

PRACA REDAKCYJNA

Bożenna Karczmarek-Borowska

Czynniki prognostyczne i predykcyjne dla raka piersi

Z Zakładu Onkologii Instytutu Fizjoterapii
Wydziału Medycznego Uniwersytetu Rzeszowskiego

Postęp, jaki dokonał się w leczeniu raka piersi wynika z rozpowszechnienia badań mammograficznych oraz leczenia chorych we wczesnym stopniu zaawansowania. Badania randomizowane obejmujące leczenie uzupełniające potwierdziły skuteczność leczenia systemowego – hormonoterapią i chemioterapią. Dzięki rozpowszechnieniu systemowego leczenia uzyskano poprawę wskaźników umieralności. Postęp w leczeniu raka piersi pociąga za sobą określenie czynników mających wpływ na odpowiedź na leczenie uzupełniające. W raku piersi wyróżnić możemy czynniki prognostyczne i predykcyjne. Do klasycznych czynników prognostycznych zaliczamy: wielkość guza, stan pachowych węzłów chłonnych, typ histologiczny guza, stopień złośliwości, obecność komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych i krwionośnych. Czynniki prognostyczne pozwalają określić przebieg choroby niezależnie od zastosowanego leczenia. Istotne znaczenie dla wyboru metody leczenia, jak również rokowania mają czynniki predykcyjne, które wskazują na potencjalną odpowiedź na planowane leczenie. Czynniki predykcyjnymi są receptory estrogenowe (ER) i progesteronowe (PgR) oraz HER2. Rozwój w dziedzinie biologii molekularnej doprowadził do zastosowania techniki mikromacierzy DNA, która wniosła nową wiedzę o biologii raka piersi. Badania profili ekspresji genów wykazały, że wśród estrogenozależnych guzów można wyróżnić 2 podtypy: luminalny A i luminalny B, które różnią się obrazem ekspresji genów i rokowaniem. W przypadku raków piersi receptorowo ujemnych istnieją dwa podtypy: podtyp HER2 i podtyp podstawnopodobny. Różnią się one przebiegiem i obserwuje się gorsze rokowanie.

Słowa kluczowe: rak piersi, czynniki prognostyczne, klasyfikacja molekularna

Factors related to prognosis and prediction of breast cancer

The progress in breast cancer therapy results from popularization of mammography screening and starting the treatment at the early stage of disease. Randomized trials involving adjuvant therapy proved the effectiveness of systemic treatment: hormone therapy combined with chemotherapy. Introduction of systemic treatment improved survival of patients with breast cancer. The progress in the treatment requires the determination of factors that influence the response to the adjuvant therapy. In the case of breast cancer the prognostic factors and predictive factors are known. The conventional prognostic factors include: tumor burden, status of axillary lymph nodes, histological type of the tumor, grade of malignancy, presence of neoplastic cells in blood and lymph vessels. Prognostic factors allow to determine the course of the disease regardless of administered treatment. Important for the choice of the method of treatment and for prognosis are also predictive factors, that point to potential response to planned therapy. Predictive factors include estrogen receptors (ER), progesterone receptors (PgR) and HER2. The development of molecular biology enabled to utilize DNA microarrays in breast cancer research. The analysis of gene expression profiles unraveled two different subtypes of estrogen-dependent tumors: luminal A and luminal B, that differ with respect to gene expression signature and prognosis. In

case of breast cancer with negative receptors also two subtypes exist: HER2 subtype and basal-like subtype. They differ with respect to the course of the disease and poor prognosis is observed.

Key words: breast cancer, prognostic factors, molecular classification

WSTĘP

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem u kobiet w Polsce, jak również w Europie i Stanach Zjednoczonych. Największą zachorowalność obserwuje się w Stanach Zjednoczonych i krajach skandynawskich, zaś najniższą w Chinach i Japonii. Polska należy do krajów o średniej zachorowalności na raka piersi, a współczynnik standaryzowany zapadalności w 2006 roku wynosił 44,2 [1]. Najniższe wskaźniki umieralności obserwuje się w Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii.

Postęp, jaki dokonał się w leczeniu raka piersi wynika z rozpowszechnienia badań mammograficznych oraz leczenia chorych we wczesnym stopniu zaawansowania. Przegląd badań randomizowanych obejmujących leczenie uzupełniające potwierdził skuteczność leczenia systemowego – hormonoterapią i chemioterapią [2]. Dzięki rozpowszechnieniu systemowego leczenia uzyskano poprawę wskaźników umieralności.

Najczęstszą przyczyną zgonów chorych leczonych radykalnie jest wystąpienie przerzutów odległych. W ciągu pierwszych 2 lat od leczenia około 20–25% chorych umiera z powodu progresji choroby [3,4]. Przerzuty, które występują po leczeniu radykalnym rozwijają się z klinicznie niemych ognisk nowotworowych. W celu zniszczenia mikroprzerzutów wskazane jest leczenie systemowe.

Rozwój onkologii, nowych metod diagnostycznych i postęp w leczeniu raka piersi pociąga za sobą określenie czynników mających wpływ na odpowiedź na leczenie uzupełniające. W raku piersi wyróżnić możemy czynniki prognostyczne i predykcyjne.

CZNNIKI PROGNOSTYCZNE

Czynniki prognostyczne pozwalają określić przebieg choroby niezależnie od zastosowanego leczenia. Do klasycznych czynników zaliczamy: wielkość guza, stan pachowych węzłów chłonnych, typ histologiczny guza, stopień złośliwości, obecność komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych i krwionośnych. Postępy w biologii molekularnej wprowadzone do badań patomorfologicznych pozwoliły poznać nowe czynniki, których liczba w ostatnich latach uległa podwojeniu. W 2000 roku College of American Pathologists przedstawił zmodyfikowany wykaz czynników prognostycznych [5].

Klasyfikacja czynników prognostycznych:

Grupa I – wielkość guza, stan węzłów chłonnych, pTNM, stan histologiczny, stopień złośliwości histologicznej, ocena receptorów estrogenowych i progesteronowych.

Wielkość guza jest jednym z najważniejszych czynników prognostycznych [6]. Im większy wymiar guza, tym większa możliwość przerzutów do węzłów chłonnych pachowych. Istotna jest standaryzacja pomiaru wielkości guza. Ponieważ istnieje różnica między makroskopową a mikroskopową wielkością guza, powinno się uwzględniać wymiar na podstawie obrazu mikroskopowego. W przypadku kilku ognisk każde z nich należy mierzyć osobno [7].

Obecność lub brak przerzutów do węzłów chłonnych pachowych stanowi najważniejszy pojedynczy czynnik rokowniczy w raku piersi. Wartość praktyczną ma tylko ocena mikroskopowa, zaś rokowniczą liczba zajętych węzłów chłonnych. Stwierdzenie przerzutów nowotworowych w węzłach może doprowadzić do wystąpienia wznowy choroby u około 70% chorych, a w przypadku ujemnych węzłów tylko u 20–30%. Wprowadzenie metod biologii molekularnej pozwala na wykrycie pojedynczych komórek nowotworowych w węzle [8].

Istotnym czynnikiem prognostycznym jest typ histologiczny guza. Najczęściej występującym rakiem jest rak przewodowy naciekający, który stanowi ok. 75% wszystkich raków piersi. Rak rdzeniasty, cewkowy i śluzotwórczy cechuje się lepszym rokowaniem.

Z uwagi na zróżnicowanie histologiczne wprowadzono klasyfikację stopnia złośliwości (G). Rekomendowana jest klasyfikacja wg Blooma i Richardsona. W obrazie mikroskopowym uwzględnia się zdolność tworzenia cewek, polimorfizm komórkowy oraz liczbę mitoz. Każdy z elementów oceniany jest w skali 3-stopniowej, a suma punktów stanowi ocenę stopnia złośliwości histologicznej.

Grupa II – markery proliferacji (MIB1, faza S cyklu komórkowego), HER2, P53, Inwazja naczyń limfatycznych i krwionośnych.

Istotnym elementem biologicznej aktywności guza jest frakcja wzrostu, czyli udział tych komórek, które ulegają podziałowi. Aktywność proliferacyjna nowotworu może być określana jako in-

deks mitotyczny (odsetek komórek w fazie M). Najczęściej stosowanymi metodami określenia stopnia proliferacji jest ocena odsetka komórek w fazie S lub obecność ekspresji antygenów związanych z proliferacją. Duży odsetek komórek będących w fazie S jest złym czynnikiem rokowniczym, ale zastosowanie chemioterapii uzupełniającej w istotny sposób wydłuża czas przeżycia bezobjawowego [9]. Znaczenie tego czynnika nie jest jasne. W przypadku, gdy stwierdza się niewielki odsetek komórek w fazie S odpowiedź na leczenie tamoksyfenem jest lepsza niż przy obecności dużego potencjału proliferacyjnego [10].

Grupa III – angiogeneza, nabłonkowy czynnik wzrostu, transforming growth factor alfa, bcl2, pS2, katepsyna.

Grupa ta obejmuje szereg czynników, które odgrywają rolę w karcinogenezie, jak i rozwoju raka. Białka z rodziny bcl2 hamują apoptozę. U chorych z nadekspresją tych białek, u których stwierdzono przerzuty do pachowych węzłów chłonnych najlepszą odpowiedź uzyskano stosując chemioterapię CMF lub leczenie uzupełniające tamoksyfenem. Obniżona ekspresja genu bax nasilającego apoptozę, jest związana prawdopodobnie z gorszą reakcją na doksorubicynę [11, 12]. Białko pS2 stwierdzono u 27% chorych. Występuje częściej u chorych z dodatnimi receptorami estrogenowymi i progesteronowymi, charakteryzuje się dobrym rokowaniem [13].

CZYNNIKI PREDYKCYJNE

Istotne znaczenie dla wyboru metody leczenia, jak również rokowania mają czynniki predykcyjne, które wskazują na potencjalną odpowiedź na planowane leczenie. Wartość predykcyjna receptorów jest niepodważalna, zaś prognostyczna siła tych czynników jest nadal dyskutowana. Wiąże się to z nieprawidłowym przeprowadzeniem badań, gdzie włączano chore leczone hormonalnie do jednej grupy z chorymi, które otrzymywały chemioterapię uzupełniającą.

Najważniejszym czynnikiem predykcyjnym jest obecność w komórkach raka receptorów dla hormonów płciowych [14]. U około 60% chorych stwierdza się receptory estrogenowe (ER) i progesteronowe (PgR), u ok. 20% tylko jeden z receptorów. Brak receptora obserwuje się u pozostałych 20% chorych. Guzy ER(+) charakteryzują się wolniejszym wzrostem i związane są z lepszym rokowaniem. Najczęściej ER (+) obserwuje się u chorych w starszym wieku [15].

Zgodnie z zaleceniami EORTC za dodatnie receptory uważa się, jeśli zawartość receptora

wynosi 10 fmol/mg białka cytozolu oznaczane metodą biochemiczną, a w metodzie immunohistochemicznej, gdy stwierdza się obecność dodatniego zabarwienia w powyżej 10% komórek nowotworowych. Obecność receptorów w komórkach raka piersi wiąże się z prawdopodobieństwem odpowiedzi na leczenie hormonalne. W przypadku występowania ER i PgR oraz stwierdzenia wysokiej zawartości obu receptorów odpowiedź na leczenie hormonalne wynosi około 80%. U chorych, u których brak jest tych receptorów szansę na uzyskanie remisji może osiągnąć mniej niż 10% leczonych [15]. Ze względu na dużą wartość tych receptorów w leczeniu uzupełniającym badanie tych czynników jest standardem postępowania u wszystkich chorych leczonych z powodu raka piersi [14]. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group wykazała, że stosowanie tamoksyfenu 20mg/dzień przez okres 5 lat w leczeniu uzupełniającym radykalny zabieg operacyjny powoduje redukcję ryzyka nawrotu raka o 47% oraz redukcję ryzyka zgonu o 26% u chorych z hormonowrażliwym rakiem piersi [16].

Receptor dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu jest śródbłonowym białkiem i należy do rodziny HER. Białko HER2 należy do grupy receptorów o aktywności kinazy tyrozynowej. Receptor położony jest w błonie komórkowej, składa się z części zewnątrzkomórkowej i wewnątrzkomórkowej. Nieznane są obecnie ligandy dla HER2. HER2 odgrywa kluczową rolę w regulowaniu przeżycia komórek, ich proliferacji, różnicowaniu i tworzeniu przerzutów. Nadekspresja białka HER2, która jest zwykle konsekwencją amplifikacji genu *HER2* jest obecna w około 30% raków piersi [17].

U kobiet z HER2 dodatnimi nowotworami piersi obserwuje się guzy o bardzo agresywnym przebiegu, co ma znaczenie u chorych bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych. Amplifikacja genu związana jest z krótszym czasem do nawrotu choroby we wszystkich stopniach zaawansowania, a u chorych z dodatnimi węzłami chłonnymi również z krótszym czasem przeżycia [17]. HER2 jest jedynym receptorem z rodziny HER, którego znaczenie prognostyczne i predykcyjne w nowotworach piersi potwierdzono w zaleceniach dotyczących leczenia [18]. HER2 stanowi ważny cel terapeutyczny. Wprowadzenie trastuzumabu, rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego anty-HER2, było znaczącym przełomem w leczeniu HER2 dodatniego raka piersi. Kluczowe badania z trastuzumabem stosowanym w monoterapii i w skojarze-

niu z taksanami w leczeniu uogólnionego raka piersi wykazały znaczące korzyści kliniczne, jak również wydłużenie całkowitego czasu przeżycia [19, 20, 21]. Pięć badań klinicznych z zastosowaniem trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym wykazało poprawę zarówno wydłużenia czasu przeżycia wolnego od choroby, jak i całkowitego czasu przeżycia. Trastuzumab obniżył ryzyko zgonu o około jedną trzecią [22, 23]. Nadekspresja HER2 stanowi najważniejszy wskaźnik skuteczności leczenia trastuzumabem, natomiast jej rola jako czynnika predykcyjnego w stosunku do innych metod leczenia systemowego nie została w pełni wyjaśniona.

MOLEKULARNA KLASYFIKACJA A PROGNOZOWANIE W RAKU PIERSI

Na przestrzeni lat przeprowadzono szereg badań nad testami prognostycznymi i predykcyjnymi z wykorzystaniem pojedynczych markerów. Postęp w dziedzinie biologii molekularnej doprowadził do zastosowania techniki mikromacierzy DNA, która wniosła nową wiedzę o biologii raka piersi. Kliniczne stwierdzenie heterogenności raka piersi zostało potwierdzone na poziomie ekspresji genów. Za pomocą techniki mikromacierzy wykazano istnienie podtypów raka o określonych wzorach ekspresji genów i różnym rokowaniu [24]. Badanie profili ekspresji genów wykazały, że wśród estrogenozależnych guzów można wyróżnić 2 podtypy: luminalny A i luminalny B, które różnią się obrazem ekspresji genów i rokowaniem [25]. W przypadku raków piersi receptorowo ujemnych istnieją dwa podtypy: podtyp HER2 i podtyp podstawnopodobny. Różnią się one przebiegiem, a rokowanie jest złe w obu podtypach [25].

RAKI LUMINALNE

Raki luminalne są najczęstszymi podtypami raka piersi, wykazują ekspresję receptorów hormonalnych, posiadają I stopień złośliwości histologicznej (G1) i obserwuje się je u 67% guzów [26]. U chorych z obecnością tego podtypu stwierdza się dobre rokowanie i uzyskuje się odpowiedź na leczenie hormonalne. W podtypie luminalnym A obserwuje się wyższą ekspresję genów związanych z ER i niższą ekspresję genów związanych z proliferacją niż w podtypie luminalnym B [25]. Raki luminalne B charakteryzują się wyższym stopniem złośliwości histologicznej i gorszym rokowaniem w porównaniu do podtypu A. W kilku badaniach wykazano, że receptoro-dodatnie guzy gorzej odpowiadają na chemiotera-

pię [27, 28]. Guzy o niskim współczynniku wznowy należą do podtypu luminalnego A, a o wysokim współczynniku wznowy do podtypu B. Wydaje się więc, że raki luminalne A mogą być skutecznie leczone hormonoterapią, natomiast luminalne B powinny być leczone chemioterapią w połączeniu z leczeniem hormonalnym. Obecne dane sugerują, że chore z guzami luminalnymi B gorzej odpowiadają na leczenie tamoksyfenem niż z luminalnym A [25]. Istnieje zatem możliwość, że te chore lepiej odpowiedzą na leczenie inhibitorem aromatazy. Wskazane są dalsze badania w celu uzyskania odpowiedzi na to zagadnienie. Ostatnio wykazano, że leczenie celowane może być skuteczne w tych typach raka [29].

PODTYP HER2

Raki piersi z nadekspresją HER2 oznaczaną metodą immunohistochemiczną lub za pomocą metody FISH nie powinny być przypisywane do grupy HER2 oceniane na podstawie analizy mikromacierzy. Większość jednak guzów klinicznie HER-dodatnich należy również do podtypu HER2. Podtyp HER2 nie wykazuje ekspresji receptorów hormonalnych, ale może wykazywać nadekspresję innych genów. Podtyp HER2 cechuje się wysokim odsetkiem mutacji P53 (w 40–80% przypadków). W tych guzach stwierdzono dwukrotne częściej zajęcie węzłów chłonnych pachowych oraz występowanie raka niskozróżnicowanego (G3) [25, 26]. Nie zaobserwowano związku z wiekiem, rasą i innymi czynnikami ryzyka [26]. Chore na ten podtyp raka charakteryzują się złym rokowaniem. Mimo złego rokowania odnotowano wrażliwość na leczenie antracyklinami oraz uzyskano całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR) w grupie chorych leczonych taksanami w leczeniu przedoperacyjnym – pCR=46% [27]. Istnieją możliwości leczenia trastuzumabem zarówno chorych z uogólnionym, jak i w leczeniu uzupełniającym w połączeniu z chemioterapią. Nie wszystkie jednak HER2 dodatnie raki odpowiadają na leczenie trastuzumabem. Sugeruje się, że utrata genu *PTEN* lub jego wyłączenie jest związana z opornością na trastuzumab [30]. Produkty tego genu mogą w przyszłości stać się celem opracowania nowoczesnych metod terapii.

RAK PIERSI PODSTAWNOPODOBNY (BASAL-LIKE)

Typ podstawnopodobny charakteryzuje się brakiem ekspresji receptorów ER, niską ekspresją HER2, wysoką ekspresją podstawnokomórko-

wych cytokeratyn [5, 6, 17] oraz ekspresją genów związanych z proliferacją [24]. Grupa z obecnością cytokeratyn posiada niską ekspresję *BRCA1*. Raki te występują częściej przed menopauzą u kobiet pochodzenia afroamerykańskiego, mają agresywny przebieg, częściej występują raki niskozróżnicowane (G3) i związane są ze złym rokowaniem. Nie jest jasne czy złe rokowanie wynika z agresywności guza, czy też z ograniczonych możliwości terapeutycznych. Biorąc pod uwagę potrójnie negatywny status receptorów (ER, PgR, HER2), rak ten nie jest wrażliwy na hormonoterapię i leczenie trastuzumabem, natomiast obserwuje się odpowiedź na chemioterapię opartą na antracyklinach i taksanach [26, 27]. Badania przedkliniczne sugerują, że w tym typie raka spotyka się zwiększoną aktywność receptora naskórkowego czynnika wzrostu, ale strategia terapeutyczna nie została potwierdzona w badaniach klinicznych.

PODSUMOWANIE

Głównym zadaniem nowych czynników prognostycznych i predykcyjnych jest podział chorych pod względem rokowania, co pozwoli na podejmowanie bardziej trafnych decyzji dotyczących postępowania i leczenia oraz uzyskanie najlepszego efektu klinicznego.

Szybki rozwój technik w dziedzinie genomiki i wprowadzenie ich do praktyki klinicznej pozwoli na poprawę postępowania w opiece nad chora z nowotworem piersi.

PIŚMIENNICTWO

1. *Krajowy Rejestr Nowotworów*. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. <http://85.128.14.124/krn>
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials, *Lancet* 2005; 365:1687–1717.
3. Harris JR., Lippman ME., Veronesi U., Willett W. *Breast Cancer* 1. *N Eng J Med* 1992; 327:319–328.
4. Harris JR., Lippman ME., Veronesi U., Willett W. *Breast Cancer* 1. *N Eng J Med* 1992; 327:390–398.
5. Fitzgibbons PL., Page DL., Weaver D., Thor AD., Allred DC., Clark GM et al. *Arch Pathol Lab Med*. 2000; 124(7): 966–78.
6. Carter CL., Allen C., Henson DE. *Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases*, *Cancer*. 1989; 63(1):181–7.
7. Hammond ME., Fitzgibbons PL., Compton CC., Grignon DJ., Page DL., Fielding LP et al. *College of American Pathologists Conference XXXV: solid tumor prognostic factors— which, how and so what? Summary document and recommendations for implementation*, *Cancer Committee*

and Conference Participants. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(7):958–965.

8. Lee AH., Ellis IO., Pinder SE., Barbera D., Elston CW. *Pathological assessment of sentinel lymph-node biopsies in patients with breast cancer*, *Virchows Arch*. 2000;436(2): 97–101.
9. Hedley DW., Clark GM., Cornelisse CJ., Killander D., Kute T., Merkel D., *Consensus review of the clinical utility of DNA cytometry in carcinoma of the breast. Report of the DNA Cytometry Consensus Conference*, *Cytometry*. 1993;14(5):482–5.
10. Paradiso A., Tommasi S., Mangia A., Lorusso V., Simone G., De Lena M., *Tumor – proliferative activity, progesterone receptor status, estrogen receptor level, and clinical outcome of estrogen receptor-positive advanced breast cancer*, *Cancer Res*. 1990;50 (10):2958–62.
11. Gasparini G., Barbareschi M., Doglioni C., Palma PD., Mauri FA., Boracchi P., et al. *Expression of bcl-2 protein predicts efficacy of adjuvant treatments in operable node-positive breast cancer*. *Clin Cancer Res*. 1995; (2): 189–98.
12. Krajewski S., Blomqvist C., Franssila K., Krajewska M., Wasenius VM., Niskanen E., et al., *Reduced expression of proapoptotic gene BAX is associated with poor response rates to combination chemotherapy and shorter survival in women with metastatic breast adenocarcinoma*. *Cancer Res*. 1995;55(19):4471–8.
13. Foekens JA., Rio MC., Sequin S., *Prediction of relapse and survival in breast cancer patients by protein status*, *Cancer Res*. 1999;50:3832–3836.
14. Goldhirsch A., Wood WC., Senn HJ., Glick JH., Gelber RD., *International consensus panel on the treatment of primary breast cancer*, *Eur J Cancer* 1995; 31A; 1754–1759.
15. Ravdin PM., Green S., Mehn K., et al., *Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen a result of prospective Southwest Oncology Group Study*. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1284–1291.
16. *Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials*, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 351(9114):1451–1467.
17. Slamon DJ., Clark GM., Wong SG., Levin WJ., Ullrich A., McGuire WL., *Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene*, *Science* 1987;235: 177–182.
18. Goldhirsch A., Coates AS., Gelber RD., Glick JH., Thürlimann B., Senn HJ. *St Gallen, Expert Panel Members. First-select the target: better choice of adjuvant treatments for breast cancer patients*, *Ann Oncol*. 2006 Dec;17(12):1772–6.
19. Slamon DJ., Leyland-Jones B., Shak S., Fuchs H., Paton V., Bajamonde A., et al. *Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2*. *N Engl J Med*. 2001; 344(11):783–92.
20. Baselga J., *Herceptin alone or in combination with chemotherapy in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: pivotal trials*, *Oncology* 2001;61:14-21.
21. Marty M., Cogne F., Maraninchi D., Snyder R., Mauriac L., Tubiana-Hulin M., et al. *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 study group, *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4265–74.
22. Romond EH., Perez EA., Bryant J., Suman VJ., Geyer CE Jr., Davidson NE., et al. *Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer*, *N Engl J Med* 2005;353(16):1673–84.
 23. Smith I., Procter M., Gelber RD., Guillaume S., Feyereislova A., Dowsett M., et al. *HERA study team. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial*, *Lancet*. 2007; 369(9555): 29–36.
 24. Sotiriou C., Neo SY., McShane LM., Korn EL., Long PM., Jazaeri A., et al. *Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population based study*, *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:10393–10398.
 25. Sorlie T., Pereg CM., Tibshirani R., Aas T., Geisler S., Johnsen H., et al. *Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications*, *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10869–10874.
 26. Carrey LA., Perou CM., Dressler LG., et al. *Race and the poor prognosis basal-like breast cancer (BBC) phenotype in the population-based Carolina Breast Cancer Study*. *J Clin Oncol* 2004 (suppl; abstr 9510).
 27. Rouzier R., Anderson K., Hess KR., et al. *Basal and luminal types of breast cancer defined by gene expression patterns respond differently to neoadjuvant chemotherapy*. San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio TX 2004 (abstr 1026).
 28. Carrey LA. Dees EC., Sawyer L., et al. *The triple negative paradox: Primary tumor chemosensitivity of the basal-like breast cancer (BBC) phenotype*. San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio TX 2004 (abstr 1023).
 29. Miller KD., Burstein HJ., Elias A., et al. *Phase II study of SU11248, a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor (TKI), in patients with previously treated metastatic breast cancer (MBC)*. *J Clin Oncol* 2005 (suppl; abstr 563).
 30. Nagata Y., Lan KH., Zhou X., Tan M., Esteva FJ., Sahin AA. et al. *PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients*, *Cancer Cell* 2004; 6: 117–127.

Bożenna Karczmarek-Borowska
Zakład Onkologii
Wydziału Medycznego
Uniwersytetu Rzeszowskiego
w Rzeszowie
bkb8@tlen.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 3 września 2009
Zaakceptowano do druku: 25 listopada 2009