مروری بر نقش HER-2 در پیش‌آگهی و درمان سرطان پستان

دکتر سیدعباس میرمالک[*]، دکتر فاطمه الهام‌کنی[**]، دکتر حسین محمودزاده[***]

چکیده:

زمینه و هدف: کمتر از یک دهه است که استفاده از عوامل جدید تعیین‌کنندهٔ پیش‌آگهی (Prognostic Factor) و عوامل پیشگوئی‌کننده (Predictive Factor) مانند HER-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) در سرطان پستان به عنوان نقشی تعیین‌کننده ارزیابی شده است.

مواد و روش‌ها: جمع‌بندی مطالب منتشر شده دربارهٔ HER-2 در سال‌های اخیر هدف اصلی این مقالهٔ مروری است و در این راستا ۲۸۰ مقاله منتشر شده بررسی و ۱۱۵ مقاله مورد استناد قرار گرفت.

یافته‌ها: انکوپروتئین HER-2 در اثر فعالیت انکوژنی به همین نام در سطح سلول ایجاد می‌شود که یک گیرندهٔ عوامل رشد اپیدرمی است که با افزایش تولید بیش از حد (Overexpression) باعث حالت تهاجمی‌تر تومور و متاستاز زودرس به غدد لنفاوی و دوردست و پیش‌آگهی بدتر در بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌شود. از طرفی مثبت بودن HER-2 تغییر در روش درمان و استفاده از Herception که یک درمان بیولوژیک و نسبتاً کم عارضه سرطان پستان است را مطرح می‌کند.

نتیجه‌گیری: HER-2 یک عامل مستقل تعیین‌کنندهٔ پیش‌آگهی (Prognostic Factor) و تعیین‌کنندهٔ عوامل پیشگوئی‌کننده (Predictive Factor) بوده و توصیه می‌شود که در تمام موارد سرطان پستان مورد ارزیابی قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: *سرطان پستان، HER-2، پیش‌آگهی، ایمونوهیستوشیمی*

زمینه و هدف

عوامل رشد پپتیدی، تکثیر و تمایز سلول را تنظیم می‌کنند. این عوامل در شروع و تداوم تغییرات نئوپلاستیک نقش عمده‌ای ایفا می‌کنند. عوامل رشد و گیرنده‌های آنها محصولات ژنی چندین پروتواونکوژن فعال شده می‌باشند. در بین این عوامل رشد، گروهی که به خوبی بررسی شده‌اند، تحت عنوان Type I Receptor Tyrosine Kinase (RTKs) نامیده می‌شوند. این خانواده گیرنده‌ها شامل ۴ گیرندهٔ هومولوگ است:

HER-1, HER-2, HER-3, HER-4 که محصولات پروتواونکوژن‌هایی به نام‌های $c\text{-}erbB_1$, $c\text{-}erbB_2$, $c\text{-}erbB_3$,$c\text{-}erbB_4$ می‌باشند که از بین آنها HER-2 به دلیل خصوصیات منحصر به فردش از همه معروف‌تر و مهم‌تر است.[1-3]

[*] استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، بیمارستان بوعلی، بخش جراحی عمومی

[**] استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان شریعتی

[***] دستیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان شریعتی

نویسندهٔ پاسخگو: دکتر سیدعباس میرمالک

تلفن: ۸۸۷۸۷۵۶۱

Email: SAM@mavara.com

تاریخ وصول: ۱۳۸۴/۰۶/۰۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۴/۰۹/۰۱

www.SID.ir

پروتوانکوژن‌ها با فرایندهای مختلفی از جمله جهش (Mutation) یا تقویت ژنی (Amplification) به اونکوژن‌ها تبدیل می‌شوند، که منجر به فعال شدن بنیادی یا تولید بیش از حد محصولات این ژن‌ها می‌گردد.[۴]

HER-2 یا $c\text{-}erbB_2$ یک پروتواونکوژن در ژنوم طبیعی انسان است که روی بازوی بلند کروموزوم ۱۷ (17q21) قرار گرفته است، و اگر در اثر عوامل ناشناخته‌ای تقویت شود، به اونکوژن HER-2 تبدیل می‌گردد که باعث تولید بیش از حد (Overexpression) یک پروتئین ۱۸۵ کیلودالتونی به همین نام در غشای سلول می‌شود؛ پروتئین HER-2 یک گیرنده عوامل رشد اپیدرمی و از خانواده Epidermal Growth Factor Receptor می‌باشد که بصورت خلال غشایی (Transmembrane) قرار گرفته و شامل یک جزء خارج سلولی و یک قسمت داخل سلولی می‌باشد. این پروتئین در بسیاری بافت‌ها از جمله پستان، تخمدان، ریه، کبد، دستگاه گوارش، کلیه‌ها و دستگاه اعصاب مرکزی وجود دارد.[۵و۶]

در حدود ۱/۳ موارد سرطان مهاجم پستان، تقویت ژن HER-2 باعث می‌شود که در این بیماران بجای دو کپی از این ژن در هر سلول (یک ژن روی هر کروموزوم ۱۷)، کپی‌های متعدد (۵۰ ـ ۱۰۰) از این ژن در هر سلول به وجود بیاید. این واقعه منجر به تولید بیش از حد پروتئین HER-2 می‌گردد، به طوری که ممکن است در بافت‌های بدخیم حتی تا ۲۰۰۰۰۰۰ ملکول HER-2 در هر سلول وجود داشته باشد، در حالی که در بافت‌های عادی این مقدار به ۵۰۰۰۰ ـ ۲۰۰۰۰ ملکول در هر سلول می‌رسد. این تغییر که در اثر یک اتفاق غیر ارثی حادث می‌شود، فرایندی است که هنوز علت بروز آن کاملاً شناخته شده نیست.

اتصال قسمت خارج سلولی گیرنده HER-2 با لیگاندهای خاصی به نام Hergulins/neuregulins موجب افزایش فعالیت کینازی آن و در نتیجه فسفوریلاسیون تیروزین می‌گردد؛ این فرایند باعث القای پیام‌های انتقالی در سلول و ایجاد تغییر در رفتار سلولی به صورت افزایش رشد و تکثیر غیرقابل کنترل می‌شود.[۸-۱۰] تقویت ژن HER-2 در ۲۵ تا ۳۰ درصد موارد سرطان مهاجم مجرایی پستان (Invasive Ductal Carcinoma)[۱۱-۱۴] و حدود ۶۰ تا ۷۵ درصد از سرطان‌های مجرایی درجا (Ductal Carcinoma In situ; DCIS) و ۱۰۰ درصد نوع DCIS Comedo Type و درصد ناچیزی (حدود ۰/۸ درصد) از نوع لوبولار مهاجم مشاهده می‌گردد.[۱۵-۱۸] البته آمار متفاوتی از نقاط مختلف دنیا در زمینهٔ میزان فراوانی +HER-2 گزارش شده است:

۵۸/۵٪ در ایران،[۱۹] ۵۷/۸ تا ۶۷٪ در چین،[۲۰و۲۱] ۵۵٪ در سوئد،[۲۲] ۵۳٪ در تایوان،[۲۳] ۴۶٪ در یونان،[۲۴] ۴۴٪ در آلمان،[۲۵] ۲۶٪ در قطر،[۲۶] ۱۹٪ در استرالیا،[۲۷] ۱۸/۱٪ در انگلستان،[۲۸] ۱۸٪ در اسپانیا،[۲۹] ۱۰ تا ۱۵٪ در ژاپن.[۳۰]

اولین بار سالمون (Salmon) و همکارانش در ۱۹۸۷ نشان دادند که تقویت ژن HER-2 می‌تواند به طور مستقل Overal Survival (OS) و Disease Free Survival (DFS) را در بیماران سرطان پستان که درگیری غدد لنفاوی نیز دارند، پیشگویی کند.[۳۱-۳۶] البته در بیماران بدون درگیری غدد لنفاوی هم، HER-2 به عنوان یک عامل مستقل پیشگویی کننده عاقبت بیماری مطرح است، به طوری که در یک مطالعه که در کانادا روی ۵۸۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان بدون درگیری غدد لنفاوی انجام شد، ثابت گردید که خطر عود بیماری در موارد +HER-2 بیشتر است.[۳۷]

روش‌های سنجش HER-2

با توجه به اهمیت روزافزون HER-2، سنجش آن به طور متداول در همهٔ بیماران سرطان پستان که اخیراً تشخیص داده شده‌اند، انجام می‌شود؛ البته می‌توان HER-2 را در نمونه‌های قدیمی (بلوک) سرطان پستان نیز سنجید.[۳۸]

همچنین اخیراً تحقیقاتی مبنی بر توانایی سنجش HER-2 در نمونه‌های سوزنی به دست آمده (Core Needle Biopsy) نیز گزارش شده است.[۳۹]

جهت تعیین وضعیت HER-2 از چندین روش مختلف استفاده می‌شود:[۴۰و۴۱]

۱. روش‌های جستجوی HER-2 در سطح ژن؛ که به سه شکل Polymerase Chain Reaction (PCR), Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) و Southern Blot انجام می‌شود.

۲.روش‌های جستجوی HER-2 در سطح نسخه‌برداری؛ که به شکل‌های RT - PCR و Northern Analysis انجام می‌شود.

۳.روش‌های جستجوی HER-2 در سطح پروتئین؛ که به شکل Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

Archive of SID

www.SID.ir

(ELISA) و Immunohistochemstry (IHC) و Western Blot انجام می‌شود.

جستجو به روش PCR و Southern Blot بیشتر دارای مصارف تحقیقاتی است و کاربرد بالینی ندارد.[۴۲] ولی روش Fluorescence In situ Hybridization (FISH) یک روش کمی و دقیق جهت بررسی تقویت ژن HER-2 است و دقیق‌ترین روش متداول در این زمینه می‌باشد. در این روش از یک DNA Probe که محتوی HER-2 است و با رنگ فلورسنت نشانه‌گذاری شده است، استفاده می‌شود؛ جهت بررسی DNA Probe را با DNA سلول تومورال که در پارافین ثابت شده است، بر روی لام مجاور می‌کنند تا این دو با هم ترکیب شوند. سپس از یک DNA Probe ثانویه که کروموزوم ۱۷ آن با رنگ دیگری علامت‌گذاری شده است استفاده می‌گردد و مجدداً این Probe دوم را هم با HER-2 رنگ شده، ترکیب می‌کنند که این حالت دوم را به عنوان شاهد در نظر می‌گیرند، و نهایتاً میزان ترکیب شدن بین HER-2 فلورسنت با سلول تومورال را با میزان ترکیب شدن Probe ثانویه یعنی شاهد سالم با HER-2 فلورسنت مقایسه می‌کنند. با استفاده از این روش یک کپی با تعداد مشخص از ژن HER-2 روی کروموزوم ۱۷ به دست می‌آید. برای همین این روش کاملاً کمی و دقیق ولی گران است و دسترسی به آزمایشگاه‌هایی که آن را انجام می‌دهند، مشکل می‌باشد.[۳۳و۴۱و۴۴]

ولی روشی که به طور رایج و با دستیابی آسان جهت سنجش وضعیت HER-2 بکار گرفته می‌شود، Immunohistochemstry (IHC) است.[۴۴-۴۶]

با این روش سنجش پروتئین HER-2 در سطح سلول انجام می‌گیرد. در این روش اسلایدی از بافت سرطانی را با آنتی‌بادی ضد HER-2 رنگ می‌کنند و سپس بر اساس میزان رنگ پذیری، تومورها را به چهار دسته تقسیم می‌کنند:

۱. HER-2 –
۲. HER-2 +
۳. HER-2 ++
۴. HER-2 +++

اشکالات این روش عبارتند از:

۱- IHC به صورت کیفی و ذهنی (Subjective) و نه عینی (Objective) انجام می‌شود و لذا دقت روش FISH را ندارد به طوری که در برخی مطالعات که در جهت مقایسه صحت اندازه‌گیری HER-2 به روش FISH و IHC انجام شده است، ثابت گردید که برخی موارد HER-2+ و HER-2++ در روش IHC، با روش FISH اصلاً مثبت تلقی نمی‌شوند و فقط HER-2+++ است که قطعاً به عنوان وضعیت مثبت HER-2 در نظر گرفته می‌شود، به دلیل ارزان‌تر و سریع‌تر بودن و دسترسی راحت به IHC هنوز هم در بسیاری نقاط دنیا و از جمله ایران، از این روش جهت تعیین HER-2 استفاده می‌شود.[۱۹و۴۷]

۲- اشکال دیگر IHC این است که چون انواع مختلفی از آنتی‌بادی به کار گرفته می‌شوند که هر کدام حساسیت (Sensitivity) و ویژگی (Specificity) متفاوتی دارند، ممکن است نتایج بررسی HER-2 در دو آزمایشگاه مختلف یکسان نشود.

۳- نگهداری نمونه‌ها در فرمالین یا ثابت کردن آنها در پارافین موجب تغییراتی در سطح سلولی می‌شود که باعث کاهش حساسیت سنجش HER-2 با روش IHC می‌گردد.

به دلیل اشکالات مذکور در مورد روش IHC، امروزه FISH به عنوان روش استاندارد سنجش HER-2 معرفی شده است.[۴۱و۴۲]

سطح سرمی HER-2

اخیراً گزارشات متعددی در مورد سنجش HER-2 در سرم، بزاق یا ترشحات پستان مطرح شده است. جهت سنجش HER-2 در این مایعات باید از روش ELISA استفاده شود.[۴۸و۴۹] که البته یک روش تحقیقاتی و نه بالینی سنجش HER-2 است؛ ولی مطالعات متعدد نشان داده‌اند که با سنجش HER-2 در سرم بیمار، قبل از ظهور متاستاز واضح می‌توان آن را کشف کرد، به طوری که در یک مطالعه نشان داده شد که سطوح سرمی افزایش یافته HER-2 در ۵۰٪ بیماران توانست متاستازهای مخفی را ۳ تا ۶ ماه قبل از ظهور علائم بالینی متاستاز تشخیص دهد.[۵۰] که این مسئله پیشرفت جدیدی در پیشگیری و درمان به موقع موارد متاستاتیک را نوید می‌دهد، لذا ممکن است در آینده از سنجش سطح سرمی HER-2 به عنوان یکی از نشانگرهای بررسی طی دوره‌های پیگیری بیماران سرطان پستان استفاده کرد.[۵۱] همچنین در یک مطالعه که در ایالات متحده امریکا روی بزاق زنان مبتلا به سرطان پستان انجام شده است این نکته مطرح گردیده که امکان دارد بتوان از این روش جهت غربالگری سرطان پستان نیز استفاده کرد.[۵۲]

Archive of SID

www.SID.ir

سطوح سرمی HER-2 به موازات شدت بیماری پیش می‌رود، می‌توان میزان افزایش یافته HER-2 در سرم بیمار (<15 $^{\mu g}/_{ml}$) را در ۱/۷٪ از بیماران مرحلهٔ (Stage) ۱، ۳٪ بیماران مرحلهٔ ۲، ۱۶/۷٪ بیماران مرحلهٔ ۳ و ۳۵/۵٪ بیماران مرحلهٔ ۴ پیدا کرد.[۵۱]

غلظت سرمی HER-2 با پیشرفت بیماری و عود آن نیز مرتبط است و همچنین سطوح سرمی افزایش یافته HER-2 ممکن است پاسخ دهی کمتر به هورمون درمانی را در بیماران +ER تخمین بزند. در مطالعات اولیه، سطوح بزاقی HER-2 در زنان با سرطان پستان به طور قطعی و مشخص بالاتر از زنان سالم یا زنان با توده‌های خوش خیم بوده پستان است.[۵۳و۵۴]

در یک مطالعه که در ایران و در سال ۱۳۸۳ انجام گرفت، نشان داده شد که شیوع موارد +HER-2 در بافت تومورال بدخیم به وضوح و به صورت معنی‌داری از بافت طبیعی پستان در اطراف تومور، بیشتر است.[۴۷]

تحقیقات متعدد نشان داده‌اند که سطح HER-2 در سرم بیمارانی که تحت درمان کمکی (شیمی درمانی و پرتودرمانی) بوده‌اند، قبل و بعد از درمان، کاهش مشخص و معنی‌داری پیدا می‌کند، که معرف تأثیر این درمان‌هاست؛ بنابراین از این روش جهت ارزیابی میزان اثربخشی درمان نیز می‌توان بهره جست.[۵۵]

HER-2 و DCIS

همانگونه که قبلاً نیز اشاره شد، میزان مثبت شدن HER-2 در DCIS از سرطان مهاجم پستان بیشتر است (۷۵ـ۶۰٪ در مقابل ۳۰ـ۲۵٪). چندین واقعه ژنتیکی لازم است تا سرطان درجا به نوع مهاجم تبدیل شود. مطالعاتی انجام شده است که پیشنهاد می‌کند ممکن است تقویت ژن HER-2 و بالتبع افزایش تولید پروتئین HER-2، یکی از مهمترین عوامل تبدیل و پیشرفت نوع درجا به نوع مهاجم باشد،[۵۶] که البته تحقیقات بیشتری جهت اثبات این نظریه لازم است. ارتباط قوی HER-2 با DCIS این نکته را مطرح می‌کند که HER-2 ممکن است یک نشانگر احتمالی برای عود پس از درمان محافظه‌کارانه DCIS باشد.[۱۵-۱۸]

HER-2 و وضعیت گیرندهٔ استروژن (ER)

ER یکی از عوامل تعیین پیش‌آگهی و همچنین از عوامل پیشگوئی‌کننده است. بیماران سرطان پستان +ER از پیش آگهی بهتری نسبت به انواع −ER برخوردارند و پاسخ درمانی خوبی به داروهای ضد استروژن (تاموکسیفن) که امروزه به عنوان یک اصل مهم در درمان سرطان پستان درآمده است، نشان می‌دهند.[۵۷و۵۸]

در مطالعات متعدد معلوم شد، تومورهایی که +HER-2 و +ER هستند نسبت به تومورهای −HER-2 و +ER، پاسخ کمتری نسبت به هورمون درمانی نشان می‌دهند که به نظر می‌رسد به دلیل تداخل عملکرد درون سلولی −HER-2 با گیرنده‌های هورمونی باشد که باعث مقاومت برخی تومورهای +ER به تاموکسیفن می‌شود.[۵۹]

در یک مطالعه که در ایالات متحده امریکا و در سال ۲۰۰۳ انجام شد، رده سلولی MCF-7 در سرطان پستان را که وابسته به استروژن و حساس به داروهای ضد استروژن می‌باشد با ژن HER-2 آلوده نمودند، پس از آن مشاهده کردند که این سلول‌ها غیر وابسته به استروژن و مقاوم به داروهای ضداستروژن (تاموکسیفن) شدند و اگر همین سلول‌ها را با آنتی‌بادی ضد HER-2 مواجه می‌کردند، گیرنده‌های استروژن مجدداً بازسازی می‌شدند و حساسیتشان را به داروهای ضد استروژنی به دست می‌آوردند.

این نتایج مطرح کرد که بین گیرنده‌های استروژن و HER-2 ارتباط قطعی و مشخصی وجود دارد و با آنتی‌بادی ضد HER-2 (Herceptin) ممکن است بتوان حساسیت گیرنده‌های استروژن را بازسازی کرد، به طوری که می‌توان تجویز این دارو همراه با داروهای ضد استروژن را به عنوان یک اصل درمانی در بیماران سرطان پستان در سنین قبل از یائسگی در نظر داشت.[۶۰و۶۱]

همچنین به نظر می‌رسد که بین وضعیت −ER و +HER-2 ارتباط معنی‌دار و مشخصی وجود داشته باشد، که البته هر دو این عوامل جزو عوامل تعیین پیش آگهی بد برای بیماران سرطان پستان می‌باشند.[۶۲-۶۵] حتی در بین بیماران با تومورهای +HER-2 و +ER، وقتی سنجش کمی میزان ER انجام گرفت، به خوبی معلوم شد که مقادیر کمی ER در تومورهای +HER-2 کمتر از مقادیر کمی ER در تومورهای −HER-2 است، و این مسئله نیز می‌تواند مؤید یکی از فرآیندهای مقاومت نسبی به درمان‌های هورمونی در بیماران +HER-2 باشد.[۶۰و۶۶]

Archive of SID

www.SID.ir

HER-2 و P53

P53 یک ژن سرکوب کننده تومور است که روی کروموزوم شماره ۱۷ واقع شده است و نقش آن به عنوان تنظیم کننده منفی تکثیر سلولی در ایجاد تومورهای مختلف و از جمله تومور پستان به خوبی روشن شده است. ژن P53 شناخته شده‌ترین ژن جهش یافته در سرطان‌های انسانی است. پروتئین طبیعی P53 که حاصل فعالیت طبیعی آن ژن می‌باشد، در مواجهه سلول‌ها با محرک‌هایی مثل اشعه یونیزان، شیمی درمانی، اسیدوز، محرومیت از عوامل رشد و هیپوکسی، با واسطه‌گری در مسیرهای خاصی از چرخهٔ سلولی موجب توقف آن و مرگ برنامه‌ریزی شده سلول‌ها می‌شود. ولی وقتی جهش در ژن P53 اتفاق می‌افتد، پروتئین حاصله شکل اصلی خود را از دست می‌دهد، به طوری که نیمهٔ عمر آن افزایش یافته و دیگر اعمال طبیعی خود را انجام نمی‌دهد. تولید بیش از حد (Overexpression) P53 که در حدود ۳۰٪ موارد سرطان پستان اتفاق می‌افتد، به خوبی با روش IHC قابل سنجش است و با درجهٔ تمایز بالای هسته، آنوپلوئیدی، جزء تکثیری بالا در چرخهٔ سلولی، +HER-2 و –ER مرتبط است. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که P53 مثبت در سرطان پستان، پیش آگهی بدتری را برای این بیماران تخمین می‌زند.[۶۷و۶۸] به طوری که در برخی تحقیقات نشان داده شده است، تولید بیش از حد P53 و HER-2 به عنوان دو عامل مستقل می‌توانند دوره حیات فارغ از متاستاز را در بیماران سرطان پستان تخمین بزنند.[۵۰و۶۹]

در یک مطالعه که در دانشگاه Alabama انجام شد، تجزیه و تحلیلی از نشانگرهای حیاتی مولکولی (Biomarker) جهت تعیین پیش‌آگهی سرطان پستان آغاز گردید؛ به دنبال ۱۵ سال پیگیری این بیماران معلوم شده است که مجموعه‌ای از تولید بیش از حد HER-2 و P53 با دقت بیشتری نسبت به سایر عوامل بالینی ـ آسیب شناختی می‌تواند میزان بقای بدون بیماری Disease Free Survival (DFS) و میزان بقاء کلی Overall Survival (OS) را پیشگویی کند.[۷۰]

در یک مطالعه که در ژاپن و در سال ۲۰۰۳ انجام شده است، معلوم گردید که بروز هم زمان P53 و HER-2 ارزش پیشگویی کننده مشخص‌تر و قطعی‌تری نسبت به حالاتی دارند که یکی از این دو عامل مثبت شده باشد و ارزش تعیین پیش آگهی این دو عامل مستقل از یکدیگر است.[۷۱]

HER-2 و نوع آسیب شناسی تومور

تولید بیش از حد HER-2 در تمام موارد DCIS با درجهٔ تمایز بالا (Comedo Type) و در ۶۰ تا ۷۵٪ DCIS به طور کلی و در ۲۵ تا ۳۰٪ کارسینوم مهاجم مجرایی و در درصد کوچکتری از کارسینوم لوبولر مهاجم دیده می‌شود.

نوع آسیب‌شناسی تومور نیز یک عامل تعیین پیش‌آگهی در سرطان پستان است، به طوری که بهترین پیش‌آگهی در کارسینوم نوع توبولر و بدترین پیش‌آگهی در نوع Not Specified Type (NST) Ductal دیده می‌شود.[۷۲و۷۳]

در یک مطالعه که در استرالیا انجام شده است جهت تخمین وضعیت HER-2 در سرطان پستان و بر اساس اطلاعات بالینی، بافتی و آسیب‌شناختی، معلوم شد که ۹۵/۵٪ از تومورهای +HER-2 از نوع کارسینوم مجرایی و فقط ۰/۸٪ آنها کارسینوم لوبولر بودند. در این مطالعه پیشنهاد شده است که به دلیل احتمال خیلی ضعیف مثبت شدن HER-2 در کارسینوم لوبولر، سنجش روتین HER-2 در این کارسینوم لازم نیست و بیشترین میزان مثبت شدن HER-2 در نوع Not Specified Type (NST) Ductal دیده می‌شود.[۱۳]

بنابراین بین +HER-2 و کارسینوم مهاجم مجرایی پستان ارتباط مشخص و معنی‌داری وجود دارد.[۷۴]

HER-2 و درجهٔ تمایز (Grade)

درجهٔ تمایز یکی از قوی‌ترین و شناخته شده‌ترین عوامل تعیین پیش‌آگهی و تخمین عوامل پیشگوئی‌کننده در سرطان پستان است.[۷۴و۷۵]

توجه خاص به تمایز بافتی به عنوان یک نشانگر شکل‌شناسی (Morphologic) تهاجمی بودن تومور مطرح است. این عامل تا حدودی مستقل از وضعیت غدد لنفاوی عمل می‌کند و توسط آسیب‌شناسان و به طور معمول روی نمونه‌های تومور تعیین می‌شود.

روش‌های مختلفی جهت تعیین درجهٔ تمایز وجود دارد که یکی از معروف‌ترین و کاربردی‌ترین آنها روش Bloom and Richardson است که بر اساس ۳ خصوصیت:

۱ـ میزان تشکیل توبول‌ها

۲ـ تعداد میتوز

۳ـ میزان پلئومورفیسم هسته، تقسیم‌بندی انجام می‌شود. تومورها بر مبنای امتیازی که به دست می‌آورند. در ۳ گروه زیر خلاصه می‌شوند:[۷۶]

Archive of SID

www.SID.ir

Grade I=Low grade	*۳-۵ امتیاز*	*Well Differentiated*	*تمایز خوب*
Grade II=Intermediate grade	*۶-۷ امتیاز*	*Moderately Differentiated*	*تمایز متوسط*
Grade III=High grade	*۸-۹ امتیاز*	*Poorly Differentiated*	*تمایز ضعیف*

تومورهای با درجهٔ تمـایز پایین در اقلیتند. به نظر می‌رسد درجهٔ تمایز بافتی با افزایش اندازهٔ تومـور و مرحلهٔ بیماری افزایش می‌یابد. به عنوان یک خصوصیت منفرد، درجهٔ تمایز بافتی یک تخمین زنندهٔ قطعی و مشخص در مورد مرگ و میر بیماران سرطان پستان می‌باشد. اگر درجهٔ تمایز هسته و درجهٔ تمایز بافتی در یک تومور پایین باشد، پاسخ‌دهی بهتری به شیمی درمانی کمکی نشان خواهـد داد، یعنی انجام شیمی درمانی کمکی در بیماری که دچار درگیـری غـدد لنفاوی است و درجهٔ تمـایز III دارد نسبت به بیمار +Node که درجهٔ تمـایز I دارد، باعـث پیشرفـت بهتری در پیش‌آگهی و عاقبت بیماری خواهـد شد.[۷۷]

در بین بیمـاران بدون درگیـری غـدد لنفاوی نیز اثرات پیش‌آگهی دهنده درجهٔ تمایز به وضوح مشخـص است؛ در یک بررسی که توسط Fisher انجام شده است، معلـوم گردید که درجهٔ تمـایز یک عامل تعیین کننده بسیار مهـم عاقبت بیمار نسبت به وضعیت گیـرنده‌های هـورمونی است و همچنین از نظر تخمین مـدت DFS، درجهٔ تمایز پس از اندازهٔ تومـور در مرتبهٔ دوم اهمیت قـرار دارد، به طوری که می‌توان پیشگـویی کرد اگـر بیمار با سرطان پستان و بدون درگیری غـدد لنفاوی و از نظـر تمایـز خـوب باشد (Well Differentiated)، مدت حیات ۵ ساله حـدود ۱۰۰٪ خواهـد داشت.[۷۸]

به طور کلی می‌توان گفت مدت حیات ۵ ساله بیماران با تومورهای خوب تمایز یافته ۹۵٪، با تمایز متوسط ۷۵٪ و با تمایز ضعیف ۵۰٪ است. در تجزیه و تحلیل‌های چند متغییری نیز از درجهٔ تمایز به عنوان محکم‌ترین تخمین زنندهٔ مـرگ ناشی از سرطان پستـان یاد می‌شـود.[۵۱]

در مطالعه‌ای که در آمریکا و در سال ۲۰۰۳ انجام شده است نیـز ارتبـاط +HER-2 و G III با P=0.0004 معنی‌دار نشان داده شده است.[۱۸]

همچنین در مطالعهٔ دیگری که در استـرالیا و در همین سال انجام شد، اثبات گردید ۹۷٪ از موارد +HER-2 از نظر تمایز در G II یا G III قرار دارند.[۱۳] در مطالعهٔ مشابه دیگر در اسپانیا و در سال ۲۰۰۳ انجام شد نیز معلوم گردید که اکثر موارد +HER-2 از نظـر تمایـز در درجات تمایـز بالا قـرار می‌گیـرند.[۲۹]

HER-2 و سن مبتـلایان

در مطالعه‌ای که در ایران و در سال ۱۳۸۲ روی ۲۰۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان انجام گرفت، نشان داده شد که تعداد مـوارد +HER-2 در سنین حوالی یائسگی (۴۶-۵۵ سال) بیشتـر از مبتلایان مسن‌تر است، به طـوری که اکثـر مـوارد سـرطان در این سنین، +HER-2 و –ER و +P53 است که مـؤید پیش‌آگهـی بدتـر این گـروه، نسبت به بیماران مسن‌تر است.[۱۹]

البته این نتیجه در مطالعهٔ دیگـری که در آمـریکا در سال ۲۰۰۳ انجام شد نیـز به دست آمـد، به طوری که متوسط سنی بیمـاران +HER-2 کمتر از بیماران –HER-2 گـزارش شد، یعنی میـزان موارد +HER-2 در سنین جـوان‌تر بیشتر است، که این حقیقـت می‌تواند معـرف تفاوت‌های بنیادی زیست‌شناختی در سرطان پستان افـراد جـوان‌تر و افـزایش خطـر عـود در آنـان باشد.[۱۸]

در مطالعهٔ مشابه دیگری که در سوئیس و در سال ۲۰۰۲ در جهت بررسی نشانگـرهای زیستی سرطان پستان و ارتباط آنها با سن مبتلایان به انجام رسید، نتیجه‌گیری شد که سرطان‌های پستانی که در سنین بالاتر ظاهـر می‌شوند، رشد آهسته‌تری دارند، احتمال +ER بودن در آنها بیشتر است و کمتـر ممکن است +HER-2 و P53 مثبت باشند.[۷۹]

کاربـرد HER-2 بـه عنـوان عامـل تعییـن پیش‌آگهی (Prognostic Factor) در سرطان پستان

تولید بیش از حـد HER-2 منجـر به افـزایش پیام‌های سلولی مربوط به میتوز و تزاید تکثیر سلول می‌شود. این تغییر ملکولی باعث یک پیش‌آگهی بد بالینی در مراحل اولیه سرطان پستان می‌شود، که منجـر به کوتاه شدن دورهٔ بیماری تا عود مجـدد و کوتاه شدن حیات کلی بیمـار می‌گـردد.[۸۰]

تولیـد بیش از حـد HER-2، یک عامل مستقـل تعیین پیش‌آگهی در سرطان پستان است که خطر عـود بیماری را هم در افـراد دچار درگیـری غـدد لنفاوی و هم بدون درگیری غدد لنفـاوی، ۲ تا ۳ برابر افـزایش می‌دهد.[۸۱-۸۳]

Archive of SID

www.SID.ir

در افراد +HER-2 احتمال متاستاز با سرعت بیشتری نسبت به افراد –HER-2 رخ می‌دهد، به طوری که HER-2 به عنوان یک عامل تخمین‌زنندهٔ مستقل دورهٔ حیات بدون متاستاز در نظر گرفته می‌شود.[۵۰]

مطالعات متعدد بالاتفاق نشان داده‌اند که HER-2 یک عامل تعیین کننده پیش‌آگهی نامطلوب در بیماران سرطان پستان است.[۸۴و۸۵] بنابراین به دلیل اطلاعات فراوانی که با دانستن HER-2 به دست می‌آید، توصیه شده است سنجش HER-2 به طور متداول در تمام بیماران سرطان پستان انجام شود.[۳۱و۸۶]

در یک مطالعه که در ژاپن روی ۲۳۹ بیمار با سرطان پستان انجام شده است، بیماران –HER-2 به طور مشخصی طول عمر بیشتری پس از اولین عود خود داشتند، در این مطالعه HER-2 به عنوان یک عامل مستقل تعیین پیش‌آگهی پس از عود مطرح شده است.[۳۲]

در یک تجزیه و تحلیل چند متغیری که در سال ۲۰۰۲ در اسپانیا انجام شده است، نشان داده شد که سطوح بالای HER-2 در سرم بیماران سرطان پستان که درگیری غدد لنفاوی نیز دارند خطر عود و مرگ و میر ناشی از آن را تا ۲ برابر نسبت به آنهایی که سطح HER-2 در آنها طبیعی است، افزایش می‌دهد و همچنین در این مطالعه پیشنهاد شد از آنجا که مقادیر بالای HER-2 با DFS و OS مرتبط است، با سنجش کمی HER-2 به روش ELISA می‌توان گروهی از بیماران سرطان پستان که در خطر بالایی از عود قرار دارند را جهت انجام درمان‌های تهاجمی‌تر شناسایی نمود.[۳۳]

در مطالعهٔ دیگری که در آلمان و در سال ۲۰۰۴ به انجام رسیده است، HER-2 در یک تجزیه و تحلیل چند متغیری همراه با CA15-3 مقایسه و بررسی شد. در این مطالعه معلوم گردید که HER-2 یک عامل پیشگویی‌کننده مستقل و قوی جهت تخمین حیات پس از عود در بیماران با سرطان متاستاتیک پستان است و برخلاف آن که CA15-3 خود یک نشانگر حجم تومور (Tumor Load) می‌باشد، در این مورد، ارتباط معنی‌داری را با حیات بیمار پس از عود نشان نداد، بنابراین به نظر می‌رسد اثر تعیین پیش‌آگهی HER-2 ممکن است نه تنها با حجم تومور، بلکه با رفتار زیستی تومور نیز مرتبط باشد.[۳۵]

در مطالعهٔ دیگری که در فنلاند در سال ۲۰۰۴ انجام شده است، در مورد تومورهای مراحل اولیهٔ پستان ($T_1N_0M_0$) و ارتباط آنها با HER-2 تحقیق شد. در این مطالعه اشاره شده است علیرغم این که عاقبت بسیار خوبی را برای بیماران این مرحله ابتدایی سرطان پستان انتظار داریم، گاهی مرگ و میرهای غیر منتظره‌ای در بین این بیماران دیده می‌شود. در این راستا بررسی نشانگرهای متعددی در این دسته از بیماران شروع شد و نهایتاً به این نتیجه رسیدند که افزایش تولید HER-2 می‌تواند یکی از معرف‌های قابل اعتماد جهت تعیین پیش‌آگهی نامطلوب در بیماران این مرحله باشد؛ و البته نشانگرهای دیگر از جمله P53+, ER-, Ki-67+ نیز در این زمینه مؤثرند.[۸۷]

مطالعهٔ دیگری در ایتالیا و در سال ۲۰۰۴ در جهت بررسی نقش HER-2 در سرطان‌های متاستاتیک پستان که تحت درمان‌های کمکی نیز بودند، انجام گردید. در این مطالعه نشان داده شد DFS در بیماران با سرطان متاستاتیک پستان که HER-2+ بودند، ۱۷/۶ ماه و در افراد HER-2–، ۴۴ ماه بود. همچنین OS در مبتلایان به سرطان متاستاتیک پستان که HER-2+ بودند، ۲۷/۶ ماه و در HER-2–، ۵۰/۳ ماه بود. این نتایج نشان دادند که تولید بیش از حد HER-2 عاقبت بدتری را در بیماران با سرطان متاستاتیک پستان که با دوز بالای شیمی‌درمانی درمان می‌شوند، رقم می‌زند و این نکته علیرغم این حقیقت است که این بیماران نسبت به بیماران HER-2– پاسخ بهتری به برخی رژیم‌های شیمی‌درمانی می‌دهند.[۸۸]

در یک بررسی که در استرالیا و در سال ۲۰۰۴ انجام شد، HER-2 به عنوان یک عامل کاملاً مستقل تعیین پیش‌آگهی سرطان پستان معرفی گردید؛ به طوری که محققین این مطالعه هیچ ارتباطی را بین HER-2 و سایر عوامل تعیین پیش‌آگهی مثل درجهٔ تمایز، اندازهٔ تومور، وضعیت ER و درگیری غدد لنفاوی قائل نشدند.[۲۷]

با توجه به اینکه وضعیت غدد لنفاوی یک عامل افتراق دهندهٔ اصلی در تعیین پیش‌آگهی سرطان پستان است، در پیشگویی عاقبت بیماران بدون درگیری غدد لنفاوی، تناقضاتی به چشم می‌خورد. در همین راستا، مطالعه‌ای در کانادا روی ۵۸۰ بیمار سرطان پستان که درگیری غدد لنفاوی نداشتند، انجام گرفت و به این نتیجه رسیدند که خطر افزایش یافته عود در بیمارانی که درگیری غدد لنفاوی نداشتند، ولی HER-2+ بودند، وجود دارد؛ و به این ترتیب نقش بارز HER-2 در کمک به تعیین پیش‌آگهی بیماران بدون درگیری غدد لنفاوی نیز مشخص گردید.[۳۷]

Archive of SID

www.SID.ir

یک مطالعه که در سال ۲۰۰۴ و در یونان انجام شده است، نشان داد که قدرت تعیین پیش‌آگهی در مورد نوع بافتی تومور (Pathology) و مرحلهٔ بیماری (Staging)، از HER-2 و P53 قوی‌تر است؛ در این مطالعه پیشنهاد شده است که جهت اثبات نقش HER-2 و P53 مطالعات بیشتری لازم است؛ ضمناً از آنجا که در این مطالعه بیماران بدون درگیری غدد لنفاوی که HER-2+ بودند، خطر مرگ و میر بیشتری داشتند، توصیه شده است که در این دسته بیماران درمان سیستمیک کمکی به صورت تهاجمی اعمال شود.[۲۴]

یکی دیگر از جنبه‌های جالب توجه در مورد HER-2 در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۳ در ایتالیا انجام شده است، مشخص گردید. در این مطالعه به بررسی اثر جراحی روی تکثیر سرطان‌های پستان HER-2+ پرداخته شد و مشخص گردید اگر سرطان‌های باقی مانده پستان که در عرض ۴۸ روز پس از جراحی اولیه، مجدداً عمل شده‌اند، HER-2+ باشند، تکثیر افزون‌تری را نسبت به انواع HER-2− نشان خواهند داد. در این مطالعه، مایع ناشی از تخلیه زخم (Drainage) و نمونه‌های سرمی پس از جراحی را با سلول‌های سرطانی HER-2+ در محیط آزمایشگاه مواجه کردند و مشاهده نمودند که رشد این سلول‌ها افزایش پیدا کرده است؛ در حالی که اگر HER-2 را از غشای سلول برمی‌داشتند، کاهش قطعی و مشخصی در میزان تکثیر رخ می‌داد. محققین این مسئله را چنین توجیه کردند که وجود عوامل رشد شبیه عوامل رشد اپیدرمی در نمونه‌های سرمی پس از جراحی و مایعات تخلیه شده از زخم موجب تحریک HER-2 به عنوان یک گیرنده عوامل رشد اپیدرمی می‌شود که تکثیر و رشد سلول‌های سرطانی پس از جراحی را باعث می‌گردد.[۸۹]

کاربرد HER-2 به عنوان یک عامل تعیین کنندهٔ خط مشی درمان در سرطان پستان

مناسب‌ترین نوع درمان سیستمیک برای یک جمعیت از مبتلایان به سرطان پستان از طریق کارآزمایی‌های بالینی تعیین می‌شود. گوناگونی انواع مختلف سرطان پستان باعث می‌شود که فواید متفاوتی از یک رژیم درمانی عاید هر بیمار شود. بنابراین پزشکان به عوامل تخمین زنندهٔ پاسخ به درمان نیاز دارند تا برای هر بیمار با خصوصیات سرطان خودش، درمان مناسبی را تجویز نمایند.[۹۰]

یک نمونه از مهمترین و شناخته شده‌ترین این عوامل، وضعیت گیرنده‌های استروژن است که مثبت شدن آن، لزوم تجویز درمان ضد استروژن (تاموکسیفن) را ایجاب می‌کند.[۹۱]

عامل جدیدتری که در این زمینهٔ کاربرد وسیعی پیدا کرده، استفاده از وضعیت HER-2 است، از آنجایی که تولید بیش از حد HER-2 و افزایش فعالیت کینازی آن باعث رفتار تهاجمی تومورهای HER-2+ می‌شود، این عامل به عنوان یک هدف (Target) جذاب برای تداخلات درمانی به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌هایی که بتوانند با اثرات کینازی HER-2 مقابله کنند، درآمده است.[۹۲]

در سال ۱۹۹۸ آنتی‌بادی منوکلونال انسانی به نام Trastuzumab یا Herceptin توسط FDA پذیرفته شده است. این آنتی‌بادی که بر ضد HER-2 عمل می‌کند، ابتدا به عنوان یک درمان استاندارد برای موارد متاستاتیک سرطان پستان مطرح گردید.[۹۳] ولی امروزه کم‌کم به صورت جزئی از درمان‌های استاندارد ضد سرطان پستان، به تنهایی و یا در کنار سایر داروهای شیمی‌درمانی جهت موارد HER-2+ درآمده است.[۹۴-۱۰۱]

مطالعات نشان داده‌اند که بهترین پاسخ درمانی به این دارو در تومورهایی که از نظر وضعیت HER-2 با IHC، +++ هستند و یا با روش FISH مثبت تلقی شده‌اند، دیده می‌شوند؛ و اگر Trastuzumab با داروهای شیمی‌درمانی همراه شود، اثر آن بیشتر از مواقعی است که شیمی‌درمانی به تنهائی استفاده می‌شود.[۱۰۲و۱۰۳]

تعیین وضعیت HER-2 نه تنها در شروع درمان با آنتی‌بادی ضد HER-2 مؤثر است، بلکه در تعیین نوع شیمی‌درمانی برای بیماران HER-2+ نیز نقش به سزایی دارد. به طوری که در یک بررسی در ایتالیا و در سال ۲۰۰۳ نشان داده شد که دوره حیات بدون عود و دورهٔ حیات کلی بیمار در مبتلایان به سرطان پستان که HER-2+ هستند، اگر با CMF (سیکلوفسفامید، متوترکسات، فلوراوراسیل) و ADM (آدریامایسین) درمان شوند، نسبت به آنهایی که فقط با CMF درمان می‌شوند، طولانی‌تر خواهد بود. این مطالعه پیشنهاد کرد که اضافه کردن ADM به CMF در رژیم‌های درمانی مبتلایان به سرطان پستان HER-2+، در افزایش طول عمر این بیماران مفید است.[۱۰۴]

در برخی منابع به یک مقاومت نسبی به رژیم CMF و یک حساسیت به دوکسوروبیسین، در بیماران HER-2+ اشاره شده است.[۱۰۵]

Archive of SID

www.SID.ir

حتی امروزه تحقیقاتی در مورد درمان پیش از عمل جراحی با Trastuzmab نیز انجام شده است، به طوری که در دو مطالعهٔ مشابه، بیماران سرطان پستان که +HER-2 بودند و در مراحل ۲ یا ۳ قرار داشتند، قبل از عمل جراحی با Trastuzumab و Paclitaxel درمان شدند، سپس تحت عمل جراحی قرار گرفتند و بعد از عمل نیز درمان کمکی با دوکسوروبیسین و سیکلوفسفامید برای آنان ادامه یافت. نتایج این مطالعات مؤید پاسخ بالینی ۷۵٪ در این بیماران بود و ضمناً میزان پایه HER-2 در سرم بیماران، پس از درمان مذکور و قبل از عمل جراحی کاهش یافته بود.[۱۰۶و۱۰۷]

در مطالعهٔ دیگری که به بررسی تأثیر درمان هفتگی و طولانی مدت با Trastuzumab و Paclitaxel در بیماران سرطان متاستاتیک پستان و +HER-2 پرداخته بود، نشان داد که این درمان نه تنها به خوبی توسط بیماران تحمل می‌شود، بلکه باعث تأثیر چشمگیری روی عاقبت بیماری می‌گردد، به طوری که حداقل ۶ ماه به طول عمر بیماران با سرطان پیشرفته و متاستاتیک پستان اضافه می‌کند.[۱۰۸و۱۰۹]

با توجه به این که وضعیت HER-2 در متاستازهای ناشی از سرطان پستان نیز منعکس کنندهٔ وضعیت این گیرنده در تومور اولیه است، در مواردی که نمونه‌ای از تومور اولیه در دسترس نیست، می‌توان وضعیت HER-2 را از روی نمونه‌های متاستاتیک نیز مشخص کرد، تا شاید بتوان از درمان‌های جدید ضد HER-2 در این بیماران سود جست.[۱۱۰-۱۱۲]

مصارف تشخیصی و درمانی آنتی‌بادی ضد HER-2

یکی از کاربردهای جدید آنتی‌بادی ضد HER-2، استفاده از این آنتی‌بادی در مصارف تشخیصی است. در یک مطالعه، آنتی‌بادی ضد HER-2 را با استفاده از Tc^{99} نشاندار می‌کنند، پس از تجویز این ماده به بیمار و سپس سینتی‌گرافی از وی، می‌توان به تشخیص سرطان‌های مخفی، که دچار افزایش سطح HER-2 هستند پی برد.[۵۲]

ضمناً از آنتی‌بادی ضد HER-2 به عنوان حساس‌کنندهٔ اشعه (Radoi Sensitizer) نیز استفاده می‌شود؛ به طوری که دیده شده است، اگر پرتودرمانی در بیماران سرطان پیشرفته پستان با Trastuzumab همراه شود، تأثیر بهتری از مواقعی که پرتودرمانی به تنهایی انجام می‌گیرد، خواهد داشت.[۱۱۳]

امروزه آنتی‌بادی ضد HER-2 به عنوان درمان استاندارد در سرطان‌های متاستاتیک پستان که +HER-2 هستند، از سوی FDA پذیرفته شده است، که دارای فواید و عوارضی است.

فواید درمان با آنتی‌بادی ضد HER-2

۱ـ HER-2 در سلول‌های تومورال به میزان بالاتری تظاهر پیدا می‌کند.

۲ـ قسمت خارج سلولی این گیرنده محتوی ۲ منطقهٔ شبیه ایمونوگلوبولین است که به خوبی توسط آنتی‌بادی تشخیص داده می‌شود، به طوری که این آنتی‌بادی با قدرت ترکیبی بالایی و بدون واکنش متقاطع با سایر گیرنده‌ها، به مسدود کردن گیرندهٔ HER-2 می‌پردازد.

۳ـ تولید بیش از حد پروتئین HER-2 در سلول‌های سراسر تودهٔ بدخیم، توزیع یکسانی دارد، بنابراین همهٔ سلول‌های یک توده، به طور همگن در معرض این آنتی‌بادی قرار می‌گیرند.[۱۱۴]

عوارض درمان با آنتی‌بادی ضد HER-2

از آنجا که HER-2 به طور گسترده و البته با تظاهر کمتری در بسیاری از بافت‌های طبیعی بدن هم وجود دارد، ممکن است تجویز این آنتی‌بادی، باعث مسدودکردن گیرندهٔ طبیعی HER-2 و ایجاد عوارض گردد، که البته در این زمینه تاکنون دلایلی مبنی بر مسمومیت با این دارو گزارش نشده؛ فقط موارد معدودی از حساسیت هنگام تزریق مشاهده گردیده است.

Trastuzumab با تضعیف DNA در سلول‌های سرطانی، فعالیت سلول‌کشی داروهای شیمی‌درمانی را تقویت می‌کند، لذا امروزه از این دارو به عنوان خط اول درمان سرطان پستان و همراه با داروهای شیمی‌درمانی به عنوان درمان خط دوم و سوم، در موارد متاستاتیک سرطان پستان یاد می‌شود؛ چرا که گزارشات متعددی مبنی بر پاسخ مناسب به این دارو در بیمارانی که پس از شیمی‌درمانی دچار عود شده‌اند، گزارش شده است. میزان تأثیر Trastuzumab وقتی با سایر داروهای شیمی‌درمانی بکار گرفته شود، بیشتر از وقتی است که این دارو به تنهایی استفاده می‌شود، البته باید افزایش در اختلال عملکرد قلبی که یکی از عوارض نادر Trastuzumab است و در صورت همراهی این دارو با دسته دارویی آنتراسیکلین‌ها، تشدید می‌شود را، مد نظر داشت.[۱۱۵]

Archive of SID

www.SID.ir

نتیجه‌گیری

HER-2 یک عامل تعیین پیش‌آگهی و تخمین‌زنندهٔ پاسخ به درمان در سرطان پستان است که اخیراً مورد توجه فراوان قرار گرفته است. تولید بیش از حد HER-2 معرف پیش‌آگهی بدتر، طول عمر کوتاه‌تر و متاستاز زود هنگام می‌باشد. ارتباط HER-2 با سایر عوامل تعیین پیش‌آگهی نامطلوب بیماری، مثل درجات بالای تمایز سلولی، ER- و P53+ و Ki-67 و نوع آسیب‌شناسی کارسینوم مجرایی (در مقابل کارسینوم لوبولار) کمک شایان توجهی در تخمین عاقبت نه چندان روشن این بیماران ارائه می‌دهد، تا شاید بتوان با اطمینان بیشتری گروه‌های پرخطر بیماران را شناسائی نمود و درمان‌های تهاجمی‌تری را برای آنان در نظر گرفت و سایرین را که در گروه کم خطر قرار می‌گیرند، از عوارض و مسمومیت‌های ناشی از این درمان‌ها مصون نگه داشت.

کشف آنتی‌بادی ضد HER-2 انقلابی در درمان سرطان پستان ایجاد کرده است؛ چرا که این درمان بیولوژیک نه تنها عوارض درمان‌های سایتوتوکسیک را ندارد، بلکه به عنوان درمان استاندارد در موارد متاستاتیک سرطان پستان از سوی FDA پذیرفته شده است؛ که این کشف نیز بر اهمیت نقش HER-2 در سرطان پستان افزوده است، لذا تعیین وضعیت این نشانگر سرنوشت‌ساز، به طور روتین و در همهٔ بیماران مبتلا به سرطان پستان توصیه می‌شود.

Archive of SID

www.SID.ir

Abstract:

The Role of HER-2 in Prognosis and Treatment of Breast Cancer

Article Review

Mirmalek S.A. MD[*]*, Elhamkani E. MD*[**]*, Mahmoodzadeh H. MD*[***]

Introduction & Objective: Human Epidermal growth factor Receptor-2 as a new prognostic and predictive factor has been believed as an essential measurement in breast carcinoma.

Materials & Methods: Review of recent published articles on HER-2, selecting 280 and referring to 115 articles.

Results: Human Epidermal growth factor Receptor-2 is an oncoprotein epidermal growth factor receptor produced by a so called cell surface oncogene. Overexpression results in aggressive behavior; early lymphnode and distant metastasis and poor prognosis in breast carcinoma.

Positive HER-2 as a Predictive factor leads to a biologic and less side results treatment (Herceptin).

Conclusions: HER-2 is a prognostic and Predictive factor and must be considered in all Breast Carcinoma cases.

Key Words: Breast Carcinoma, HER-2

[*] *Associate Professor of General Surgery, Azad University of Medical Sciences and Health Services, Boali Hospital, Tehran, Iran*

[**] *Associate Professor, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Shariati Hospital, Tehran, Iran*

[***] *Resident of General Surgery, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Shariati Hospital, Tehran, Iran*

Archive of SID

www.SID.ir

References:

1. Vander Geer P, Hunter T, Lindberg RA. Receptor protein-tyrosin kinase and transduction pathway, Annu Rev Cell Biol 1994; 10: 251-337.
2. Pinkas-Kramaski R, Alory I, Yarden Y. Erb B receptor and EGF-like ligands: cell lineage determination and oncogenesis through Combinatorial Signaling, J Mamm Gland Biol Neoplasia 1997; 2 (2): 97-107.
3. Eccles SA. The Role of c - erbB2/Her-2/ neu in breast cancer progression and metastasis. J Mammary Gland Biol Neoplasia 6: 393, 2001.
4. Blume-Jensen P, Hunter T. oncogenetic kinase signaling. Nature 411: 355, 2001.
5. Coussens L et at. Tyrosin Kinase receptor with extensive homology for EGF reccptor shares choromosomallocation with neuoncogen, Science 1995; 230: 1132-9.
6. King CR, Kraus MH, Auroson SA. Amplification of a novel c - erb - B2 related gene in human mammary carcinoma, science 1995; 229: 974-6.
7. Reese DM, Salmon DJ. HER-2/neu signal transduction in human breast and ovarian cancer. Stem cells 1997; 15: 1-8.
8. Carraway K Cantley L. A new acquaintance for erbB3 and erbB4: a role for receptor heterodimerization in growth signaling. Cell 1996; 78: 5-8.
9. Sliwkowski M, Schaefer G, Akita R et al. Coexpression of erbB2 and erbB3 protein reconstitutes a high affinity receptor for heregulin, J Biol chem. 1998; 269: 15661-5.
10. Plowman G et al. Ligand - Specific activatinn of HER4/P185 erbB4, a fourth member of epidermal growth factor receptor family. Proc NatI Acad Sci USA 1993; 90: 1746-50.
11. Burstein HJ et al. HER2 or Not HER2: That is the question. J din Oncol2005 Feb 28; P50732 - 183x.
12. Zhou BP; Hung MC. Dysregulation of cellular signaling by HER-2/neu in breast cancer. Semi oncol 2003 Oct; 30(16): 38-48.
13. Bilious M et at. Predicting the HER2 status of breast cancer from basic histopathology data. Breast 2003 Apr; 12(2): 92-8.
14. Henahan S. HER-2/neu vs Breast cancer. National health musemn. 2002 feb; 1(1): [www.Braestcancer.com] Available from science update.
15. Latta EK et al. The Role of HER2/neu over expression I amplification in the progression of ductal carcinoma in situ to invasive carcinoma of the breast cancer. Modem pathology 2002 Dec; 15(12):1318-25.
16. Di Gio Vanna MP et al. Active signaling by HER2/neu in a Subpopulation of HER-2 over expressing ductal Carcinoma insitu clinicopathological Correlates. Cancer Research 2002 Nov; 62(22): 6667-73.
17. Gullick WJ et al. A new model for ductal carcinoma insitu suggests strategies for treatment. Breast Cancer Research. 2002; 4(5): 176-8.
18. Rodrigues NA et at Differences in the pathologic and molecular features of in tra ductal breast carcinoma between younger and older women. Cancer 2003 Mar; 97(6): 1393-1403.
۱۹. میرمالک ع. تیرگری ف. حاجیلو م. بررسی شیوع گیرندهٔ **Her2**، رسپتورهای هورمونی و **P53** در ۲۰۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان که در سال‌های ۸۰ و ۸۱ به انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی مراجعه کرده بودند. دانشکدهٔ پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی ۱۳۸۲.
20. Yang J et al. Expression of C-erbB2 protein in breast cancer and its clinical significance. Journal of west China 2002 Mar ;30(1): 75-6.
21. Mai GF et al. Association of progesterone receptor and HER-2 expressions with the survival time of patient with breast cancer. Di Yi Jun 2003 Apr; 23(4): 372-4.
22. Gancberg D et al. Comparison of HER-2 status between primary breast cancer and corresponding distant metastatic site. Annals of oncology 2002 Jul; 13(7): 1036-43.
23. Chen HR et al. P53 and C-erbB2 but not bcl-2 are predictive of metastatic-free survival in breast cancer patients receiving past - mastectomy adjuvant raidio therapy in Taiwan. Japanese Journal of clinical oncology 2002 Sep; 32(9): 332-9.
24. Kokolis DP et al. Tumor histology and stage but not p53, HER2 / neu or cathepsin D expression and independent prognostic factors in breast cancer patients. Anti cancer Res 2004 May; 24(310): 2061-8.
25. Zemzoum I et al. Invasion factor uPA/PAI-1 and HER-2 status provide independent and complementary information on patient outcome in node - negative breast cancer. Journal of Clinical Oncology 2003 Mar; 21(6): 1022-8.
26. Rasul KI et al. study of HER-2/neu status in Gatari women with breast Carcinoma. Saudi Med J 2003 Aug; 24(8): 832-6.
27. Dandachi N et al. Evaluation of the clinical significance of Her-2 amplification by chromogenic in situ bybridisation in patients with primary breast cancer. Anti Cancer Res 2004 Jul; 24(4): 2401-6.
28. Carney WP et al. Monitoring the circulating levels of the HER-2/neu Onco protein in Breast Cancer. Clin Breast Cancer 2004 Jan; 5(2): 105-16.
29. Lopez Guerrero JA et al. Histological tumor grade Correlate with Her-2 status in invasive breast cancer. Arkhpatol 2003 Jan; 65(1): 50-5.
30. Kumar-Sinha C et al. Transcription analysis ofHER-2 reveals a molecular connection to fatty Acid synthesis. Cancer Research 2003 Jan; 63(1): 132-9.

Archive of SID

www.SID.ir

۴۷. میرمالک ع. تیرگری ف. علیزاده ح. بررسی و مقایسهٔ بین توده‌های بدخیم پستان با بافت خوش‌خیم اطراف ضایعه از نظر وجود گیرندهٔ Her2. دانشگاه پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی ۱۳۸۳.

48. Schawartz MK and others: Monitoring therapy by serum HER2/neu. Int J BioI Makers 2000; (15): 324-329.
49. Streckfus C and others: The Presence of Soluble c-erbB2 in saliva and serum of women with breast carcinoma: a preliminary study. Coo Cancer Res 2000; 6(6): 2363-2370.
50. Fehm T et al. clinical utility of serial serum C-erbB2 determinations in the follow up of breast cancer patients. Breast Cancer Research & Treatment 2002 Sep; 75(2): 97-106.
51. Chearslrul S and others. Serum c - erbB2 protein in breast cancer patients. J Med Assoc Thai 2000; 83 (3): 886-893.
52. Meenakshi A et al. Preliminary study on raidioimmunodiagnosis of experimental tumor models using technetium - 99m - labeled anti - C - erbB2 monoclonal anti body. Tumori 2002 Nov; 88(6): 507-12.
53. Lipton A and others. Elevated Sorum Her2/neu levels predicts decreased response to hormone therapy in metastatic Breast Cancer. J elin onco12002; 20 (6): 1467-1472.
54. Leitzel K et al. Elevated Serum c - erbB2 antigen levels and decreased response to hormone therapy of breast cancer, J clin oncol 1995; 13: 1129-1135.
55. Steams V, Yamanchi H, Hyes OF. Circulating tumor markers in breast cancer: accepted utilities and novel prospects. Br Cancer Res Treat 1998; 52: 239-259.
56. Siziopikou KP et al. Correlation of HER-2 gene amplification with expression of apoptosis- suppressing gene bcl-2 and bcl-x-L in ductal carcinoma in situ of breast. APPI Imnnmohistochem Mol Morpho12005 Mar; 13(1): 14-8.
57. Barnes DM, Millis RR. Estrogen receptors : the history, the relevance and methods of evaluation. prog path; 1995: 89-94.
58. Hahrel R, Woodings T, Vivian AB. Prognostic Value of estrogen receptors in primary breast Cancer. Cancer 1999; 44: 671-675.
59. Yamauchi H and others. Prediction of response to antiestrogen therapy in advanced breast cancer patients by pretreatment circulating levels of extra cellular domain of the HER2/neu protein, J clin oncol 1997; 15 (7): 2518-2525.
60. Knowlden JM et al. Elevated levels of epidermal growth factor receptor / C-erbB2 heterodimers mediate an autocrine growth regulatory path way in tamoxifen - resistant MCF-7 cells. Endocrinology 2003 Mar; 144(3): 1032-44.
61. Wilters L et a1. Restoration of estrogen responsiveness by blocking the HER-2Ineu pathway. Oncology Report 2002 Nov; 9(6): 1163-6.

31. Hayes DF et al. Monitoring expression of HER-2 on circulating epithelial cells in patients with advanced breast cancer. JnternationalJournal of oncology 2002 Nov; 21(5): 1111-7.
32. Horiguchi J et al. C-erbB2 status is an independent predictor of survival after first recurrence. International Journal of oncology 1998 Jan; 12(1): 123-8.
33. Bohn Vet al. Prognostic Value ofthe quantitative measurement ofthe onco protein P185 (HER2/neu) in a group of patients with breast cancer and positive node involvement. International Journal of Cancer 2002 Oct; 101(6): 539-44.
34. Nabholtz JM et al. HER-2 positive breast cancer. Clinical Breast Cancer 2002 Oct; 3(2) :75-9.
35. Fehm T et al. Prognostic significance of serum HER2 and CA 15-3 at the time of diagnosis of metastatic breast cancer. Anticancer Res 2004 May; 24(310): 1987-92.
36. Esteva FJ. Molecular prognostic factors for breast cancer metastasis and survival. Seminars in Radiation Oncology 2002 Oct; 12(4): 319-28.
37. Andrulis IL and others. Neu/erbB2 amplif"lcation identifies a poor-prognosis group pf women with node-negative breast cancer: T oranto Breast Cancer Study Group, J Clin Oncol 1998; 16: 1340-49.
38. Lottener C et al. Simultaneus detection of HER2/neu gene amplification and protein over expressing in paraffin embedded breast cancer. J pathol 2005 Feb 24; P 50022-3417.
39. Tauchor S et al. Prognostic markers in breast cancer the reliably of HER-2/neu status in core needle biopsy of 325 patients with primary breast cancer. Wienklin wochenschr 2004 Jan; 116(1): 26-31.
40. Salmon DJ et al. Studies of HER2/neu Proto-oncogene in human breast and ovarian Cancer. Science 1990; 244: 707-12.
41. Pauletti G et al. Detection and Quantization of HER-2/neu gene amplification in human breast cancer archival material using FISH Oncogene 1996; 13: 63-72.
42. Pauletti G et al. Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2/neu alternation in human breast cancer: a direct comparison of FISH and mc. J Clin Oncol 2000; 18(21): 3651-3664.
43. Camp RL et al. Quantitative analysis of breast cancer tissue micro arrays shows that both high and normal levels of HER2 over expression are associated with poor outcome. Cancer Res 2003 Apr; 63(7): 1445-8.
44. Lottener C et al. Simultaneus detection of HER-2/neu gene amplification and protein over expressing in paraffin embedded breast cancer. J pathol 2005 Feb 24; p 50022-3417.
45. Hatanaka Y... [et al]. Quantitative immunohistochemical evaluation of HER-2/neu expression with Hercept Test in breast carcinoma by image analysis. Pathology int 2001 Jan; vol 51: 33
46. Horiguch J ey al. Immunohistochemical double staining with Estrogen receptor and HER2 on primary breast cancer. Int J Mol Med 2003 Dec; 12(6): 855-9.

Archive of SID

www.SID.ir

62. Allred DC, Harvay JM, Prognostic and Predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. Med path 1998; 11: 155-68.
63. Clark GM. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. Semin oncol1998; 15:20.
64. Moriki T et al. Hormone receptor status and HER-2/nen over expression determined by automated immunostainer on routinely fixed cytology specimens from breast cancer. Diagn Cytopath 2004 Apr; 30(4): 251-6.
65. Balsari A et al. Role of hormonal risk factors in HER-2 positive breast cancer. Br J Cancer 2003 Apr; 88(7): 1032-4.
66. Konecy G et al. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor positive in primary breast cancer. Journal of the National Cancer Institute 2003 Jan; 95(2): 142-53.
67. Davidoff AM et al. Relation between P53 over express and established prognostic factors in breast cancer. Surgery 1991; 110: 259-264.
68. Elledge RM and others. Williams L McGuire Memorial Symposium: the role and prognostic significance ofP53 gene alternations in breast cancer. Br Cancer Res Treat 1993; 27: 95-102.
69. Marks JR and others. Over expression of P53 and HER-2/neu proteins as prognostic markers in early stage breast cancer. Ann Strg 1994; 219: 332-341.
70. Yamashita H et al. Coexistence ofHER-2 over expression and P53 protein accumulation is a strong prognostic factor in breast cancer. Breast Cancer Res 2004; 6(1): R24-30.
71. Tsutsui et al. Prognostic significance of the co expression of p53 protein and C-erbB2 in breast cancer. American Journal of Surgery 2003 Feb; 185(2): 165-7.
72. Dep.Her CR. The new - oncogene: More than a prognostic indicator? Hum Pathol 1994; 25: 1264-268.
73. Wilbur DC, Barrows GH. Estrogen and Progesterone receptor and G - erbB2 oncoprotein analysis in pure in situ breast carcinoma: an mc study. Mod Patholl994; 6: 114-20.
74. Game JP and others. Primary Prognostic Factor in invasive breast cancer with special references to ductal carcinoma and histologic malignancy grade. cancer 1994; 73: 1438-1448.
75. Elston CW. Grading of invasive Carcinoma of the breast. In page DL, Andersoll Tl, editors: Diagnostic histopathology of the breast, New York, 1990, Churchill Livingstone, pp 300-311.
76. Seimi T.Histologic grades of breast cancer. Helping determine a patient s' outcome. Breast Cancer Diagnosis, 2002 Jul l0 [cited 2002 Dec 20]; 1(1): [http://www.imaginis.oom].
77. Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriagom. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22/616 cases of breast cancer. cancer 1991; 68: 2142-2149.
78. Fisher ER and others. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project. Cancer 1992; 71: 2141-2150.
79. Eppenberger S et al. Age - associated biomarker profiles of human breast cancer. International Journal of Biochemistry & cell Biology 2002; 34(11): 1318-20.
80. Levine MN and others. When is a prognostic factor useful? Clin oncol 1991; 9: 348-356.
81. Toikkanen S, Helin H, Isola J, Joensuu H. Prognostic significance of Her-2 oncoprotein expression in breast cancer: a 30 year follow up. J clin onco11992; 10: 1044-8.
82. Johnson H Jr and others. Prognostic Factors in node - negative breast cancer. Arch Surg; 127: 13861391.
83. Volpi A, etal. HER - 2 expression and cell proliferation: Prognostic markers in patients with node-negative breast cancer. J elin onco121: 2708, 2003.
84. Di Giovanna MP. Clinical Significance ofHER2/neu over expression: part II, PPO update 1999; 13 (10): 1-14.
85. Tsutsui S et al. Prognostic value of the combination of epidermal growth factor receptor and C-erbB2 in breast cancer. Surgery 2003 Feb; 133(2): 219-21.
86. Bust RC Jr et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor maker in breast and colorectal cancer: Clinical practice quid lines of the American Society of Clinical oncology. J clin oncol 19: 1865, 2001.
87. Kronquist P et al. Predicting aggressive outcome in TINOMO breast cancer. Br J Cancer 2004 Jul; 91(2): 277-81.
88. Guamei V et al. Her-2 over expression as prognostic factor in metastatic breast cancer patients treated with high dose chemo therapy and autolngous stem cell support. Bone Marrow Transplant 2004 Sep; 34(5): 413-7.
89. Tagliabue E et al. Role of HER-2 in wound- induced breast Carcinoma proliferation. Lancet 2003 Aug; 362(9383): 527-33.
90. Ring AE et al. Predictors of response to systemic therapy in breast cancer. Forum 2002;12(1): 19-32.
91. Jordan Vc. Tamoxifen treatment for breast cancer: Concept to gold standard. Oncology 1997; 11 (supp 1): 7.
92. Dancey J, Sausville EA hsues and progress with protein kinase inhibiton for cancer treatment Nat Rev Drug Disvo 2: 296, 2003.
93. Stemm1er HJ etal Re-Evaluation of HER2 status in Metastatic Breast Cancer and Tumor- Marker Guided Therapy with Vinorelbine and Trastuzumab. Onkologie 2005; 28(2): 95-7.
94. Zhang DY et at Cytotixicity of breast cancer cells over expression HER2/neu by 213 Bi- Herceptin radio immunoconjugate. Cancer lett 2005 Feb; 218(2): 181-90.
95. Spiridon Cl et al. Targeting multiple Her-2 epitope with mono clonal anti bodies re1iult in improved antigrowth activity of human breast cancer cell line in vitro and in vivo. Clinical Cancer Research 2002 Jun; 8(6): 1720-30.

Archive of SID

www.SID.ir

96. Carnirand A et al. Co-targeting HER2/neu and insulin -like growth factor - 1 receptors Causes synergistic inhibition of growth in HER2 - over expressing breast cancer cells. Medical Science Monitor 2002 Dec; 8(12): 521-6.
97. Harold J et al. HER2 over expression Breast Cancer and TranJituzumab. Journal of Hematology onchology 7(2); 2004 citated in Medscepe.
98. Verga Z et at Stability of the HER2 gene after primary chemo therapy in advanced breast cancer. Virchows Arch 2005 Feb; 446(2): 136-41.
99. Ross JS et al. Targeted Therapies for cancer 2004. Am Jclin patho12004; 122(4): 598-609.
100. Toi M et al. Current Status of antibody therapy for breast cancer. Breast Cancer 2004; 11(1): 10-4.
101. Gulhck WI Update on HER-2 as a target for cancer therapy. Breast cancer research 2001 Mar (6): 390-394.
102. Bell R what can we learn from Herceptin trials in metastatic breast cancer. Oncology 2002; 63(1): 39 -46.
103. Jahanzeb M et al. Phase II trial of weekly Vinorelbin and Trastuzumab as first line therapy in patients with HER2(+) metastatic breast cancer. Oncology 2002; 7(5): 407-410.
104. Moliterni A et al. HER2 over expression and doxornbicin in adjuvant chemotherapy for respectable breast cancer. Journal of elinical oncology 2002 Feb; 21(3): 458-62.
105. Gusterson BA and others. Prognostic importance of c - erB2 expression in breast cancer. J elm oncol 1998; 10: 1049-1056.
106. Zhu L et al. Her-2 Expression predicts the Response to Antiaromatase Neoadjuvant Therapy in Primary Breast Cancer. Clin Cancer Res 2004 Jul; 10(14): 4639-44.
107. Coequyt VF et al. The role of biological makers as predictors of response to preoperative Chemo therapy in large primary breast cancer. Med Onco1 2003; 20(3): 221-31.
108. Clnistodoulou C et al. Prolonged administration of weekly paditaxel and Trastozumab inpatients with advanced breast cancer. Antcancer research 2003 Jan; 23(1): 737-44.
109. Former MN et al. Serum Her2 extra cellular domain in Metastatic breast cancer patient with weekly Transtuzumab and paclitaxel. Ann Onoo12005 Feb; 16(2): 234-9.
110. Stefann R Expression levels and Metastatic Human Breast Cancer. Ann N Y Acad Sci 2004 Dec; 1028: 463-72.
111. Lear Koul KC et al. Her-2 status in breast cancer metastases to the central nervous system. Arch path lab Med 2003 Nov; 127(11): 1451-7.
112. Carlsson J et al. Her-2 expression in breast cancer primary tumors and Corresponding metastases. Br J Cancer 2004 Jun; 90(12): 2344-8.
113. Pietras R New Radiation Therapy for HER-2 Overexpressing Braest Cancer. Vysis 2002 [cited 2002Dec 12]; 1(1): [http://www.vysis.com].
114. Pegram MD, Salmon D. Biologic rationale for HER-2/neu as a target for mono clonal antibody therapy. Semin On Col 2000; 27 (5 Supp 9): 13-19.
115. Pegram MD, et al. Phase 11 Study of receptor - enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti p185 HER2 Ineu monoclonal antibody plus cisplatin patients with HER-2/neu - over expressing metastatic breast cancer refractory to chemo therapy treatment, J clin oncol 1998; 16(8): 2659-2671.

Archive of SID

www.SID.ir