

Mimo szybkiego w ostatnich latach rozwoju nowych leków przeciwnowotworowych, w tym oddziałujących na mechanizmy molekularne swoiste dla powstawania, rozwoju czy szerzenia się nowotworów, nadal w bardzo wielu przypadkach wybór metody leczenia opiera się na danych dotyczących *uśrednionych* populacji, a nie indywidualnych cech poszczególnych chorych i nowotworów. Rozwój wiedzy w dziedzinie molekularnych mechanizmów leżących u podłoża nowotworów złośliwych i warunkujących działanie leków przeciwnowotworowych pozwoli najprawdopodobniej coraz lepiej przewidywać indywidualny efekt terapeutyczny poszczególnych metod leczenia. Dzięki temu możliwy będzie wybór optymalnej, indywidualnej strategii leczenia. Z drugiej strony, u wielu chorych z niewielkim prawdopodobieństwem uzyskania korzyści możliwe będzie uniknięcie nieskutecznego i często toksycznego leczenia. Poza korzyścią dla chorych, możliwość przewidywania wyników leczenia ma też oczywiste znaczenie ekonomiczne. W pracy opisano aktualny stan wiedzy na temat czynników predykcyjnych w raku piersi przedstawiony na Kongresie ASCO 2007.

Słowa kluczowe: rak piersi, leczenie systemowe, czynniki predykcyjne.

Czynniki predykcyjne w leczeniu raka piersi – terażniejszość i przyszłość

Obecny stan wiedzy przedstawiony na Kongresie ASCO 2007

Predictive factors in breast cancer – the present and the future
Current state of knowledge presented at the 2007 ASCO Meeting

Elżbieta Senkus-Konefka

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Akademia Medyczna w Gdańsku

W ostatnich latach obserwuje się szybki rozwój grup leków oddziałujących na mechanizmy molekularne swoiste dla powstawania, rozwoju czy szerzenia się nowotworów, określanych wspólną nazwą *leczenia celowanego*. Pozwalają one uzyskać znaczącą poprawę wyników leczenia wielu nowotworów. Nadal jednak najważniejszą rolę odgrywają *tradycyjne* metody leczenia systemowego – chemioterapia i hormonoterapia. Rozwój wiedzy z dziedziny mechanizmów molekularnych leżących u podłoża nowotworów złośliwych i warunkujących działanie leków przeciwnowotworowych pozwoli najprawdopodobniej coraz lepiej przewidywać efekt terapeutyczny poszczególnych, *tradycyjnych* metod leczenia u konkretnych chorych. Dzięki temu możliwy będzie wybór optymalnej, indywidualnej strategii leczenia (a nie – jak dotychczas – dla całej *uśrednionej* populacji). Wybór ten staje się coraz trudniejszy, w związku z rosnącą liczbą preparatów i schematów leczenia. Z drugiej strony, u wielu chorych z niewielkim prawdopodobieństwem uzyskania korzyści możliwe będzie uniknięcie nieskutecznego i często toksycznego leczenia. Możliwość przewidywania wyników leczenia ma też oczywiste znaczenie ekonomiczne.

Obecnie w doborze metody leczenia raka piersi w praktyce stosuje się jedynie ocenę ekspresji receptorów steroidowych (w odniesieniu do leczenia hormonalnego) oraz ekspresji lub amplifikacji HER2/neu (w odniesieniu do leczenia trastuzumabem). Istnieją jednak duże szanse, że w najbliższych latach liczba i wartość predykcyjna dostępnych czynników wzrosną.

Podczas tegorocznego Kongresu ASCO omawiano zarówno nowe dane dotyczące czynników stosowanych obecnie w praktyce, jak i te, które stwarzają największe nadzieje na przyszłość.

Najciekawsza z omawianych zależności dotyczy związku korzyści z leczenia tamoksyfenem z pośrednimi lub bezpośrednimi wykładnikami stężenia jego aktywnych metabolitów. Wykazano, że obecność polimorfizmu genu *CYP2D6* ma wpływ na stężenie metabolitów tamoksyfenu (N-desmetyltamoksyfen) [1] i ryzyko nawrotu u chorych otrzymujących uzupełniająco tamoksyfen [2]. Ponieważ chore o *intensywnym metabolizmie* tamoksyfenu mają lepsze odległe wyniki leczenia, ale jednocześnie odczuwają więcej *uderzeń gorąca*, przeprowadzono analizę związku tego objawu z ryzykiem nawrotu raka piersi u chorych otrzymujących uzupełniająco tamoksyfen. Okazało się, że obecność uderzeń gorąca wiązała się obniżeniem o niemal połowę ryzyka nawrotu (względne ryzyko – HR 0,51) i miała większe znaczenie rokownicze niż wiek, stopień złośliwości histopatologicznej guza, stan receptorów steroidowych lub stopień zaawansowania nowotworu (stopień I vs II) [3]. W przeprowadzonej symulacji wyników uzupełniającego leczenia hormonalnego w zależności od obecności polimorfizmu genu *CYP2D6* zasugerowa-

In spite of recent rapid development of anti-cancer drugs, including therapies targeted at specific molecular mechanisms of cancer initiation, progression and spread, many patients still receive treatments based on data relevant to average patient populations, and not to individual features of patients and their cancers. The progress of knowledge on molecular mechanisms of carcinogenesis and action of anti-cancer drugs will hopefully allow for better prediction of their therapeutic effect in individual patients. This may allow for selection of optimal, individualized active treatment and avoidance of ineffective, toxic therapies in patients with low probability of response. The possibility of treatment efficacy prediction also has obvious economic advantages. This review describes current knowledge on predictive factors in breast cancer, presented at the 2007 ASCO Meeting.

Key words: breast cancer, systemic treatment, predictive factors.

no, że w przypadku najczęstszego typu wt/wt leczenie tamoksyfenem może mieć skuteczność porównywalną z inhibitorami aromatazy [4].

Dostępne obecnie czynniki predykcyjne pozwalają przynajmniej częściowo przewidzieć odpowiedź na leczenie hormonalne i terapię celowaną z udziałem trastuzumabu. Brak jest jednak czynników, które ułatwiłyby dobór optymalnej chemioterapii. Jednym z najbardziej obiecujących wskaźników mogących ułatwić wybór optymalnej chemioterapii jest obecność mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2*. Wydaje się przy tym, że dla skuteczności chemioterapii istotny jest brak w komórkach nowotworowych czynnych produktów białkowych tych genów, niezależnie od tego, czy jest to uwarunkowane mutacją germinálną czy somatyczną, dotyczącą wyłącznie komórek nowotworowych, oraz czy zmiany te występują na poziomie genetycznym czy epigenetycznym. Oba te białka uczestniczą w procesie naprawy uszkodzeń dwuniciowego DNA. W przypadku ich braku, komórki wykazują szczególną wrażliwość na czynniki uszkadzające DNA, w tym promieniowanie jonizujące i leki cytostatyczne wywołujące pęknięcia nici DNA (np. związki platyny). Okazuje się, że komórki pozbawione prawidłowych produktów białkowych genów *BRCA1* i *BRCA2* wykazują dużą wrażliwość na te właśnie czynniki i ocena ekspresji obu białek mogłaby mieć znaczenie predykcyjne przy wyborze chemioterapii. Zagadnienie to jest obecnie przedmiotem perspektywnych badań klinicznych. Z drugiej strony, w przypadku obecności mutacji *BRCA1* nowotwór może mieć niższą wrażliwość na antracykliny [5].

Dodatkowo, ponieważ w przypadku braku ekspresji prawidłowych białek *BRCA1* i *BRCA2* naprawa DNA odbywa się przy wykorzystaniu alternatywnego szlaku naprawy przez wycięcie zasad (ang. *base excision repair*), jego hamowanie może stanowić atrakcyjny cel działań terapeutycznych. Kluczową rolę w tym procesie odgrywa enzym polimeraza poli (ADP-rybozy) (PARP). Zastosowanie inhibitorów PARP prowadzi do wybiórczego niszczenia komórek pozbawionych prawidłowych białek BRCA. Istotne jest przy tym, że komórki zawierające prawidłowe białka BRCA nie potrzebują PARP do przeżycia. Jeżeli skuteczność hamowania PARP zostanie potwierdzona w badaniach klinicznych, obecność mutacji genu *BRCA1* lub *BRCA2* lub uwarunkowany innymi przyczynami brak prawidłowych produktów białkowych tych genów stanie się czynnikiem pozwalającym na skuteczny dobór chorych do tej metody leczenia. Wstępne wyniki przedstawione na tegorocznym Kongresie ASCO badania I fazy potwierdzają obiecującą aktywność przeciwnowotworową tej metody [6].

Odrębna sesja edukacyjna poświęcona została roli topoizomerazy II- α jako czynnika predykcyjnego w odniesieniu do leczenia antracyklinami. Istnieje coraz więcej dowodów z badań klinicznych, potwierdzających związek amplifikacji genu topoizomerazy II- α z odpowiedzią na leczenie antracyklinami. Zjawisko to wydaje się warunkować również zwiększoną wrażliwość na antracykliny guzów wykazujących nadekspresję lub amplifikację HER2. Wydaje się, że to właśnie często współistniejąca koamplifikacja genu *TOPO II- α* , a nie sama nadekspresja HER2 jest odpowiedzialna za wyższą skuteczność antracyklin w tej grupie chorych. Podczas Kongresu ASCO przedstawiono wyniki dużej retrospektywnej analizy chorych leczonych w ramach kolejnych badań klinicznych grupy BCIRG, potwierdzającej związek amplifikacji genu topoizomerazy II- α z dłuższym czasem przeżycia bez nawrotu i całkowitym czasem przeżycia [6]. Aby wartość predykcyjna topoizomerazy II- α znalazła zastosowanie w praktyce, konieczne jest jednak opracowanie i standaryzacja wiarygodnych i odtwarzalnych metod jej oznaczania.

Innym badanym w ostatnich latach czynnikiem, mogącym mieć wartość predykcyjną w odniesieniu do chemioterapii, jest białko tau związane z mikrotubulami. Wstępne dane wskazują, że ekspresja tej cząsteczki jest związana z gorszą odpowiedzią na leczenie taksoidami. Przykładowo, wśród chorych otrzymujących chemioterapię przedoperacyjną, ekspresja tego białka była niższa w populacjach, w których obserwowano wyższe odsetki odpowiedzi (ER-, ER+HER2+) [7].

Podczas tegorocznego kongresu pojawiły się też nowe dane, dotyczące czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie trastuzumabem. W retro-

spektywnej analizie chorych leczonych z udziałem trastuzumabu z powodu rozlanego raka piersi bez nadekspresji lub amplifikacji *HER2* stwierdzono, że u chorych z obecnością polisomii chromosomu 17 w komórkach nowotworowych (co prowadzi do zwiększenia liczby kopii genu *HER2* w komórce, bez wpływu na wyniki oceny ekspresji białka *HER2* lub amplifikacji genu *HER2*), prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie było identyczne, jak u chorych z amplifikacją *HER2* [8]. Jednocześnie wykazano, że większa liczba kopii genu *HER2* jest związana z wyższym odsetkiem odpowiedzi na leczenie [8]. Z kolei wyniki centralnej analizy ekspresji i amplifikacji *HER2* u chorych otrzymujących uzupełniające leczenie z udziałem trastuzumabu w ramach prospektywnego badania klinicznego NSABP B-31 sugerują, że korzyść z dodatku trastuzumabu u chorych, u których nie potwierdzono nadekspresji lub amplifikacji *HER2*, jest porównywalna do obserwowanej u chorych z jego nadekspresją/amplifikacją [9]. Korzyści z leczenia trastuzumabem nie wykazano natomiast w podgrupie chorych z koamplifikacją genów topoisomerazy II- α i *HER2*, leczonych uzupełniająco z powodu wczesnego raka piersi w ramach badania BCIRG 006 [6].

Coraz więcej danych potwierdza wyższe prawdopodobieństwo odpowiedzi na chemioterapię u chorych z guzami o niższym stopniu zróżnicowania, niewykazujących ekspresji receptorów steroidowych, czy wykazujących wyższy wskaźnik ryzyka nawrotu (*recurrence score*), oceniany metodą Oncotype Dx™ (badanie ekspresji 21 genów metodą reakcji łańcuchowej polimerazy z użyciem odwrotnej transkryptazy – RT-PCR). Podczas Kongresu ASCO 2007 przedstawiono jednak sprzeczne dane dotyczące związku ekspresji receptorów steroidowych i efektu chemioterapii. W leczeniu indukcyjnym potwierdzono spodziewane wyższe odsetki odpowiedzi w przypadku guzów niewykazujących ekspresji receptorów steroidowych [10], podczas gdy w leczeniu uzupełniającym w analizie połączonych danych z dwóch dużych, prospektywnych, badań klinicznych z randomizacją u chorych otrzymujących docetaksel nie wykazano różnicy między grupami ER+ i ER– w korzyści mierzonej obniżeniem ryzyka zgonu [11].

Coraz więcej prac dotyczy oceny ekspresji panelu białek lub genów (w miejsce pojedynczych cząsteczek) jako czynnika mogącego przewidywać odpowiedź na leczenie. W bieżącym roku również zaprezentowano kilka takich badań [12–15]. W większości były to jednak doniesienia oparte na niewielkich, ocenianych retrospektywnie grupach chorych i nadal brak jest jednorodnych zestawów genów o wartości predykcyjnej potwierdzonej w badaniach prospektywnych lub przynajmniej na niezależnych grupach chorych. Jedynie doniesienie oparte na analizie wybranych chorych (ER–) leczonych w ramach badania z randomizacją EORTC, porównującego dwa schematy chemioterapii indukcyjnej, potwierdziło wartość predykcyjną oceny ekspresji panelu genów w warunkach prospektywnego badania klinicznego [16]. Duże zainteresowanie wzbudziła też analiza ekspresji panelu białek, dzięki której możliwe było wyodrębnienie wśród chorych na rozlanego raka piersi leczonych docetaksem podgrup o skrajnie różnym prawdopodobieństwie 2-letniego przeżycia bez progresji (55% vs 0) [17].

Przedstawiono również nowe markery, wykazujące związek z odpowiedzią na chemioterapię. Jednym z nich jest SAC (ang. *spindle assembly checkpoint*, kontrola powstawania wrzeciona mitotycznego, oparta na regulacji ekspresji kinaz zależnych od cyklin – CDK1 i CDK2). Okazuje się, że podwyższona ekspresja CDK1 i obniżona ekspresja CDK2 są związane z wrażliwością na leczenie taksoidami. U chorych na raka piersi zależność ta wydaje się być jednak ograniczona jedynie do populacji *HER2* (–) [18]. Innym białkiem, w odniesieniu do którego zaprezentowano związek z efektem chemioterapii, jest YB-1 (ang. *Y-box binding protein*). Jego wysoka ekspresja wiązała się ze znacząco lepszym efektem chemioterapii wysokodawkowej w leczeniu uzupełniającym chorych z grupy wysokiego ryzyka [19].

Nowe dane dotyczą też znaczenia predykcyjnego polimorfizmów genów kodujących białka odpowiadające m.in. za metabolizm poszczególnych leków przeciwnowotworowych. Podczas tegorocznego Kongresu ASCO zaprezentowano dane sugerujące związek polimorfizmów genów *CYP3A4*, *GSTM1* i *GSTT1* (kodujących aktywujący enzym z grupy cytochromu P450 i mającą funkcję unieczyniającą transferazę S-glutationu) z wynikami chemioterapii uzupełniającej z udziałem leczenia wysokodawkowego [20]. Przedstawiono też dane wiążące wyniki leczenia indukcyjnego letrozolem z polimorfizmem genu *CYP19A1* [21]. Polimorfizm genu *NBS1* wiązał się z kolei z ryzykiem gorączki neutropenicznej w przebiegu chemioterapii [22].

Jak już zaznaczono wcześniej, rola wszystkich tych czynników musi jednak zostać potwierdzona w prospektywnych badaniach klinicznych.

Piśmiennictwo

- Serrano D, Macis D, Gandini S, et al. Correlation of low dose tamoxifen and its metabolites plasma level with Cyp 2D6, and SULT polymorphism; a pharmacogenetics study within a chemoprevention trial. ASCO Annual Meeting Proceedings 2007, Part I. J Clin Oncol 2007; 25 18S: 503.
- Gonzalez-Santiago S, Zárate R, Haba-Rodríguez J, Gómez A, Bandrés E, Moreno S, Borrega P, García-Foncillas J, Aranda E. CYP2D6*4 polymorphism as blood predictive biomarker of breast cancer relapse in patients receiving adjuvant tamoxifen. ASCO Annual Meeting Proceedings 2007, Part I. J Clin Oncol 2007; 25 18S: 590.
- Mortimer J, Flatt S, Parker B, Gold E, Pierce JP. Women's Healthy Eating and Living (WHEL) Investigators Tamoxifen, hot flashes, and breast cancer recurrence: Support for pharmacogenetics. ASCO Annual Meeting Proceedings 2007, Part I. J Clin Oncol 2007; 25 18S: 500.
- Punglia RS, Winer EP, Weeks JC, Burstein HJ. Could treatment with tamoxifen be superior to aromatase inhibitors in early-stage breast cancer after pharmacogenomic testing? A modeling analysis. ASCO Annual Meeting Proceedings 2007, Part I. J Clin Oncol 2007; 25 18S: 502.
- Petit T, Wilt M, Rodier J, Muller D, Ghnassia J, Dufour P, Fricker J. Are BRCA1 mutations a predictive factor for anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy response in triple-negative breast cancers? ASCO Annual Meeting Proceedings 2007, Part I. J Clin Oncol 2007; 25 18S: 580.
- Yap TA, Boss DS, Fong PC, et al. First in human phase I pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) study of KU-0059436 (Ku), a small molecule inhibitor of poly ADP-ribose polymerase (PARP) in cancer patients (p), including BRCA1/2 mutation carriers. ASCO Annual Meeting Proceedings 2007, Part I. J Clin Oncol 2007; 25 18S: 3529.

7. Press MF, Sauter G, Buysse M, et al. Alteration of topoisomerase II- α gene in human breast cancer and its association with responsiveness to anthracycline-based chemotherapy. ASCO Annual Meeting Proceedings 2007, Part I. J Clin Oncol 2007; 25 18S: 524.
8. Pusztai L, Andre F, Mazouni C, et al. HER2 expression and efficacy of preoperative paclitaxel and 5-fluorouracil, cyclophosphamide, doxorubicin chemotherapy in breast cancer. ASCO Annual Meeting Proceedings 2007, Part I. J Clin Oncol 2007; 25 18S: 548.
9. Kaufman PA, Broadwater G, Lezon-Geyda K, et al. CALGB 150002: Correlation of HER2 and chromosome 17 (ch17) copy number with trastuzumab (T) efficacy in CALGB 9840, paclitaxel (P) with or without T in HER2+ and HER2- metastatic breast cancer (MBC). ASCO Annual Meeting Proceedings 2007, Part I. J Clin Oncol 2007; 25 18S: 1009.
10. Paik S, Kim C, Jeong J, et al. Benefit from adjuvant trastuzumab may not be confined to patients with IHC 3+ and/or FISH-positive tumors: Central testing results from NSABP B-31. ASCO Annual Meeting Proceedings 2007, Part I. J Clin Oncol 2007; 25 18S: 511.
11. Peintinger F, Buzdar A, Kuerer H, et al. The impact of hormone receptor status on pathologic response of HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy with or without trastuzumab. ASCO Annual Meeting Proceedings 2007, Part I. J Clin Oncol 2007; 25 18S: 533.
12. Andre F, Broglio K, Roche H, Martin M, Penault-Lorca F, Hortobagyi GN, Berry DA, Pusztai L. Estrogen receptor expression and efficacy of docetaxel in early breast cancer: A pooled analysis of 3,490 patients included in two randomized trials. ASCO Annual Meeting Proceedings 2007, Part I. J Clin Oncol 2007; 25 18S: 537.
13. Swain SM, Steinberg SM, Modrusan Z, Smith V, de Sauvage F, Yang SX. Molecular pathways and gene ontology categories in association with response to combination chemotherapy plus bevacizumab in inflammatory and locally advanced breast cancer. ASCO Annual Meeting Proceedings 2007, Part I. J Clin Oncol 2007; 25 18S: 509.
14. Makris A, Creighton C, Osborne KC, et al. Predictive gene expression patterns of response to adriamycin and cyclophosphamide (AC) in human breast cancers. ASCO Annual Meeting Proceedings 2007, Part I. J Clin Oncol 2007; 25 18S: 527.
15. Ross DT, Kim C, Tang G, et al. Chemosensitivity and stratification by a five monoclonal antibody IHC test in the NSABP B20 trial. ASCO Annual Meeting Proceedings 2007, Part I. J Clin Oncol 2007; 25 18S: 529.
16. Perou C, Moisa C, Gluck S, Tripathy D. Expression profiles can predict specific responses of capecitabine/docetaxel (C/D) based primary systemic therapy in breast cancer (BC) patients receiving neoadjuvant therapy. ASCO Annual Meeting Proceedings 2007, Part I. J Clin Oncol 2007; 25 18S: 587.
17. Bonnefoi HR, Potni A, Piccard M, et al. Clinical validation of in vitro drug sensitivity microarray data: Regimen specific signatures predict pathological complete response to neo-adjuvant chemotherapy for breast cancer. ASCO Annual Meeting Proceedings 2007, Part I. J Clin Oncol 2007; 25 18S: 544.
18. Deblock M, Esterni B, Tarpin C, Charaffe-Jauffret E, Extra JM, Viens P, Goncalves A. Serum proteomic prediction of progression-free survival in HER2-negative metastatic breast cancer patients receiving docetaxel as first-line treatment. J ASCO Annual Meeting Proceedings 2007, Part I. J Clin Oncol 2007; 25 18S: 1010.
19. Ueno NT, Kim S, Symmans WF, et al. Prospective study of changes in spindle assembly checkpoint (SAC) to predict breast tumor response to taxanes. ASCO Annual Meeting Proceedings 2007, Part I. J Clin Oncol 2007; 25 18S: 586.
20. Gluz O, Kates R, Schmitt M, et al. YB-1 expression and effectiveness of different dose-intensification strategies in high-risk breast cancer: Five-year follow-up results of prospective randomized WSG-AM-01 trial. ASCO Annual Meeting Proceedings 2007, Part I. J Clin Oncol 2007; 25 18S: 563.
21. Gor PP, Gray RJ, Horn M, et al. Association of polymorphic drug metabolizing enzymes (DME) with outcomes in breast cancer patients treated on the ECOG 2190/Intergroup 0121 (E2190/Int0121) study. ASCO Annual Meeting Proceedings 2007, Part I. J Clin Oncol 2007; 25 18S: 596.
22. Lopez-Guerrero JA, Garcia-Casado Z, Guerrero-Zotano AL, et al. Corroboration of polymorphisms in the aromatase (CYP19A1) gene with response to neoadjuvant therapy with letrozole in postmenopausal women with stages II-II ER/PgR-positive breast cancer. ASCO Annual Meeting Proceedings 2007, Part I. J Clin Oncol 2007; 25 18S: 602.
23. Sun A, Yu T, Wang L, et al. Nijmegen breakage syndrome 1 (NBS1) gene polymorphism and chemotherapy-induced neutropenic fever in breast cancer patients. ASCO Annual Meeting Proceedings 2007, Part I. J Clin Oncol 2007; 25 18S: 574.

Adres do korespondencji

dr med. **Elżbieta Senkus-Konefka**
 Klinika Onkologii i Radioterapii
 Akademia Medyczna
 ul. Dębinki 7
 80-211 Gdańsk
 tel. +48 58 349 22 21
 faks +48 58 349 22 70
 e-mail: elsenkus@amg.gda.pl