkach raka.

## Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2003 roku. Centrum Onkologii – Instytut M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2005; 2-10.
2. Tabar L, Yen MF, Vitak B, Chen HH, Smith RA, Duffy SW. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet* 2003; 361: 1405-10.
3. Breast cancer. In: Principles and Practice of Oncology Single. Devita VT (ed.). 7th edition. Lippincott Williams & Wilkins, New York 2005.
4. Sledge GW. Preoperative Chemotherapy for breast cancer: lessons learned and future prospects. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4481-2.
5. Isaacs C, Stearns V, Hayes DF. New prognostic factors for breast cancer recurrence. *Semin Oncol* 2001; 28: 53-67.
6. Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A, et al. Gene expression profiling for the prediction of therapeutic response to docetaxel in patients with breast cancer. *Lancet* 2003; 362: 362-9.
7. Chang J, Powles TJ, Allred DC, Ashley SE, Clark GM, Makris A, Assersohn L, Gregory RK, Osborne CK, Dowsett M. Biologic markers as predictors of clinical outcome from systemic therapy for primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3058-63.
8. Stearns V, Singh B, Tsangaris T, et al. A prospective randomized pilot study to evaluate predictors of response in serial core biopsies to single agent neoadjuvant doxorubicin or paclitaxel for patients with locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 124-33.
9. Kandioler-Eckersberger D, Ludwig C, Rudas M, et al. TP53 mutation and p53 overexpression for prediction of response to neoadjuvant treatment in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 50-6.
10. Kröger N, Milde-Langosch K, Riethdorf S, Schmoor C, Schumacher M, Zander AR, Löning T. Prognostic and predictive effects of immunohistochemical factors in high-risk primary breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 159-68.
11. von Minckwitz G, Costa SD, Eiermann W, Blohmer JU, Tulusan AH, Jackisch CH, Kaufmann M. Maximized reduction of primary breast tumor size using preoperative chemotherapy with doxorubicin and docetaxel. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1999-2005.
12. Miller KD, McCaskill-Stevens W, Sisk J, Loesch DM, Monaco F, Seshadri R, Sledge GW Jr. Combination versus sequential doxorubicin and docetaxel as primary chemotherapy for breast cancer: A randomized pilot trial of the Hoosier Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3033-7.
13. Cleator S, Parton M, Dowsett M. The biology of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2002; 9: 183-95.
14. Faneyte IF, Schrama JG, Peterse JL, Remijnse PL, Rodenhuis S, van de Vijver MJ. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome. *Br J Cancer* 2003; 88: 406-12.
15. Chang J, Ormerod M, Powles TJ, Allred DC, Ashley SE, Dowsett M. Apoptosis and proliferation as predictors of chemotherapy response in patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 2145-52.
16. Bottini A, Berruti A, Bersiga A, et al. Relationship between tumour shrinkage and reduction in Ki67 expression after primary chemotherapy in human breast cancer. *Br J Cancer* 2001; 85: 1106-12.
17. Gonzalez-Angulo AM, Sneige M, Buzdar AU, et al. p53 expression as a prognostic marker in inflammatory breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10 (18 Pt 1): 6215-21.

18. Pusztai L, Krishnamurtis S, Perez Cardona J, et al. Expression of BAG-1 and Bcl-2 proteins before and after neoadjuvant chemotherapy of locally advanced breast cancer. *Cancer Invest* 2004; 22: 248-56.
19. Visscher DW, Sarker F, Tabaczka P, Crissman J. Clinicopathologic analysis of bcl-2 immunostaining in breast carcinoma. *Mod Pathol* 1996; 9: 642-6.
20. Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7212-20.
21. Gonzalez-Angulo AM, McGuire SE, Buchholz TA, et al. Factors predictive of distant metastases in patients with breast cancer who have a pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7098-104.
22. Pharoah PD, Day NE, Caldas C. Somatic mutations in the p53 gene and prognosis in breast cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 1999; 80: 1968-73.
23. Parton M, Krajewski S, Smith I, et al. Coordinate expression of apoptosis-associated proteins in human breast cancer before and during chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2100-8.

#### Adres do korespondencji

dr med. **Katarzyna Szydłowska-Pazera**  
Klinika Chemioterapii Nowotworów  
Uniwersytet Medyczny  
ul. Paderewskiego 4  
93-509 Łódź  
tel. +48 42 689 54 31  
faks +48 42 689 54 32  
e-mail: kasiaszp@mp.pl