

Zastosowanie nowych innowacyjnych leków w leczeniu raka piersi

***Paweł Kowalczyk¹, Dorota Dziuban², Katarzyna Hulka³, Robert Sot¹, Maciej Filocha¹**

¹Interdyscyplinarne Centrum Modelowania Matematycznego i Komputerowego Uniwersytetu Warszawskiego

Dyrektor Centrum: prof. dr hab. Marek Niezgódka

²Zakład Biologii Molekularnej, Instytut Biochemii i Biofizyki Polskiej Akademii Nauk w Warszawie

Dyrektor Instytutu: prof. dr hab. Piotr Zielenkiewicz

³Wydział Biologii Uniwersytetu Warszawskiego

Dziekan Wydziału: prof. dr hab. Joanna Pijanowska

THE APPLICATION OF NEW INNOVATIVE DRUGS IN BREAST CANCER

Summary

Treatment of breast cancer is a multistep process and requires assessment of the clinical staging of cancer. Depending on his selection is in the original investigation – operational, pre-operative treatment or palliative treatment. After any operation is evaluated pathological tumor stage, histological type of cancer and the occurrence of clinically important receptors – estrogen, progesterone (PgR), overexpression of the receptor for epidermal growth factor (HER2). The purpose of the original investigation and adjuvant therapy is complete remission (cure), or the total elimination of tumor foci. The effectiveness of treatment for breast cancer is increasing. Evidenced by the decline in mortality while increasing morbidity. We owe this new medication treatment strategies. Patients who reported at 0 degrees and I have more than 90% chance of durable remission (cure) in stage II 70% in the third about 40%. Not infrequently, manages to achieve long-term survival in patients with generalized malignancy. Using modern medicine acting on a specific cancer cells lead to targeted therapies. In the adjuvant used in the moment trastuzumab – a monoclonal antibody specifically binding to the receptor for epidermal growth factor (HER2), causing its inactivation. It is effective only in patients whose cancer cells show increased expression of HER2. It is given intravenously – either alone or in combination with chemotherapy. Lapatinib works more effectively. It is a drug with a relatively small molecule, and inactivating the receptor HER2. Another point handle targeted therapy may be vascular endothelial growth factor (VEGF). Bevacizumab is a drug blocking the activity of this factor. By this inhibits the formation of new blood vessels (angiogenesis) in tumors and attendant activation of a cascade of growth factors. Targeted therapies are very promising. They can be used concurrently with chemotherapy, hormone therapy and radiotherapy increasing their activity. Have few adverse reactions and side effects. Their only drawback is their terrific prices.

Key words: breast cancer, antitumor drugs, epidermal growth factor (HER2)

WSTĘP

Choroba nie wybiera. To powszechnie znane stwierdzenie idealnie pasuje do chorób nowotworowych. Wiek, płeć, wykształcenie czy status społeczny nie odgrywają dla nich żadnej roli. Rak dotyka zarówno ludzi „anonimowych”, jak i tych znanych nam z gazet ze świata show-biznesu, nauki, polityki.

Na świecie co roku odnotowuje się 15-17 milionów przypadków raka (1). W Polsce nowotwory złośliwe piersi są najczęstszą przyczyną zgonu wśród kobiet w wieku poniżej 55 roku życia. Średnio na nowotwór złośliwy piersi zapada jedna na 12 Polek. Co roku rejestruje się niemal 11-15 tys. nowych zachorowań i liczba ta stale rośnie (2).

Co ważne, a o czym mówi się niewiele, około 1% zdiagnozowanych chorych na raka piersi to mężczyźni (2).

Choć mają oni o wiele mniej tkanki sutków niż kobiety, może się w nich rozwinąć nowotwór. Niestety niska świadomość ryzyka zachorowania na raka piersi powoduje, że nowotwory u mężczyzn wykrywane są w zaawansowanym stanie choroby, co utrudnia leczenie.

OBJAWY RAKA PIERSI

Nowotwory nie pojawiają się spontanicznie. Są one chorobami, które rozwijają się długofalowo, do pewnego momentu wręcz niezauważalnie. Pierwszym symptomem raka piersi jest ból, obrzęk i tkliwość piersi. Kolejnym etapem (w różnej kolejności) jest spostrzeżenie przez chorego małego guzka w sutku. Najbardziej podejrzane są guzki występujące pojedynczo. Guzki mnogie

mają charakter torbielowy lub są przejawem innych procesów degeneracyjnych. Do innych objawów należą także: podejrzana zmiana wyglądu lub kształtu piersi w zaawansowanym stadium choroby dochodzące do deformacji piersi (ryc. 1 A, B), ciemniejsza wydzielina lub krwawienie z brodawki, pomarszczona skóra nad guzem, sterczenie lub wciągnięcie brodawki, wysypka na brodawce sutkowej albo wokół niej, zmiany w kształcie sutka (nieregularność lub wklęsłość), zaczerwienienie i stwardnienie skóry, poszerzenie żył skóry piersi. U mężczyzn rzadko występuje ból w okolicach piersiowych. Pierwszymi widocznymi objawami rozwoju nowotworu są zmiany wielkości, kształtu oraz koloru piersi. Poza tym mogą pojawić się również owrzodzenie sutków oraz ropna lub krwawa wydzielina (ryc. 1 A, B).

MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE

Rak to nie wyrok. W dzisiejszym świecie, dynamiczny rozwój zaawansowanych technologii pozwala na stworze-



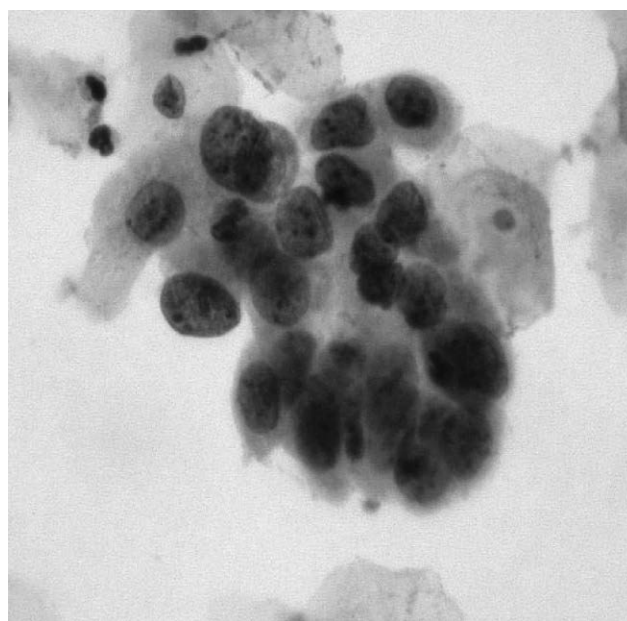
Ryc. 1. A. Rak piersi u kobiet, zaawansowane stadium choroby (źródło: <http://shirleymedical.com/>). B. Rak piersi u mężczyzn (źródło: <http://shirleymedical.com/>).

nie szczepionek i leków na raka, które powstają w wielu laboratoriach firm farmaceutycznych. Są one wynikiem nowego innowacyjnego podejścia do badań mających na celu odkrywanie nowych mechanizmów tworzenia się nowotworów i ich unieczynniania już na etapie dysplazji. Innowacyjne technologie obejmują m.in.:

- wytworzenie leków wpływających na przemiany metaboliczne komórek nowotworowych poprzez pozbawianie ich energii pochodzącej z glukozy;
- opracowanie leków pierwszego wyboru (podawane są one pacjentom w pierwszej kolejności, przed zastosowaniem jakichkolwiek innych metod leczenia). Leki te mają za zadanie zidentyfikować określone komórki nowotworowe i zniszczyć je, a następnie pobudzić do działania układ odpornościowy pacjenta, aby sam pokonał pozostałe komórki nowotworowe już w fazie dysplazji (ryc. 2);
- nowe terapie badawcze wykorzystujące dziedziny nauki, takie jak: nanotechnologię, która ułatwia przyswajanie leku przez pacjenta, co pozwala na pokonanie ograniczeń związanych z istniejącymi tradycyjnymi metodami leczenia.

POTENCJALNI „POMOCNICY”

Zaangażowanie potentatów farmaceutycznych, takich jak GlaxoSmithKline czy Roche oraz prowadzone przez nie prace badawcze przyniosły już znaczący postęp w walce z rakiem. Doprowadziło to do znacznego ograniczenia liczby zgonów spowodowanych przez choroby nowotworowe w ostatnich latach. Statystyki medyczne pokazują, że od 1993 do 2010 roku liczba śmiertelnych przypadków wśród chorych na nowotwory spadła około 30%. Średnio co roku umieralność na raka zmniejsza



Ryc. 2. Dysplazja, czyli zmiana przedrakowa, to stadium między rozrostem a nowotworem, zmiany zachodzą w obrębie tkanek.

się o 2,3%. Pomimo to nowotwory, w tym rak piersi, pozostają nadal jedną z najczęstszych przyczyn zgonów kobiet w Europie.

W br. Komisja Europejska wydała warunkowe pozwolenie we wszystkich 27 państwach członkowskich Unii Europejskiej na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Tyverb® (lapatynib), produkowanego przez firmę GlaxoSmithKline – jedną z najważniejszych firm branży farmaceutycznej i opieki zdrowotnej na świecie, prowadzącej badania mające na celu poprawę jakości życia ludzkiego, pozwalając ludziom robić więcej, czuć się lepiej i żyć dłużej. Firma GSK tworzy innowacyjne leki w leczeniu nowotworów, które odmieniają życie pacjentów. Prowadzone przez nią prace badawcze na całym świecie obejmują współpracę z ponad 160 ośrodkami badania nowotworów. Firma GSK walczy z chorobą nowotworową przy pomocy nowoczesnych metod leczenia nowotworów, zapobiegania im, leczenia wspomagającego, chemioterapii oraz leczenia celowanego. Od dawna znana jest jego hormonowrażliwość i możliwość ingerencji w gospodarkę hormonalną pacjentek zmieniającej przebieg choroby. Ocena ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych stanowi nieodłączny element standardowego badania histopatologicznego wchodzącego w skład postępowania diagnostycznego w przypadku raka piersi (3).

LAPATYNIB

Lek lapatynib cechuje się nowatorskim mechanizmem działania, który różni się od działania dostępnych już na rynku terapii celowanych, stosowanych w leczeniu pacjentek z zaawansowanym progresywnym (po wcześniejszej terapii z użyciem antracyklin i taksonów) lub przerzutowym rakiem piersi (po terapii trastuzumabem), u których występuje nadekspresja ErbB2 (HER2). Jest to pierwszy doustny, podwójnie celowany lek drobnocząsteczkowy, który w kombinacji z kapecytabiną przedostaje się do wnętrza komórki nowotworowej i hamuje dwa białka receptorowe – komponenty receptorów ErbB1 i ErbB2 o aktywności kinazy tyrozynowej. Sygnały wysyłane przez te receptory są odpowiedzialne za wzrost i proliferację guza oraz procesy naprawcze w komórkach ludzkich. Sama kapecytabina jest lekiem skutecznym, mało toksycznym i wygodnym w użyciu. Kapecytabina (nazwa handlowa Xeloda) w komórkach organizmu przekształca się w 5-FU (popularny cytostatyk). Ostatni etap przemiany w 5-FU (5-fluorouracil) odbywa się przy współudziale enzymu, który w wysokim stężeniu występuje w komórkach nowotworowych. I to właśnie tłumaczy wybiórczą aktywację substancji czynnej w komórkach guza i niewielką ekspozycję zdrowych tkanek na toksyczne działanie 5-FU.

Dodatkową zaletą tego leku jest to, iż podawany jest w postaci tabletek i nie wymaga stosowania dożylnego, jak i zabiegu chirurgicznego usuwania piersi, bowiem dokładne badanie histopatologiczne wyciętego guza wraz z tkankami otaczającymi pozwala na wykrycie ewentualnych innych ognisk nowotworu, jeśli guzy nowotworowe są wielkości do 2-3 cm (w zależności od

wielkości piersi), jednoogniskowe. W przypadku braku wyczuwalnych, powiększonych węzłów chłonnych w dole pachowym wykonuje się ocenę stanu tych węzłów (tzn. czy są w nich przerzuty) (ryc. 3), metodą biopsji węzła wartowniczego (węzeł wartowniczy – *sentinel node*). Gdy nie ma przerzutów w tym węźle, nie wycina się pozostałych węzłów chłonnych i nie naraża się w ten sposób pacjenci na powikłania obrzękowe. Jest to też lepsza sytuacja wyjściowa dla napromieniania piersi (radioterapia), która musi być zastosowana jako leczenie uzupełniające zabieg oszczędzający pierś. Jeśli przerzuty są obecne w tkankach dalszych od guza, może zaistnieć potrzeba amputacji całej piersi. W tym przypadku w wielu ośrodkach onkologicznych preferowane jest natychmiastowe (w ramach tego samego zabiegu) odtworzenie piersi z użyciem tkanek własnych (przeszczep alogeniczny) lub protez (implanty). Decyzja o zakresie zabiegu powinna być podejmowana przez zespół: chirurg – onkolog – patolog. Zabieg operacyjny jest częścią procesu leczniczego i zawsze, wykonując go, należy myśleć o dalszym leczeniu choroby (np. odtworzenie piersi z użyciem protezy może przeszkadzać lub uniemożliwiać napromienianie niezbędne w dalszym leczeniu) (ryc. 3).

Stosując lapatynib zmniejszono o ponad połowę amputację piersi wraz z węzłami chłonnymi pachy jako ostateczną chirurgiczną formę leczenia, której podstawowym zabiegiem jest oszczędzenie gruczołu piersiowego (BCT – *Breast Conserving Treatment*).

RECEPTORY ERBB2 HER2 – „NISZCZYCIELE” RAKA

Największym zainteresowaniem wśród badaczy cieszy się grupa receptorów ErbB2 HER2, ponieważ uważa się, że w przypadku tej grupy rokowania w chorobie nowotworowej są najgorsze. Receptory ER-a i ER-b ulegają odmiennej ekspresji w różnych tkankach:

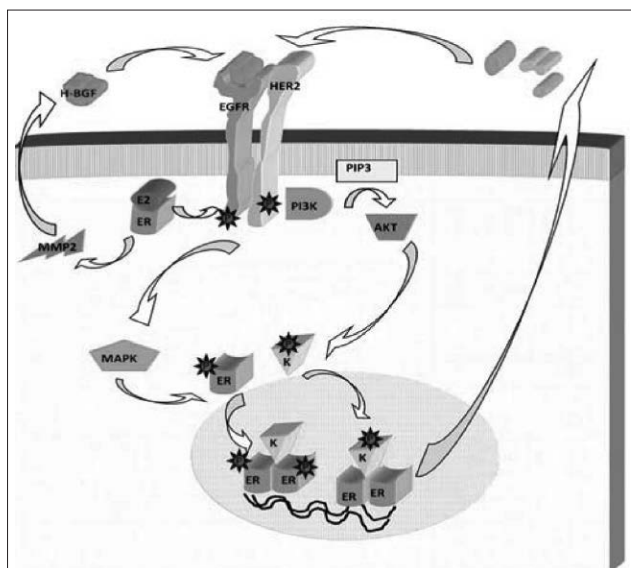


Ryc. 3. Przerzuty zewnętrzne raka piersi (źródło: <http://news.softpedia.com/>).

- oba receptory obecne są w gruczole piersiowym, ośrodkowym układzie nerwowym, układzie krążenia, układzie immunologicznym, narządzie rodym, kościach (w narządach tych receptory prawdopodobnie działają przeciwstawnie do siebie: ER-a promuje proliferację, natomiast ER-b aktywuje apoptozę i różnicowanie komórek). ER-a ulega ekspresji w wątrobie;
- ER-b obecny jest w przewodzie pokarmowym, gruczole krokowym, płucach, komórkach ziarnistych jajnika; receptory ER-b spełniają w tych komórkach ważne funkcje biologiczne: uczestniczą w różnicowaniu i organizacji macierzy zewnątrzkomórkowej oraz jej komunikacji z komórkami nabłonkowymi.

W komórkach nowotworowych może dojść do zwiększenia ilości genu kodującego receptor. Uważa się, że ok. 30% z rozpoznanych raków piersi ma zbyt wiele kopii tego genu, co powoduje nadekspresję receptora ErbB2 (HER2) – jako produktu tego genu na powierzchni komórek raka. Wtedy mamy do czynienia z tzw. „nadekspresją ErbB2 HER2”. Może to doprowadzić do szybszego wzrostu raka i agresywnego przebiegu choroby. Jak dowodzą badania naukowe, nowotwory z nadekspresją receptora ErbB2 (HER2) są bardziej „oporne” na chemioterapię. Oznaczenie i znajomość receptora ErbB2 (HER2) jest bardzo ważnym sygnałem dla onkologów, co do wyboru optymalnej terapii. W chwili obecnej wykazano, iż ekspresję receptorów estrogenowych (ER) wykazuje 80% raków piersi – dotyczy to ok. 70% pacjentek przed menopauzą i 85% pacjentek po menopauzie. Z tego ponad 60% guzów wykazuje koekspresję receptorów progesteronowych (PR). W ok. 15% guzów z ekspresją ER występuje także nadekspresja HER2 (5). Poza tym 55% guzów HER2-dodatnich wykazuje ekspresję ER (ryc. 4).

Kolejnymi innowacyjnymi lekami stosowanymi w leczeniu nowotworów piersi są:



Ryc. 4. Schemat współdziałania receptorów ER i HER (5).

Trastuzumab (nazwa handlowa: Herceptin) – jest on rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, łączącym się wybiórczo z receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (*Human Growth Factor Receptor* – HER2). Preparat jest stosowany do leczenia przypadków raka piersi z przerzutami, w których stwierdzono nadekspresję HER2. W kombinacji z innymi chemoterapeutykami istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu choroby i stopień odpowiedzi na leczenie (6). Trastuzumab ma zdolność do specyficznego wiązania się z domeną IV pozakomórkowej części białka HER2. Blokując receptor, hamuje nadmierną proliferację komórek, które wykazują jego nadekspresję. Wyniki badań sugerują, że odbywa się to przez zatrzymanie cyklu w fazie G1; osłabiony zostaje również proces angiogenezy. Trastuzumab okazał się silnym mediatorem cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC), co oznacza, że komórki będące jego celem są sprawnie usuwane przez leukocyty (6). Kontrowersje wzbudzają jednak duże koszty takiej terapii (dochodzące do 100,000 USD rocznie). Jednakże np. Australia zdołała wynegocjować niższą cenę specyfiku (50,000 USD/rzut). Dofinansowanie terapii bywało wymuszane (na terenie UK, USA czy Nowej Zelandii) przez organizacje zrzeszające chorych na raka, które żądały dopłat do leczenia (7-10). Producent, amerykańska firma Genentech (Roche), uchyla się przed prośbami o uzasadnienie wysokiej ceny specyfiku. W samym tylko czwartym kwartale 2007 trastuzumab przyniósł 327 milionów USD dochodu.

Amplifikacja HER2 występuje w 20-30% przypadków pierwotnych nowotworów piersi (10). Pacjenci, u których to zjawisko występuje, mają krótszy czas przeżycia całkowitego w porównaniu do pacjentów z nowotworami bez nadekspresji. Dotychczasowe rokowania dla tej grupy pacjentek były nieprzychylnie, ponieważ nadaktywność HER2 korelowała z opornością na niektóre popularne schematy chemioterapii i hormonoterapii (11). Trastuzumab pomógł zmniejszyć tę niekorzystną różnicę (12). Kuracja przeciwciałami monoklonalnymi musi być zasadna z terapeutycznego i ekonomicznego punktu widzenia. Aby przewidzieć odpowiedź guza na leczenie, należy określić stopień ekspresji białka receptora. Nawet wówczas do 70% osób skierowanych do leczenia może bardzo szybko uodpornić się na działanie trastuzumabu; sprzyjają temu mutacje genów dalszych elementów szlaku przewodzenia sygnału. Trastuzumab może być również szansą dla pacjentów z innymi rodzajami nowotworów, w których występuje analogiczna nadekspresja receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu. Przykładowo, HER2 jest wytwarzany w nadmiarze u 22% chorych na raka żołądka. Trastuzumab okazał się pierwszym lekiem biologicznym, który zdołał przedłużyć okres przeżycia u tych osób o 3 miesiące (RR równe 26%). Bierze się go więc pod uwagę w planowaniu chemoterapii dla osób HER2-dodatnich, będących w zaawansowanym stadium choroby. Pewne sukcesy zostały też odniesione w walce z rakiem błony śluzowej macicy (*uterine serous carcinoma*, USC). W trakcie prób

klinicznych znajduje się kolejne przeciwciało skierowane przeciwko receptorom HER2 i HER3.

Pertuzumab ma działać przez zapobieganie dimeryzacji wspomnianych cząsteczek, co również przerywa szlak sygnalizacyjny (37). Preparat jest obecnie (w Polsce) wskazany w leczeniu raka piersi z przerzutami, przy stwierdzonej nadekspresji receptora HER2. W monoterapii używa się go do leczenia tych pacjentów, którzy otrzymywali dotychczas co najmniej dwa schematy chemioterapii (zawierające m.in. antracyklinę i taksyny). U pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których nie powiodła się hormonoterapia, może zostać przypisany, o ile nie było wcześniej przeciwwskazań do tego typu leczenia.

Druga grupa zaleceń dotyczy wczesnego stadium raka piersi (EBC – ang. *Early Breast Cancer*). Preparat jest wskazany do leczenia chorych z HER-dodatnim rakiem piersi po operacji, chemioterapii (neoadiuwantowej lub adiuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest włączona). Preparat powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów, u których stwierdzono, za pomocą odpowiednio walidowanych testów, w komórkach guza albo nadekspresję receptora HER2, albo amplifikację odpowiedniego genu (13, 14).

Bewacizumab (produkowany przez koncern Roche lek sprzedawany pod nazwą Avastin) jest przeciwciałem monoklonalnym hamującym wzrost nowych naczyń krwionośnych. Dzięki temu opóźnia wzrost guzów nowotworowych (15). Według ekspertów, decyzja amerykańskich i europejskich specjalistów spowoduje straty w sprzedaży Roche szacowane nawet na miliard dolarów. Miesięczna terapia tym preparatem w USA kosztuje 8 tys. dolarów. Wysoka cena leku nieznacznie przedłużającego życie pacjentów była wielokrotnie przedmiotem krytyki w Stanach Zjednoczonych. W Polsce miesięczna terapia Avastinem kosztuje ok. 10 tys. zł „Dopóki to postępowanie się nie zakończy Avastin pozostaje lekiem dopuszczonym przez FDA w terapii skojarzonej z paklitaksellem w przypadkach HER2-ujemnego raka zaawansowanego raka piersi” – brzmi oficjalne stanowisko koncernu. Taka procedura może trwać od trzech miesięcy do nawet pół roku.

Paklitaksel (paclitaxel, ATC: L 01 CD 01) – jest organicznym związkiem chemicznym z grupy alkaloidów terpenowych typu taksanów o działaniu cytostatycznym. Po raz pierwszy został wyizolowany z kory cisa zachodniego (*Taxus brevifolia*). Należy do leków fazowo-specyficznych (faza G2 i faza M). Jego działanie antymitotyczne polega na zahamowaniu depolimeryzacji mikrotubul, co uniemożliwia prawidłowe rozdzielanie chromatyd siostrzanych i wędrówkę chromosomów siostrzanych podczas podziału komórki (16). Konsekwencją zaburzeń mitozy jest śmierć komórki. Początkowo lek uzyskiwano z kory cisa zachodniego. Leczenie jednego pacjenta wymagało wycięcia przynajmniej sześciu 100-letnich drzew. Ze względu na rzadkie występowanie tego gatunku i jego wyjątkowo powolny wzrost, konieczne było opracowanie technologii wytwarzania syntetycznego

paklitakselu na skalę przemysłową. Zaproponowano kilka metod syntezy i semisyntezy tego związku (3). Metodami inżynierii genetycznej opracowano szczepy bakterii oraz grzybów wytwarzające substancje o podobnej strukturze (16). Paklitaksel podaje się wyłącznie dożylnie w postaci 3-godzinnej lub 24-godzinnej wlewu kroplowego. Dawkowanie w przypadku nowotworu jądra najczęściej wynosi 100-120 mg/m².

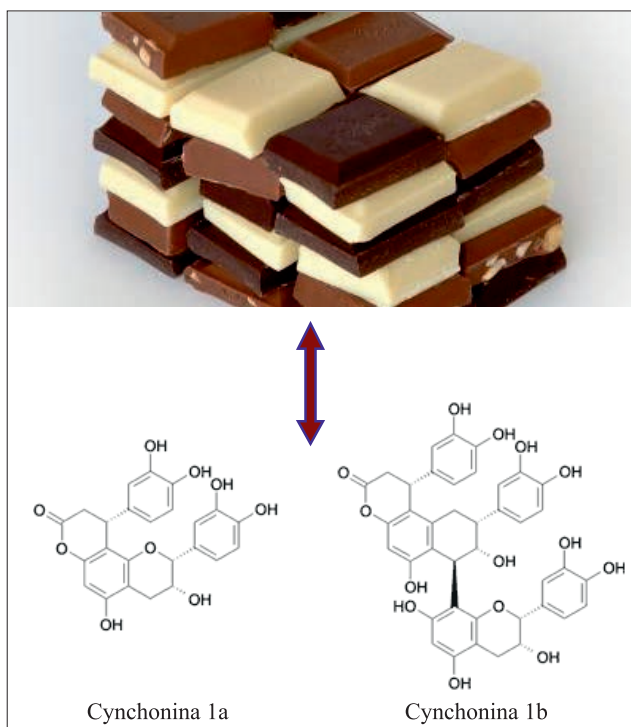
Ogromne znaczenie w diagnozowaniu chorób nowotworowych mają badania profilaktyczne DNA w polskich centrach onkologicznych, w tym Warszawy, Gliwic. Szczegółowe informacje o programie można uzyskać w oddziałach wojewódzkich Narodowego Funduszu Zdrowia oraz w Wojewódzkich Ośrodkach Koordynujących „Populacyjny program wczesnego wykrywania raka piersi” (źródło: www.nfz.gov.pl).

CZEKOLADA

Badania naukowców z USA wykazały, że składnik czekolady może mieć znaczenie w leczeniu raka piersi, nie oznacza to, że jedząc czekoladę, możemy wyleczyć istniejący nowotwór, ale w znaczny sposób zredukować ryzyko rozwoju raka. Składnik kakao i czekolady hamuje bowiem powielanie się komórek raka piersi w laboratorium. Odkrycie to może w przyszłości zaowocować nowymi sposobami leczenia raka piersi, pozbawionymi toksyczności aktualnie stosowanych metod i być podstawą do innowacyjnych leków. Czekolada jest robiona z ziaren kakaowych i jak wiele innych pokarmów pochodzenia roślinnego zawiera liczne związki o działaniu przeciwutleniającym – tzw. flawonoidów roślinnych, z których główną grupę stanowią procyanidyny, a najsilniejsze działanie ma tzw. Pentametram (cynchonina forma 1a i 1b). Związki te neutralizują wolne rodniki – nietrwałe cząsteczki podejrzewane o udział w rozwoju nowotworów złośliwych, choroby serca i w procesach starzenia oraz obniżają aktywność białek, które decydują o wzroście komórek zmienionych nowotworowo (17, 18) (ryc. 5).

ASPIRYNA

Kolejnym „innowacyjnym” lekiem jest aspiryna produkowana przez wiele firm farmaceutycznych, w tym przez firmę Bayer. Aspiryna, czyli kwas acetylosalicylowy (nazwy handlowe i potoczne: aspiryna, polopiryna) ma właściwości antynowotworowe, przeciwbólowe, przeciwgorączkowe oraz przeciwzapalne. Jest składnikiem wielu leków złożonych, ponieważ działa na cząsteczkę sygnałową o nazwie NFkappaB, która jest zaangażowana między innymi w powstawanie nowych naczyń krwionośnych. Przy długotrwałym stosowaniu wykazuje działanie przeciwzakrzepowe. Lek hamuje powstawanie naczyń krwionośnych odżywiających rozwijającego się guza. Proces ten nazywany angiogenezą. Zauważono również, że wpływ ma także zastosowana dawka leku. Nazwa „aspiryna” (spolszczenie niemieckiego Aspirin) powstała jako połączenie elementów: a – od acetylosalicylowy (kwas), spir – od dawnej nazwy rośliny (*Spirea ulmaria*, współcześnie *Filipendula ulmaria* – wiazówka



Ryc. 5. Wzory strukturalne procyanidów forma 1a i 1b obecnych w różnych gatunkach czekolady.

błotna), z której początkowo uzyskiwano lek przeciwbólowy; in – dawniej stosowana końcówka nazw leków przeciwbólowych (19-21).

PODSUMOWANIE

Rokowania w nowotworach piersi mogą być bardzo pozytywne. W zależności m.in. od stanu zaawansowania guza, jego inwazyjności oraz czasu wykrycia guzka choroba może być całkowicie wyleczalna. Guz wcześniej wykryty ma zazwyczaj małe rozmiary, a im mniejszy, tym mniejsze prawdopodobieństwo istnienia przerzutów. Odpowiednio prowadzona profilaktyka, w tym stosowanie innowacyjnych leków oraz regularne badania w jednym z krajowych ośrodków (Przykładowe ośrodki, w których leczony jest rak piersi: Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii w Warszawie, Ośrodek Diagnostyki i Leczenia Chorób Piersi Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego we Wrocławiu, Szpital Specjalistyczny Podkarpackiego Ośrodka Onkologicznego im. ks. Bronisława Markiewicza w Brzozowie

oraz wszystkie inne szpitale specjalistyczne w głównych miastach kraju), pozwala na wczesne wykrycie guza i wdrożenie odpowiedniego leczenia, często pozwalając zachować pierś i żyć normalnie. □

Piśmiennictwo

1. Statistical Yearbook of the Republic of Poland 2010.
2. Pharmindex – internetowy spis leków (pol.). UMB Medica Polska 2010.
3. Bange J, Zwick E, Ullrich A: Molecular targets for breast cancer therapy and prevention. *Nature Medicine* 2001; 7 (5), 548-552.
4. Kroep JR, Linn SC, Boven E et al.: Lapatinib: clinical benefit in patients with HER2-positive advanced breast cancer. *Neth J Med* 2010; 68 (9), 371-6.
5. Dębska S, Podemski P: Współczesna Onkologia. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2010; 14, 347-354.
6. Albanell J, Codony J, Rovira A et al.: Mechanism of action of anti-HER2 monoclonal antibodies: scientific update on trastuzumab and 2C4. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2003; 532, 253-268.
7. Wolff AC, Hammond ME: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 1 (25), 118-45.
8. Papouchado BG, Myles J: Silver *in situ* hybridization (SISH) for determination of HER2 gene status in breast carcinoma: comparison with FISH and assessment of interobserver reproducibility. *Am J Surg Pathol* 2010; 6 (34), 767-76.
9. García-Caballero T, Grabau D: Determination of HER2 amplification in primary breast cancer using dual-colour chromogenic *in situ* hybridization is comparable to fluorescence *in situ* hybridization: a European multicentre study involving 168 specimens. *Histopathology* 2010; 4 (56), 472-80.
10. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al.: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2005; 353 (16), 1673-1684.
11. Hudis CA: Trastuzumab – mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007; 357 (1), 39-51.
12. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al.: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2005; 353 (16), 1659-1672.
13. Meza-Junco J, Au HJ: Trastuzumab for gastric cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2009; 12 (9), 1543-51.
14. Littlejohns P: Trastuzumab for early breast cancer: evolution or revolution? *Lancet Oncology* 2006; 7 (1), 22-3.
15. de Bono, Johann S, Bellmunt J et al.: Open-Label Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Doses of Pertuzumab in Castrate Chemotherapy-Naive Patients With Hormone-Refractory Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25 (3): 257-262.
16. Di Costanzo F, Mazzoni F, Micol M et al.: Bevacizumab in non-small cell lung cancer. *Drugs* 2008; 68 (6), 737-46.
17. Jinwoong K, Young MCh, Ki-Pung Y: Supercritical fluid extraction of alkaloids. [In:] Pelletier S William (red.): *Alkaloids: chemical and biological perspectives*. Vol. 15 S. 2011.
18. Gu L, Kelm M, Prior RL: Concentration of proanthocyanidins in common foods and estimation of normal consumption. *J Nutr* 2004; 134, 3.
19. Foo LY, Lu Y: Isolation and identification of procyanidins in apple pomace. *Food Chem* 1999; 64, 511-518.
20. Andrew T, Chan MD, JoAnn MPH: Long-term Aspirin Use and Mortality in Women. *Arch Intern Med* 2007; 167 (6) 562-572.
21. Charles L, Campbell MD: Aspirin Dose for the Prevention of Cardiovascular Disease. *JAMA* 2007; 297 (18), 2018-2024.
22. Schlager N, Weisblatt J, Newton DE: *Chemical Compounds*. Thomson Gale 2006; 31-35.

nadesłano: 10.01.2012
zaakceptowano do druku: 06.02.2012

Adres do korespondencji:
*Paweł Kowalczyk
Interdyscyplinarne Centrum Modelowania Matematycznego
i Komputerowego UW
ul. Pawińskiego 5a, 02-106 Warszawa
tel.: +48 728 864 717
e-mail: pawelk@ibb.waw.pl