



Medycyna personalizowana z perspektywy onkologa

Piotr J. Wysocki^{1,2}, Paweł Handschuh³, Andrzej Mackiewicz¹

¹ Zakład Immunologii Nowotworów Katedry Biotechnologii Medycznej,
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań
Zakład Diagnostyki i Immunologii Nowotworów,
Wielkopolskie Centrum Onkologii, BioContract Sp z o.o. Poznań

² Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań

³ Roche Polska, Warszawa

Personalized medicine from the perspective of oncologist

Summary

Personalized medicine is becoming very important in oncology. New achievements in genomics, molecular biology, toxicology or immunology lead to optimization and personalization of systemic therapy in cancer patients. Breast cancer is an excellent example for which personalized medicine is a real breakthrough in oncology. Targeted molecular therapies have significantly increased cancer patients' benefits and reduced adverse effects of the treatment. A large number of new promising anti-cancer agents and genomic tests are currently being tested in clinical trials. Results of the early clinical trials (Phase I and II) are very promising and provide a real hope for the fast progress of personalized oncology development.

Key words:

personalized medicine, personalized oncology, biomarkers, breast cancer.

1. Wstęp

Medycynę personalizowaną (PM) (ang. *Personalized Medicine*, *Personalized Healthcare*) w odróżnieniu od medycyny „prób i błędów”, można zdefiniować krótko – „leczenie odpowiednim lekiem odpowiedniej osoby”. Dzisiaj ten termin w większości odnosi się do wykorzystania profilu molekularnego poszczególnych chorych w praktyce medycznej. Inni próbują zawężyć go jednak

Adres do korespondencji

Andrzej Mackiewicz,
Zakład Immunologii
Nowotworów,
Katedra Biotechnologii
Medycznej,
Uniwersytet Medyczny
im. K. Marcinkowskiego,
Poznań,
Zakład Diagnostyki
i Immunologii
Nowotworów,
Wielkopolskie Centrum
Onkologii,
BioContract Sp z o.o.,
ul. Garbary 15,
61-866 Poznań.

tylko do tzw. **terapii celowanych** lub indywidualnie dobieranego dawkowania leku. Jest to niewątpliwe uproszczenie i PM powinna być rozpatrywana w szerokiej perspektywie zapobiegania, rozpoznawania, leczenia i monitorowania chorób w celu zapewnienia optymalnych decyzji terapeutycznych u indywidualnych chorych (1).

Ostatnio gwałtowny rozwój PM związany jest z 1) oczekiwaniem większej skuteczności terapii, 2) wysokim kosztem wprowadzania leków na rynek, 3) odkryciami nowych biomarkerów, czy 4) szybkim rozwojem technologii genomicznych. Badania genomu człowieka pomogły zidentyfikować szereg molekularnych markerów predyspozycji do zachorowania, rozwinąć szereg badań przesiewowych oraz prognostycznych, jak również ułatwiły przewidywanie i monitorowanie reakcji na leki. Wprowadzanie PM w życie (na rynek ochrony zdrowia) spotyka się jednak ze starciem różnych interesów dużych firm farmaceutycznych. Niektóre, takie jak Roche (Basel, Szwajcaria), ostatnio Amgen (Thousand Oaks, USA) czy Genzyme (Boston, USA) inwestując w PM przyjęły, że strategia ta jest przyszłością medycyny i będzie stanowić podstawę rozwoju firmy w kolejnych latach. Wiele innych uważa jednak, nie zważając na skuteczność terapii, że ograniczanie liczby chorych leczonych dopuszczonym już do obrotu specyfiką, znacznie obniży dochody ich firmy. W związku z tym wiele koncernów farmaceutycznych nie wykazywało dotychczas chęci inwestowania w PM, obawiając się, niesłusznie, że stratyfikacja chorych spowoduje ograniczenia stosowania ich leków. Jednak obecne procedury rejestracyjne i refundacyjne wymagają, tam, gdzie jest to możliwe, przedstawienia wyników badań uwzględniających rolę biomarkerów jako czynników predykcyjnych przy wyborze docelowej grupy chorych, którzy najkorzystniej odpowiadają na dane leczenie. Przykładem może być sytuacja, w której EMA odmówiła dopuszczenia do obrotu w Europie przeciwciała monoklonalnego stosowanego w leczeniu raka jelita grubego (panitumumab). Producent natychmiast przedstawił wyniki badań z uwzględnieniem biomarkera i uzyskał warunkowe dopuszczenie do obrotu w monoterapii u chorych, którzy nie odpowiedzieli na standardową chemioterapię, a zmiany przerzutowe wykazywały ekspresję EGFR oraz dziki gen *K-RAS* (2).

2. PM w onkologii

Tylko 20-75% chorych na nowotwory odpowiada na standardowe leczenie. W przypadku niektórych nowotworów, np. czerniaka ten odsetek jest jeszcze niższy i zamyka się w przedziale od 4-12%. Jednocześnie, np. w USA, ponad 100 000 chorych umiera z powodu reakcji niepożądanych (toksyczności) związanych z terapią. W związku z tym istotnie wzrasta zapotrzebowanie na bardziej efektywne i bezpieczne leki przeciwnowotworowe. Jedną ze strategii staje się zatem rozwój PM.

Nowotwory są bardzo trudnym celem terapeutycznym. Związane to jest z 1) różnorodnością rasową i osobniczą człowieka, 2) heterogennością guzów, zarówno nowotworów pierwotnych jak i zmian przerzutowych, 3) różnorodnością warunków

środowiskowych, które mogą wpływać na rozwój i postęp choroby nowotworowej. Zdecydowanej większości leków, którymi dysponuje współczesna onkologia kliniczna nie można określić mianem celowanych/personalizowanych.

3. PM w onkologii na przykładzie raka piersi

Idea PM, szczególnie w onkologii, nie jest nowa. Już od wielu lat wiadomo, że pewne cechy komórek nowotworowych determinują ich wrażliwość na określone terapie. Era genomiki stworzyła nowe możliwości wykrywania czynników predykcyjnych, ale i stanowi nowe wyzwanie dla onkologów (3). Można przytoczyć wiele przykładów zastosowania medycyny personalizowanej w onkologii. Jednym z najstarszych przykładów terapii personalizowanej może być wykorzystanie selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (SERM) w terapii raka piersi.

Pod koniec XIX w. Beatson zauważył, że owariektomia, czyli operacyjne usunięcie jajników u wielu miesiączkujących kobiet chorych na zaawansowanego raka piersi spowalniało postęp procesu nowotworowego (4). W następnych dekadach, wraz z pogłębianiem wiedzy z zakresu endokrynologii zidentyfikowano estrogen, któremu przypisywano bezpośrednią rolę w stymulowaniu wzrostu komórek raka piersi. W latach pięćdziesiątych XX w. oceniano skuteczność różnych syntetycznych hormonów steroidowych i tzw. antyestrogenów w leczeniu tego nowotworu, jednak dopiero w 1963 r. opracowano tamoksyfen – selektywny modulator receptora estrogenowego (5). W 1969 r. rozpoczęto pierwsze badania kliniczne oceniające skuteczność tego leku u chorych na zaawansowanego raka piersi. Przez następne lata wykazano wysoką skuteczność i bardzo dobry profil toksyczności tamoksyfenu. W 1977 r. rozpoczęto badania kliniczne oceniające skuteczność tego specyfiku w leczeniu uzupełniającym, po operacyjnym usunięciu wczesnego raka piersi. W tych badaniach wykazano, że tamoksyfen istotnie wydłużał czas przeżycia całkowitego i przeżycia do progresji u chorych na raka piersi niezależnie od wieku, statusu menopauzalnego, czy liczby zajętych węzłów chłonnych (5). Wiadomo było jednak, że pewien odsetek chorych nie odnosił istotnych korzyści z zastosowania tamoksyfenu, jednak przez wiele lat nie dysponowano czynnikami predykcyjnymi, które pozwoliłyby na wyselekcjonowanie chorych odpowiadających na leczenie SERM. Po zidentyfikowaniu w latach osiemdziesiątych XX w. receptora estrogenowego alfa (ER- α) i progesteronowego (PgR) w badaniach klinicznych oceniających uzupełniającą hormonoterapię pacjentki stratyfikowano pod kątem ekspresji tych receptorów steroidowych. Na podstawie metaanalizy opublikowanej przez Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) w 1998 r. (6) oceniającej skuteczność tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym raka piersi u ponad 36 tys. chorych jednoznacznie wykazano, że istotna redukcja ryzyka nawrotu i zgonu obserwowana była tylko w przypadku chorych wykazujących ekspresję receptorów steroidowych w komórkach raka. Tamoksyfen stał się jednym z najważniejszych (przełomowych) leków w historii leczenia raka piersi (7). Aktualnie ocena ekspresji recepto-

rów ER- α i PgR jest standardowym postępowaniem w ocenie histopatologicznej raka piersi, jednak nadal pewien odsetek chorych pomimo ekspresji tych receptorów steroidowych nie odnosi korzyści z leczenia tamoksyfenem.

W ramach poszukiwania biomarkerów, które potwierdzałyby skuteczność terapii hormonalnej opartej na tamoksyfenie zauważono, że chore skarżące się na „uderzenia gorąca” w trakcie stosowania tego leku miały zdecydowanie zredukowane ryzyko nawrotu choroby nowotworowej. Stwierdzono, że uderzenia gorąca świadczą o efektywnym zahamowaniu wpływu estrogenu na komórki organizmu w wyniku działania aktywnego metabolitu tamoksyfenu – endoksyfenu. Endoksyfen powstaje z tamoksyfenu na drodze przemian enzymatycznych zachodzących pod wpływem cytochromu P450 2D6 (CYP2D6) (8). W badaniach genomicznych wykazano, że polimorfizm *CYP2D6* powodował zahamowanie konwersji tamoksyfenu do endoksyfenu, a tym samym znosił przeciwnowotworowy efekt hormonoterapii selektywnym modulatorem receptora estrogenowego (9). Z tego powodu u chorych z polimorfizmem genu *CYP2D6* hormonoterapią z wyboru stały się inhibitory aromatazy (anastrozol, letrozol), charakteryzujące się zupełnie innym mechanizmem działania niż tamoksyfen.

Medycyna personalizowana w leczeniu raka piersi to nie tylko hormonoterapia, stosowana w różnych formach od kilkudziesięciu lat. Tym pojęciem określa się przede wszystkim nowoczesne, molekularnie ukierunkowane terapie, które od ponad dziesięciu lat stają się coraz ważniejszym elementem skojarzonych strategii terapeutycznych. Za przełom, na miarę wdrożenia hormonoterapii opartej na tamoksyfenie, uważa się wprowadzenie do leczenia raka piersi trastuzumabu. Trastuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, które łączy się z receptorem HER-2 (należącym do rodziny receptorów naskórkowego czynnika wzrostu HER1-4, ErbB1-4). Nadekspresja receptora HER-2, która jest stwierdzana w około 25-30% przypadkach komórek raka piersi, przez wiele lat była uznawana za negatywny czynnik prognostyczny, wiążący się z wysokim ryzykiem nawrotu i zgonu u chorych leczonych z powodu raka piersi (10). Receptor HER-2, który występuje w aktywnej konformacji i nie potrzebuje żadnych ligandów, aby ulec homo-, lub heterodimeryzacji aktywuje kaskadę transdukcji sygnału, poprzez szlak PI3K/AKT/mTOR i MAPK. W konsekwencji w komórce nowotworowej dochodzi do syntezy szeregu białek warunkujących zahamowanie apoptozy, przyspieszenie proliferacji, naciekanie podścieliska i stymulację angiogenezy. Te procesy z kolei umożliwiają gwałtowną progresję choroby nowotworowej. Trastuzumab powoduje zmniejszenie liczby receptorów HER-2 na powierzchni komórki nowotworowej, co w konsekwencji powoduje zahamowanie tych procesów zachodzących w jądrze komórkowym. Dodatkowo trastuzumab umożliwia eliminację komórki nowotworowej poprzez aktywację procesu ADCC (cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał) (10). Ten drugi mechanizm działania, według najnowszych badań, wydaje się najsilniejszym działaniem przeciwnowotworowym (10). W licznych badaniach klinicznych zarówno w uogólnionym jak i wczesnym raku piersi wykazano wysoką skuteczność trastuzu-

mabu u chorych z nadekspresją receptora HER-2 stwierdzoną w badaniu immunohistochemicznym lub w fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH). W leczeniu uzupełniającym u chorych, które do tej pory należały do grupy o najgorszym rokowaniu trastuzumab umożliwił zredukowanie ryzyka nawrotu choroby o >50% i ryzyka zgonu o około 30%. Wartości te jednoznacznie potwierdzają, że wprowadzenie trastuzumabu do leczenia raka piersi z nadekspresją HER-2 jest przełomem porównywalnym z wprowadzeniem tamoksyfenu (10).

Wprowadzenie trastuzumabu do leczenia raka piersi stało się symbolem nowej ery w leczeniu tego nowotworu. Od 1998 r., kiedy to zarejestrowano trastuzumab nie pojawiło się wiele nowych leków celowanych (jedynie lapatinib, zarejestrowany w 2007 r. oraz pertuzumab, który jest w toku badań klinicznych), które mogłyby w istotny sposób rozszerzyć możliwości leczenia i polepszyć rokowanie u chorych na raka piersi. Wiele z tych leków ukierunkowanych jest przeciwko receptorowi HER-2. Jednym z takich leków jest lapatinib, będący drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów HER-2 i EGFR-1. W skojarzeniu z kapecytabiną lek ten okazał się skuteczny u chorych na uogólnionego raka piersi, które wykazywały dodatnią reakcję na HER-2 oraz oporność na trastuzumab (11). Z racji tego, że lapatinib ma inną strukturę (mniejsza wielkość cząsteczki) niż trastuzumab może penetrować do centralnego układu nerwowego (CNS) poprzez barierę krew-mózg. Potwierdzona odpowiedź na lapatinib w badaniu klinicznym ukierunkowanym na tę grupę pacjentek była niska i wynosiła około 2%. Do chwili obecnej nie wykazano korzyści w zakresie przeżycia całkowitego u pacjentek z przerzutami do CNS stosujących lapatinib. Wydaje się, że lapatinib będzie w przyszłości stanowił leczenie z wyboru u chorych z przerzutami raka piersi HER-2+ do CNS (11). Na tym tle warto dodać, że istnieją liczne prace potwierdzające, że stosowanie trastuzumabu u pacjentek z przerzutami do CNS, przedłuża przeżycie całkowite.

Personalizacja leczenia u chorych na raka piersi nie tylko dotyczy hormonoterapii, czy nowoczesnych terapii celowanych, ale również może być niezbędna przy stosowaniu standardowych schematów chemioterapii. Chemioterapia oparta na klasycznych lekach cytotoksycznych jest również bardzo ważną strategią terapeutyczną stosowaną w leczeniu raka piersi, szczególnie w przypadku nowotworów hormononiewrażliwych. Dzięki chemioterapii nawet uogólniony rak piersi może być traktowany w większości przypadków jako choroba przewlekła, która wymaga długotrwałego leczenia, ale przez wiele lat nie będzie stanowić bezpośredniego zagrożenia dla życia chorej. Nowoczesne metody profilaktyki i wczesnego wykrywania raka piersi powodują, że wykrywa się coraz więcej wczesnych nowotworów, w przypadku których krytyczne znaczenie ma optymalna terapia uzupełniająca. W bardzo wielu przypadkach, szczególnie u młodych chorych chemioterapia jest niezbędnym elementem postępowania pooperacyjnego, które ma za zadanie zminimalizowanie ryzyka nawrotu choroby, a tym samym radykalne wyleczenie jak największego odsetka chorych. Pomimo że mechanizm działania wielu cytostatyków został dokładnie scharakteryzowany cały czas poszukuje się doskonalszych czynników predykcyjnych

oraz metod zmniejszania ryzyka powikłań chemioterapii. W leczeniu uzupełniającym raka piersi od wielu lat krytyczne znaczenie odgrywają takie leki jak antracykliny i taksany. Schematy chemioterapii okołoperacyjnej bazujące na tych lekach okazały się bardzo skuteczne u zdecydowanej większości chorych, jednak zawsze obserwowano niewielki odsetek chorych, które nie odnosiły oczekiwanych korzyści ze stosowania określonych kombinacji leków. W przypadku taksanów zidentyfikowano kilka potencjalnych mechanizmów molekularnych warunkujących chemiooporność komórek raka piersi m.in. nadekspresję glikoproteiny P (kodowanej przez gen *MDR*), nadekspresję białka *tau*, czy obecność izomerów β III-tubuliny (12). Nie tylko dokładna ocena komórek nowotworowych w preparacie histologicznym może umożliwiać wyselekcjonowanie chorych, które potencjalnie nie będą odpowiadały na taksany. W badaniach przeprowadzonych w naszym ośrodku i badaniach innych zespołów zaobserwowano, że mutacja zarodkowa w obrębie genu *BRCA1* może być negatywnym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na taksany. W grupie chorych na uogólnionego raka piersi, pierwotnie opornych na leczenie docetakselem, stwierdziliśmy bardzo wysoki odsetek zarodkowych mutacji genu *BRCA1* (13). U chorych z mutacją *BRCA1* chemioterapia przedoperacyjna zawierająca taksany (schemat TAC) indukowała znacznie mniejszy odsetek całkowitych odpowiedzi patologicznych w porównaniu z klasycznym schematem AC (14). Ponieważ gen *BRCA1* jest genem naprawczym, komórki pozbawione funkcjonalnego białka *BRCA1* nie mogą naprawiać uszkodzeń DNA spowodowanych lekami alkilującymi. Efekt cytotoksyczny klasycznych leków alkilujących takich jak cisplatyna czy karboplatyna, jak się wydaje, jest zdecydowanie wyraźniejszy w przypadku komórek z mutacją *BRCA1*. Cisplatyna stosowana w monoterapii w leczeniu przedoperacyjnym u chorych z mutacją zarodkową *BRCA1* indukowała 90% całkowitych odpowiedzi patologicznych (15).

4. Biomarkery personalizowanej onkologii

Dla wybranych terapii celowanych w onkologii FDA przedstawiło wymagania dotyczące biomarkerów. Utworzono trzy grupy leków dla których: 1) testy są wymagane przez FDA, 2) zalecane przez FDA, oraz 3) informacja dotycząca testów jest dostępna. W tabelach 1-3. zestawiono leki celowane obecnie dopuszczone do obrotu wraz z odpowiednimi biomarkerami i testami.

Tabela 1

Terapie celowane w onkologii, w których badanie biomarkerów jest wymagane przez FDA

Lek/wskazanie	Firma	Test	Komentarz
1	2	3	4
Erbix/rak jelita grubego	Imclone	ekspresja EGFR	IHC w celu oceny obecności EGFR (+/-)

1	2	3	4
Vectibix/rak jelita grubego	Amgen	ekspresja EGFR	test wymagany w Europie (EMA) mutacje KRAS mogą być istotne w innych nowotworach
Herceptyna/rak piersi	Genentech/Roche	nadekspresja HER2	FISH lub ICH
Lapatinib/rak piersi	GSK	nadekspresja HER2	FISH lub ICH

Tabela 2

Terapie celowane w onkologii, w których badanie biomarkerów jest zalecane przez FDA

Lek/wskazanie	Firma	Test	Komentarz
Tarceva (erlotinib)/NDRP	Genentech/Roche	ekspresja EGFR	związek testowania z efektami leczenia wymaga dalszych badań
Camptosar (irinotecan)/rak jelita grubego	Pfizer	warianty UTG1A1	test firmy Third Way Technology we współpracy z Genzyme Genetics
Elitek (rasburicase)/różne nowotwory	Sanofi/ Avensis	niedobór G6PD	test fluorescencyjny Beutlera

Tabela 3

Wybrane leki dla których dostępne są informacje

Lek/wskazanie	Firma	Test	Komentarz
Xeloda (capecitabine)/różne nowotwory	Roche	niedobór dehydrogenazy dwuhidropiryrimidynowej	związek z ciężką toksycznością
Gleevec/różne nowotwory w tym CML i GIST	Novartis	chromosom Filadelfia, c-KIT, PDGF receptor	lek wprowadzony do leczenia CML. Zastosowanie sukcesywnie wzrasta, np. GIST

W celu optymalizacji leczenia raka piersi w najbliższych latach pojawi się szereg testów genomicznych, które będą służyły zarówno w celach predykcyjnych jak i prognostycznych. Większość opracowanych i aktualnie walidowanych testów opartych jest na retrospektywnych badaniach populacji chorych biorących udział w różnych badaniach klinicznych. Aktualnie, najbardziej obiecującymi testami genomicznymi są Oncotype DX™ (Genomic Health, Inc, USA) i MammaPrint™ (Agendia, Amsterdam, Holandia).

Oncotype DX™ jest 21-genowym testem RT-PCR przeprowadzanym na utrwalonych preparatach parafinowych. Wstępną walidację testu Oncotype DX przeprowadzano poprzez określanie 10-letniego ryzyka nawrotu choroby (RS, ang. *Recurrence Score*) u chorych na raka piersi, u których guz wykazywał ekspresję receptorów estrogenowych i nie stwierdzano przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. Chore te brały udział w badaniach klinicznych prowadzonych w ramach *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP). W następnych analizach Oncotype DX okazał się również skuteczny w określaniu ryzyka nawrotu u chorych z przerzutami

raka piersi do węzłów chłonnych. W celu ostatecznej weryfikacji przydatności testu Oncotype DX jako narzędzia pozwalającego na wybór optymalnej terapii uzupełniającej Narodowy Instytut Raka (USA) zainicjował prospektywne badanie kliniczne TAILORx. W badaniu tym rozpoczętym w maju 2006 r. bierze udział ponad 10 tysięcy chorych na raka piersi. Pozwoli ono ustalić czy skala ryzyka nawrotu (RS) umożliwi rozróżnienie w ogólnej populacji chorych, osób które będą wymagały wyłącznie hormonoterapii i takich, które trzeba będzie leczyć znacznie agresywniej, stosując skojarzone strategie chemio- i hormonoterapii. Ostateczne wyniki tego badania spodziewane są w 2013 r. (16).

MammaPrint™ jest pierwszym w pełni skomercjalizowanym, wielogenowym testem opartym na technice mikromacierzy RNA. W odróżnieniu od Oncotype DX test ten może być prowadzony tylko na świeżych tkankach odpowiednio zabezpieczonych przed degradacją RNA. W ramach tego testu ocenia się 70 genów odpowiadających głównie za proliferację oraz procesy naciekania, przerzutowania i angiogenezy. Test MammaPrint™ kwalifikuje chore na raka piersi do 2 grup prognostycznych, które będą wymagać odmiennej strategii terapeutycznej. Aktualnie toczy się badanie kliniczne MINDACT (ang. *Microarray In Node-negative Disease May Avoid ChemoTherapy*) sponsorowane przez EORTC oceniające przydatność testu MammaPrint w doborze odpowiedniego leczenia uzupełniającego. Jeżeli na podstawie klasycznych czynników prognostycznych i testu MammaPrint™ chore są klasyfikowane do grupy wysokiego ryzyka – otrzymują chemioterapię wraz z hormonoterapią. Jeżeli obie metody wskazują na niskie ryzyko nawrotu – chore otrzymują tylko hormonoterapię. Wówczas gdy istnieje rozbieżność między klasycznymi metodami prognostycznymi a testem MammaPrint™ chore są randomizowane do dwóch ramion – leczonych na bazie klinicznych lub genomicznych czynników prognostycznych (16).

5. Podsumowanie

Medycyna personalizowana zyskuje coraz większe znaczenie w onkologii. Na podstawie ciągle poszerzanej wiedzy z zakresu genomiki, biologii molekularnej, biotechnologii, toksykologii oraz immunologii coraz prostsze staje się optymalizowanie i indywidualizowanie terapii ogólnoustrojowej stosowanej u chorych na nowotwory. Rak piersi jest przykładem tego, że medycyna personalizowana stanowi niewątpliwy przełom w onkologii. Dzięki terapiom molekularnie ukierunkowanym istotnie zwiększono odsetek chorych, których można trwale wyleczyć i którzy będą mogli powrócić do normalnego życia i czynności zawodowych bez obciążenia odległymi objawami ubocznymi. Wiele nowych obiecujących leków i testów genomicznych pozwalających na optymalizację leczenia znajduje się jeszcze na etapie badań klinicznych. Rezultaty obserwowane w ramach wczesnych badań klinicznych (I i II fazy) napawają ogromnym optymizmem i stanowią zapowiedź dalszego, oczekiwanego postępu w personalizowanej onkologii.

Literatura

1. Lesko L. J., (2007), *Clin. Pharmacol. Ther.*, 81, 807-816.
2. Allison M., (2008), *Nat. Biotech.*, 26, 509-517.
3. Burke W., Psaty B. M., (2007), *JAMA*, 298, 1682-1684.
4. Beatson G. T., (1986), *Lancet*, 2, 104-107.
5. Clemons M., et al., (2002), *Cancer Treatment. Rev.*, 28, 165.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials, (1998), *Lancet*, 351, 1451-1467.
7. Baum M., (1997), Tamoxifen. *Endocrinol. Relat. Cancer*, 4, 237-243.
8. Goetz M. P., Rae J. M., Suman V. J., et al., (2005), *J. Clin. Oncol.*, 23, 9312-9318.
9. Goetz M. P., Knox S. K., Suman V. J., et al., (2007), *Breast Cancer Res. Treat.*, 101, 113-121.
10. Hudis C. A., (2007), *New Engl. J. Med.*, 357, 39-51.
11. Geyer C. E., Forster J., Lindquist D., et al., (2006), *New Engl. J. Med.*, 355, 2733-2743.
12. Puztai L., (2007), *Ann. Oncol.*, 12, 15-20.
13. Wysocki P. J., Korsi K., Lamperska K., Zaluski J., Mackiewicz A., (2008), *Med. Sci. Monit*, 14, 7-10.
14. Byrski T., Gronwald J., Huzarski T., Grzybowska E., et al., (2008), *Breast Cancer Res. Treat.*, 108, 289-296.
15. Byrski T., Huzarski T., Dent R., Gronwald J., Zuziak D., Cybulski C., et al., (2008), *Breast Cancer Res. Treat.*, (2008), pub.
16. Ross J. S., (2008), *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 8, 129-135