

Antracykliny v léčbě metastatického karcinomu prsu

Katarína Petráková
Masarykův onkologický ústav, Brno

Metastatický karcinom prsu je inkurabilní onemocnění. Jedná se o chemosenzitivní onemocnění, u kterého chemoterapie výrazně prodlužuje přežívání pacientek. Antracykliny patří k neúčinnějším cytostatikům v léčbě karcinomu prsu. Hlavní limitací léčby je kardiotoxicita antracyklinů, která stoupá po dosažení kumulativní dávky. Léčba pacientek, které jsou předlěčené antracykliny v adjuvanci, je proto problematická. Jako dobrá alternativa se jeví lipozomální doxorubicin (Myocet), který prokázal v klinických studiích v první linii metastatického onemocnění stejnou účinnost jako konvenční antracykliny, ale nižší kardiotoxicitu.

Klíčová slova: antracykliny, kardiotoxicita, lipozomální doxorubicin.

Anthracyclines in treating metastatic breast cancer

Metastatic breast cancer is an incurable disease. It is a chemosensitive disease in which chemotherapy significantly prolongs the survival of patients. Anthracyclines are among the most effective cytostatic drugs in the treatment for breast cancer. The major limitation of treatment is the cardiotoxicity of anthracyclines which increases after the cumulative dose is reached. The treatment of patients pretreated with adjuvant anthracyclines is thus problematic. Liposomal doxorubicin (Myocet) which has been shown to have equal efficacy to conventional anthracyclines, but lower cardiotoxicity in first-line treatment for metastatic disease in clinical trials seems to be a good alternative.

Key words: anthracyclines, cardiotoxicity, liposomal doxorubicin.

Onkologie 2011; 5(1): 23–27

Úvod

Karcinom prsu patří mezi nejčastěji se vyskytující zhoubné nádory. Se zlepšujícími se diagnostickými a léčebnými možnostmi se daří stále více žen s časným karcinomem prsu zcela vyléčit. Metastatický karcinom prsu je však i při současných léčebných možnostech inkurabilní onemocnění. Hlavním cílem léčby metastatického karcinomu prsu je prodloužení života a zlepšení jeho kvality. Za poslední desetiletí se přežívání pacientek s metastatickým karcinomem prsu díky účinnější léčbě signifikantně prodloužilo (1). Metastatický karcinom prsu je (kromě typu Luminal A) chemosenzitivní onemocnění a chemoterapie patří k základním léčebným postupům. Pacientky jsou často v klinické praxi léčené mnoha řadami chemoterapie. Každé další účinné cytostatikum zavedené do léčby karcinomu prsu může ještě prodloužit přežívání pacientek.

Konvenční antracykliny

Prvním antracyklinem, který byl v roce 1960 izolovaný Fredericem Arcamone z kmene *Streptomyces krestomyceticus*, byl idarubicin. V roce 1963 byl izolován doxorubicin a v roce 1975 epirubicin, semisyntetický analog doxorubicinu. Antracykliny patří k neúčinnějším cytostatikům v léčbě karcinomu prsu. Podle výsledků přehledu skupiny EBCTCG (Early Breast Cancer

Trialsists' Collaborative Group) publikovaných v Lancetu v roce 2005 redukuje antracykliny v adjuvantním podání každoroční riziko úmrtí v důsledku nemoci u pacientek mladších 50 let o 38 % a u pacientek ve věku 50 až 69 let o 20 % (2). Antracykliny se staly základní součástí režimů používaných v adjuvantní léčbě karcinomu prsu. I přesto však dochází u části pacientek k relapsu onemocnění. Je potom na zvážení, zda jsou antracykliny u této skupiny pacientek účinné i při léčbě metastatického onemocnění. Odpověď na tuto otázku hledal Morabito ve svém přehledu klinických studií. U pacientek, které byly předlěčené chemoterapií v adjuvanci, hodnotí účinnost antracyklinů v první linii léčby metastatického onemocnění. Podle výsledků přehledu jsou antracykliny účinné i u pacientek předlěčených antracykliny (3).

Antracykliny jsou už 30 let jedním z nejčastěji zvažovaných cytostatik v první linii léčby metastatického karcinomu prsu. V devadesátých letech byla na trh uvedena nová skupina cytostatik – taxany. Kliničtí onkologové je

přijali s nadšením po tom, co prokázaly účinnost v léčbě metastatického karcinomu prsu a minimální zkříženou rezistenci s antracykliny. Přežívání pacientek s metastatickým karcinomem prsu se do té doby nijak významně nezlepšilo. Proto byla navržena řada klinických studií, které hledaly přínos taxanů v první linii léčby. V roce 2002 byly dostupné výsledky celkem 12 klinických studií, ze kterých pouze dvě prokázaly i zlepšení celkového přežívání pacientek (4, 5). Vzhledem k vyšší toxicitě a ceně nových cytostatik nebylo možné dát jednoznačné doporučení pro první linii léčby. Byl to jeden z důvodů pro provedení metaanalýzy klinických studií III. fáze, které srovnávají účinnost taxanů a antracyklinů v první linii léčby. Podle výsledků metaanalýzy je doxorubicin v monoterapii účinnější v první linii léčby než taxan v monoterapii (tabulka 1). Výsledky mohou být částečně zkreslené dávkováním paclitaxelu v 3týdenním intervalu. Pozdější studie totiž prokázaly jeho vyšší účinnost v týdenním dávkování. Otázkou zůstává, zda léčit pacientky monoterapií, nebo kombinovanou léčbou.

Tabulka 1. Metaanalýza klinických studií srovnávajících antracyklin a taxan v 1. linii léčby metastatického karcinomu prsu (6)

3 034 pacientek z 8 randomizovaných studií	taxan	antracyklin
Přežití bez progresu (p = 0,0011)	5,1 měsíce	7,2 měsíce
Léčebná odpověď (p = 0,063)	33 %	38 %
Přežití (p = 0,90)	19,5 měsíce	18,6 měsíce

Podle výsledků metaanalýzy má kombinace taxan a antarycklin vyšší léčebnou odpověď (57 % vs. 46 %; $p < 0,001$) a delší přežití bez progresu onemocnění (6,9 vs. 7,7 měsíce; HR 0,92; $p = 0,031$), neprokázala však přínos v celkovém přežívání pacientek (19,2 vs. 19,8 měsíce; HR 0,95, $p = 0,24$) v mediánu sledování více než 40 měsíců. Navíc měla kombinovaná léčba vyšší toxicitu (6).

Nabízí se otázka, zda s ohledem na vyšší účinnost kombinace, ale i vyšší toxicitu nepoužít cytostatika sekvenčně. Několik studií neprokázalo přínos této léčebné strategie. Conte ve své studii srovnával 4 cykly epirubicinu následované 4 cykly paclitaxelu vs. 8 cyklů kombinace paclitaxel a epirubicin. Neprokázal rozdíl v léčebné odpovědi, intervalu bez progresu ani celkovém přežívání pacientek (7). Ve studii GEICAM 9903 byly pacientky léčeny 3 cykly doxorubicinu a následně 3 cykly docetaxelu nebo 6 cyklů kombinace doxorubicin a docetaxel. Opět nebyl prokázán rozdíl v léčebné odpovědi, přežití bez progresu a celkovém přežití pacientek (8).

Kardiotoxicita

Jedním z limitujících projevů toxicity konvenčních antracyklinů je kardiotoxicita, která vzniká v důsledku uvolňování volných radikálů. Akutní toxicita se může projevit elevací ST segmentu, změnami ve vlně T nebo reverzibilním poklesem ejekční frakce levé komory během 24 hodin po podání. Nejvýznamnější je však pozdní kardiotoxicita pod obrazem kardiomyopatie se zhoršením funkce levé komory. Rizikovými faktory jsou věk, existující kardiální onemocnění, hypertenze a radioterapie na oblast levé hrudní stěny. Nejdůležitějším rizikovým faktorem pro vznik kardiomyopatie je však bezpochyby kumulativní dávka antracyklinů (9). Pacientky léčené kumulativní dávkou antracyklinů 240 mg/m² měly relativně nízkou kardiotoxicitu 0,1 % v mediánu sledování 3 let. S narůstající kumulativní dávkou antracyklinů narůstá i kardiotoxicita: při kumulativní dávce 450 mg/m² jsou to 4 %, při dávce vyšší než 500 mg/m² 6–10 % (10). Použití antracyklinů v léčbě metastatického karcinomu prsu je tedy limitované kumulativní dávkou antracyklinů v adjuvanci.

Některé klinické studie přímo srovnávají epirubicin a doxorubicin u pacientek s metastatickým karcinomem prsu. Podle výsledků studií je epirubicin ve stejné dávce jako doxorubicin méně kardiotoxický. K dosažení stejné účinnosti je však zapotřebí přibližně 1,5x vyšší dávky

než u doxorubicinu, čím ztrácí výhodu menší kardiotoxicity. Doporučená kumulativní dávka doxorubicinu je 450–550 mg/m², pro epirubicin 900–1 000 mg/m² (11).

Lipozomální doxorubicin

Lipozomy, které jsou obdobou biologických membrán byly poprvé objevené v roce 1960. Až později se zjistilo, že mohou být využité k lepší dostupnosti léků pro tkáň tím, že obalí lék, zlepší tím jeho rozpustnost, stabilitu a sníží jeho degradaci. V klinických studiích byly zkoušeny dvě formy lipozomálního doxorubicinu: pegylovaný a nepegylovaný. Pegylovaný lipozomální doxorubicin (Caelyx) je navíc obalený vrstvou polyetylenglykolu, který je hydrofobní. Tato ochrana signifikantně prodlužuje čas cirkulace léků v oběhu a zpomaluje jeho odbourávání retikuloendoteliálním systémem. Caelyx byl zkoušen hlavně u Kaposiho sarkomu, ovariálního karcinomu a mnohočetného myelomu. Nepegylovaný lipozomální doxorubicin (Myocet) byl vytvořen s cílem stejné účinnosti, ale nižší kardiotoxicity ve srovnání s doxorubicinem. Po intravenózním podání je jeho hladina za 4 hodiny trojnásobně vyšší než u konvenčního doxorubicinu, po 24 hodinách se hladiny vyrovnávají. Lipozomy méně unikají mimo cévní řečiště v myokardu a dobře pronikají fenestrovanými kapilárami do nádorové tkáně (12).

Účinnost lipozomálního doxorubicinu v první linii léčby metastatického karcinomu prsu byla studovaná ve třech klinických studiích (13, 14, 15). První studie srovnává lipozomální doxorubicin v monoterapii s konvenčním doxorubicinem v monoterapii, druhá lipozomální doxorubicin plus cyklofosfamid s konvenčním doxorubicinem plus cyklofosfamidem (14) a třetí kombinaci lipozomálního doxorubicin a cyklofosfamid s epirubicinem a cyklofosfamidem (15). Ve dvou studiích byl

lipozomální doxorubicin podáván v intervalu 3 týdnů do progresu onemocnění nebo neakceptovatelné toxicity, pouze v jedné studii byly pacientky léčené maximálně 8 cykly chemoterapie (15). Do studií byla zařazena podobná populace pacientek. Charakteristika pacientek byla dobře vyvážená, všechny pacientky měly výkonnostní stav podle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2 . Medián věku pacientek ve studiích byl 54–58 let, 34–66 % pacientek mělo radioterapii, 46–56 % hormonální léčbu a 32–40 % adjuvantní chemoterapii. V jedné studii nebyly pacientky v adjuvanci předléčené antracykliny (15), v dalších dvou byla povolena kumulativní dávka antracyklinů ≤ 300 mg/m² (13, 14). Primárními cíli studie byla léčebná odpověď (ORR – objective response rate), sekundárními potom trvání léčebné odpovědi, doba do progresu onemocnění (TTP – time to progression) a doba do selhání léčby (TTF – time to treatment failure) a celkové přežívání (OOS-overall survival). Klinické studie měly prokázat non-inferioritu lipozomálního doxorubicinu proti srovnávací léčbě. V parametru léčebné odpovědi nebyl lipozomální doxorubicin plus cyklofosfamid inferiorní proti konvenčnímu doxorubicinu a cyklofosfamidu (43 % vs. 43 %) (13) nebo epirubicinu a cyklofosfamidu (46 % vs. 39 %) (15). Lipozomální doxorubicin nebyl inferiorní proti konvenčnímu doxorubicinu a epirubicinu ani v dalších sledovaných parametrech jako TTP (HR 1,03; $p = 0,82$), TTF (HR 1,14; $p = 0,30$), OOS (HR 1,04; $p = 0,79$). Medián TTF, TTP a trvání léčebné odpovědi byly dokonce delší u lipozomálního doxorubicinu plus cyklofosfamid ve srovnání s konvenčním doxorubicinem a cyklofosfamidem (tabulka 2).

V separované analýze dvou klinických studií (13, 14) prezentovaných formou abstraktu byl lipozomální doxorubicin účinnější u pacientek, které byly v adjuvanci léčené antracykliny v pa-

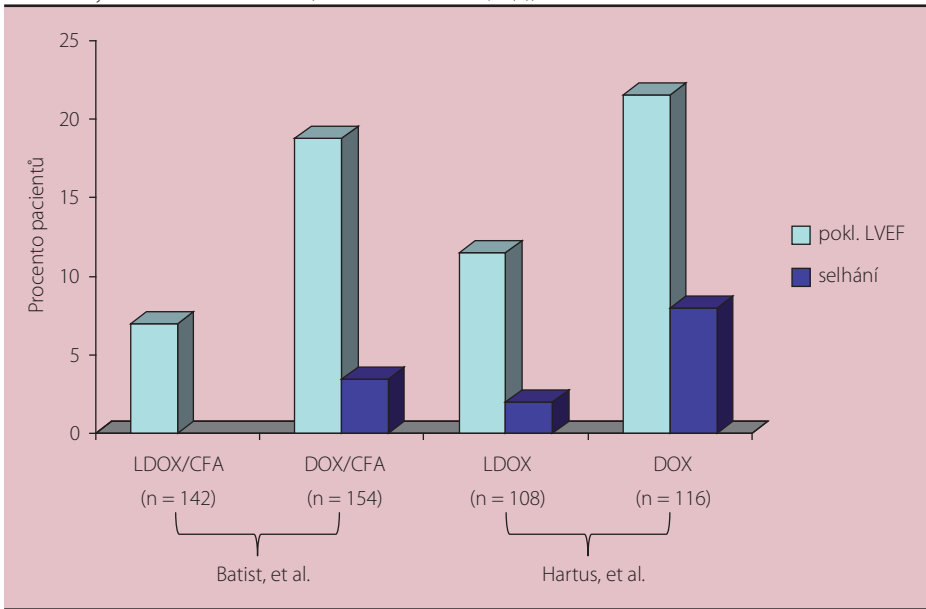
Tabulka 2. Srovnání účinku lipozomálního a konvenčního doxorubicinu v první linii léčby metastatického karcinomu prsu (13, 14, 15)

Studie	Léčba	Počet pac.	ORR (%)	TTP (měs.)	Trvání odp. (měs.)	Celkové přežití (měs.)
Hartus, et al.	L-DOX	108	26	3,8		16
	DOX 75	116	26	4,3		20
Batist, et al.	LDOX/CFA	142	43	5,1	9,6	19
	DOX/CFA 60/600	155	43	5,5	9,1	16
Chan, et al.	LDOX/CFA	80	46	7,7	10	18,3
	EPI/CFA 75/600	80	39	5,6	7,7	16
				$p < 0,05$	$p < 0,005$	
LDOX – lipozomální doxorubicin, DOX – doxorubicin, CFA –cyklofosfamid						

Tabulka 3. Tolerance lipozomálního doxorubicinu

Toxicita v %	Batist, et al. (13)		Chan, et al. (15)		Hartus, et al. (14)	
	LDOX + CFA n = 142	DOX + CFA n = 154	LDOX + CFA n = 76	EPI + CFA n = 78	LDOX n = 105	DOX n = 118
anémie	23	27	25	14	22	26
neutropenie	61	75	87	67	50	58
trombocytopenie	4	5	4	3	13	10
alopecie	91	95	87	85	84	88
astenie	6	5	0	1	14	19
infekce	11	8	7	1	5	12
nauzea, zvracení	13	16	21	19	13	24
stomatitis, mucositis	4	7	7	0	9	14

Graf 1. Myocet® – kardiotoxicita (Am. J. Cancer 2005; 4(3))



rametru léčebné ORR (31 % vs. 11 %; p = 0,04) a TTF (4,3 vs. 2,1 měsíce; p = 0,01) (16).

Tolerance lipozomálního doxorubicinu

Lipozomální doxorubicin byl minimálně stejně dobře tolerovaný jako konvenční doxorubicin (tabulka 3). Nebyla pozorována žádná neočekávaná toxicita ve srovnání s konvenčním doxorubicinem. Incidence stomatitidy a mukozitidy všech stupňů byla signifikantně nižší u lipozomálního doxorubicinu (p = 0,008). Kardiotoxicita byla sledována ve všech třech klinických studiích. Vstupním kritériem všech třech klinických studií byla hodnota ejekční frakce levé komory ≥ 50 %. Ejekční frakce levé komory byla u pacientek měřena před vstupem do studie a během terapie. Incidence kardiotoxicity byla signifikantně nižší u lipozomálního doxorubicinu ve srovnání s konvenčním doxorubicinem (13, 14) (graf 1). Více než dvojnásobek pacientek léčených konvenčním doxorubicinem

mělo kardiální selhání nebo asymptomatický pokles ejekční frakce levé komory (29 % vs. 13 %; p = 0,0001) (15).

Prediktivní markery odpovědi na antracykliny

Antracykliny mají v adjuvantní léčbě karcinomu prsu nesporný přínos. I přesto se v poslední době objevily spory o použití antracyklinů v léčbě u HER2 pozitivních nádorů. Podnětem byly hlavně výsledky klinické studie BCIRG 006, které naznačují, že pacientky s amplifikací genu HER2 a současně genu pro topoizomerazu 2 alfa (Topo2a), což je cílová struktura pro antracykliny, vykazují nejvyšší citlivost na antracykliny (19). Jiné studie však tuto skutečnost nepotvrdily a předpokládají lepší odpověď na antracykliny u pacientek, které mají normální hladinu HER1 a HER2 genu vyšetřeného pomocí metody FISH (Fluorescent in situ hybridization) (20). Recentně publikovaná studie zas našla korelaci spíš mezi hladinou proteinu Topo2a stanovenou imunohistochemicky

a odpovědí na antracykliny. Navíc nepotvrdila korelaci mezi amplifikací genu Topo2a a expresí proteinu Topo2a (21). Na poslední konferenci ASCO prezentoval Di Leo zajímavé výsledky metaanalýzy pěti klinických studií, které potvrdily pouze hraniční prediktivní význam amplifikace genů HER2 a Topo2a k odpovědi na atracykliny. Prospěch z léčby antracykliny měly navíc i pacientky bez amplifikace HER- (22). Na základě těchto výsledků nelze v současné době považovat amplifikaci genů HER2 a Topo2a ani expresi proteinů těchto genů za validní prediktivní marker léčebné odpovědi na atracykliny.

Závěr

Chemoterapie patří k základním léčebným postupům u metastatického karcinomu prsu. Neexistuje však jednoznačné doporučení pro výběr cytostatik do první linie léčby. Je potřeba zvažovat věk pacientky a její preference, interkurence, předléčení pacientky, toxicitu chemoterapie a její účinnost. Jedním ze základních kritérií při rozhodování o léčbě je stav hormonálních receptorů nádoru. U pacientek s pozitivními hormonálními receptory by měla být jako první zvažována systémová hormonální léčba vzhledem k jejím minimálním nežádoucím účinkům. Po jejím selhání potom systémová chemoterapie. U pacientek s negativními hormonálními receptory a krátkým intervalem bez známek nemoci (DFI- disease free interval) a tedy agresivním onemocněním se preferuje systémová chemoterapie. Kombinovaná chemoterapie by měla být zvažována u agresivního, rychle progredujícího onemocnění. V ostatních případech je akceptovatelná monochemoterapie (17).

Antracykliny patří k neúčinnějším cytostatikům v léčbě karcinomu prsu, a je proto vhodné je zvažovat i v léčbě metastatického onemocnění. V monoterapii jsou účinnější než taxany a jsou efektivní i u pacientek, které byly v adjuvanci léčené režimem s antracykliny. Problémem však může být kumulativní dávka antracyklinů u těchto pacientek.

Lipozomální doxorubicin (Myocet) prokázal účinnost ve třech klinických studiích v první linii metastatického karcinomu prsu. Je méně kardiotoxický než konvenční doxorubicin, a proto je výhodou hlavně u pacientek s vyšším rizikem vzniku kardiotoxicity (starší pacientky, existující kardiální onemocnění, hypertenze a radioterapie na oblast levé hrudní stěny, pacientky předléčené antracykliny).

Lipozomální doxorubicin je schválen pro léčbu metastatického karcinomu prsu v mo-

noterapii nebo kombinaci s cyklofosfamidem. Doporučená dávka je 60–75 mg/m² každé 3 týdny. Během léčby se doporučuje u pacientek monitorovat ejekční frakci levé komory, krevní obraz a jaterní funkce.

Literatura

1. Mauri D, Polyzos NP, Salanti G, et al. Multiple-treatments meta-analysis of chemotherapy and targeted therapies in advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100(24): 1780–1791.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472): 1687–1717.
3. Morabito A, Piccirillo MC, Monaco K, et al. First-line chemotherapy for HER-2 negative metastatic breast cancer patients who received anthracyclines as adjuvant treatment. *Oncologist* 2007; 12: 1288–1298.
4. Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: Final results of a randomized phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1707–1715.
5. Bontenbal M, Creemers GJ, Braun HJ, et al. Phase II to III study comparing doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: Results of a Dutch community setting trial for the Clinical Trial Group of the Comprehensive Cancer Centre. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7081–7088.
6. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, et al. Taxanes Alone or in Combination With Anthracyclines As First-Line Therapy of Patients With Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 28: 1980–1986.
7. Conte PF, Guarneri V, Bruzzi P, et al. Concomitant versus sequential administration of epirubicin and paclitaxel as first-line therapy in metastatic breast carcinoma: results for the Gruppo Oncologico Nord Ovest randomized trial. *Cancer*. 2004; 101(4): 704–712.
8. Alba E, Martin M, Ramos M, et al. Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer: a Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM-9903) phase III study. *J Clin Oncol.* 2004; 22(13): 2587–2593.
9. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91: 710–717.
10. Cortes EP, Lutman G, Wanka J, et al. Adriamycin (NSC-123127) cardiotoxicity: A clinicopathological correlation. *Cancer Chemother Rep* 1975; 6: 215–225.
11. Launchbury AP, Habboubi N. Epirubicin and doxorubicin: a comparison of their characteristics, therapeutic activity cardiotoxicity. *Cancer Treat Rev* 1993; 19: 197–228.
12. Kanter PM, Klaich G, Bullard G, et al. Preclinical toxicology study of liposome encapsulated doxorubicin (TLC D-99) given intraperitoneally to dogs. *In Vivo* 1994; 8: 975–982.
13. Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(1): 1444–1454.
14. Harris L, Batist G, Belt R, et al. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2002; 94(1): 25–36, 1527–1534.
15. Chan S, Davidson N, Juozaityte E, et al. Phase III. trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15(10): 1527–1534.
16. Batist G, Harris L, Azarnia N, et al. Improved therapeutic index of TLC D-99 (liposome-encapsulated doxorubicin) compared to free doxorubicin in first-line treatment of metastatic breast cancer in patients who had received prior adjuvant doxorubicin (abstract no. 405). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2009; 19: 105a.
17. Cardoso F, Bedard P, Winer E, et al. International Guidelines for Management of Metastatic Breast Cancer: Combination vs Sequential Single-Agent Chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1174–1181.
18. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. BCIRG 006: Phase III Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel (ACT) with Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel and Trastuzumab (ACTH) with Docetaxel, Carboplatin and Trastuzumab (TCH) in HER2neu Positive Early Breast Cancer Patients: BCIRG 006 Study. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2009; abstract 62.
19. Barlett JM, Munro A, Cameron DA, et al. Type 1 receptor tyrosine kinase profiles identify patients with enhanced benefit from anthracyclines in the BR9601 adjuvant breast cancer chemotherapy trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5027–5035.
20. Mukherjee A, Shehata M, Moseley P, et al. Topo2a protein expression predicts response to anthracycline combination neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced primary breast cancer. *British Journal of Cancer* 2010; 103: 1794–1800.
21. Di Leo A, Desmedt J, Barlett B, et al. Final results of meta-analysis testing HER2 and topoisomerase IIa genes as predictors of incremental benefit from anthracyclines in breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2010(72): 519.
22. Seidman AD, Berry D, Cirincione C, et al. CALGB 9840: Phase III study of weekly (W) paclitaxel (P) via 1-hour (h) infusion versus standard (S) 3h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), with trastuzumab (T) for HER2 positive MBC and randomized for T in HER2 normal MBC. *J Clin Oncol* 2004; 22(Suppl 512): 6.

MUDr. Katarína Petráková

Masarykův onkologický ústav, Brno
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
petrakova@mou.cz
