

The prognostic value of HER2 receptor's overexpression in breast cancer

Wartość prognostyczna nadekspresji receptora HER-2 w raku piersi

© ONKOLOGIA I RADIOTERAPIA 1 (3) 2008

Original article/Artykuł oryginalny

A. BRZOWSKA, M. MAZURKIEWICZ

Katedra i Zakład Onkologii Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz

Address for correspondence/Adres do korespondencji:

Dr n. med. Anna Brzowska
Katedra i Zakład Onkologii AM w Lublinie
ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin, Poland
tel.: 081 747 56 82; e-mail: annabrzo@poczta.onet.pl

Statistic/Statystyka

Word count/Liczba słów 1608/1706

Tables/Tabele 3

Figures/Ryciny 2

References/Piśmiennictwo 20

Received: 12.12.2007

Accepted: 07.01.2008

Published: 27.02.2008

Summary

Introduction: The aim of this study is evaluation of the prognostic value of HER2 receptor's overexpression in patients operated on for breast cancer.

Material and methods: 90 patients with breast cancer are included, in whom a radical mastectomy was done between the years 1995-1997 in the Oncological Center of the Lublin District. In every case quantity of HER2 receptors was estimated through immunohistochemical staining. The "3+" result was referred to as overexpression in the stained tissue HER2(+). Overall survival time and disease free time were counted, as well as the probability of a 10-year survival and disease free survival.

Results: Mean overall survival and disease free survival were as follows: 6,3 yrs (75,6+/-29,0 months) and 5,5 yrs (66+/-35,0 months). The probability of 3-, 5-and 10-year overall and disease free survival was 93%, 82%, 77% and 80%, 72%, 65%. HER2 receptors overexpression was diagnosed in 18 patients (20%). Probability of overall 10-year survival in HER2(+) was 55%, while in HER2(-) 85% (p=0,0134). Probability of a 10-year disease free survival was 60% in HER2(+) and almost 70% in HER2(-) (p=0,6317).

Conclusions: Overexpression of HER2 is an adverse prognostic factor for patients overall survival, while making no difference in disease free survival time.

Key words: breast cancer, HER2, prognostic factors

Streszczenie

Wstęp: Celem pracy była ocena wartości prognostycznej nadekspresji receptora HER2 u chorych operowanych z powodu raka piersi.

Materiał i metoda: badaniem objęto 90 chorych na raka piersi, u których od roku 1995 do 1997 wykonano w Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej radykalną mastektomię. U wszystkich chorych oznaczono metodą immunohistochemiczną zawartość receptorów HER2 w tkance guza. Wynik 3+ oznaczał obecność nadekspresji receptora HER-2 w badanej tkance (HER2+). Oceniono całkowity i bezobjawowy czas przeżycia oraz prawdopodobieństwo 10-letniego przeżycia całkowitego i wolnego od objawów choroby.

Wyniki: Średnia czasu przeżycia całkowitego i bezobjawowego badanych chorych wynosiła odpowiednio 6,3 roku (75,6 +/- 29,0 miesięcy) oraz 5,5 roku (66 +/- 35,0 miesięcy). Prawdopodobieństwo 3-letniego, 5-letniego i 10 - letniego przeżycia całkowitego i bezobjawowego w badanej grupie wynosiło odpowiednio 93%, 82% i 77% oraz 80%, 72% i 65%. Nadekspresję receptora HER2 stwierdzono u 18 (20%) chorych. Prawdopodobieństwo 10 - letniego przeżycia całkowitego chorych w grupie HER2(+) wynosiło 55% zaś w grupie HER2(-) 85% (p=0,0134). Prawdopodobieństwo 10 - letniego przeżycia bezobjawowego chorych HER2(+) wynosiło 60% zaś u chorych HER2(-) prawie 70% (p=0,6317).

Wnioski: Nadekspresja HER2 jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym całkowitego czasu przeżycia, nie wpływa natomiast na czas przeżycia bezobjawowego chorych na raka piersi.

Słowa kluczowe: rak piersi, HER2, czynniki prognostyczne

INTRODUCTION

Gross of the breast cancer patients after a radical mastectomy require complex postoperatively therapy. The need, the tactics and sort of therapy are given based on the so called prognostic factors. Until recently the classic prognostic factors included size of the tumor, metastatic axillary lymph nodes, grading and existence of steroid receptors only. After the St.Gallen - 2005 conference's assignment, HER2 receptors' expression was referred to as an important prognostic factor in breast cancer.

THE AIM

The objective of our study is evaluation of the prognostic value of HER2 receptor's overexpression in patients operated on for breast cancer.

MATERIAL AND METHODS

A retrospective study was conducted of 90 patients who underwent mastectomy for breast cancer between the years 1995-1997 in the Oncological Center of the Lublin District. The applied surgery was a primary radical mastectomy without prior other specialist treatment. In 83 patients adjuvant therapy was applied: chemotherapy, hormonal therapy, radiotherapy or a combination of these methods. After a completed treatment the patients stayed in a regular check-up in the Oncological Center of the Lublin District. The progression of the disease was treated according to up-to-date standards of the 1995-1997 years. Medical records from these patients and information from Statistics Bureau were obtained. Clinical-pathologic characteristics thus achieved is given in Table1.

In all cases a post-operative paraffin block slices of the sampled tumor tissues were stained for HER2 receptors with immunohistochemistry methods (IHC), using a polyclonal antibody to a membrane HER2 receptor. A commercial set of „DAKO Hercep-test for Immunoenzymatic Staining-Code No.5204” by DAKO was used according to producer's directions. The slices were incubated in a heater in 60°C for 12 hrs and paraffin was extracted after incubation. The epitop was exposed through a 40min. incubation in a buffer solution, then rested in room temperature for 20 min, finally rinsed in the buffer. Endogenic peroxidase was blocked with a 3 % solution of H₂O₂ for 10 min, and then the specimens were incubated with a Rb A-Hu HER2 (Rabbit Anti-Human HER2 Protein) for 30 min, rinsed in a buffer for 10 min and incubated with a reagent (Visualization Reagent) for 30 min, finale rinsed with TBS (physiological saline solution buffered with TRIS pH 7,6). In order to develop, the slices were incubated with DAB (3,3 diaminobenzidine) for 10 min, thus visualized in brown color.

WSTĘP

Zdecydowana większość chorych na raka gruczołu piersiowego operowanych radykalnie wymaga leczenia skojarzonego, przedoperacyjnego i/lub pooperacyjnego. Potrzebę, taktykę oraz rodzaj leczenia uzupełniającego ustala się na podstawie oceny tzw. czynników prognostycznych. Do tzw. klasycznych czynników prognostycznych do niedawna zaliczano jedynie wielkość guza, obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych, typ histologiczny i stopień złośliwości raka oraz obecność receptorów steroidowych. Od 2005 roku, po ustaleniach na konferencji w St.Gallen, uznano iż ekspresja HER2 jest istotnym czynnikiem prognostycznym u chorych na raka piersi.

CEL PRACY

Celem pracy była ocena wartości prognostycznej nadekspresji receptora HER-2 u chorych operowanych z powodu raka piersi.

MATERIAŁ I METODA

Analizą retrospektywną objęto 90 chorych, które w okresie od roku 1995 do 1997 operowano w Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej z powodu raka piersi. Leczenie operacyjne polegało na wykonaniu radykalnej mastektomii, która była leczeniem pierwszorazowym tych kobiet, niepoprzedzona innymi metodami leczenia specjalistycznego. Po operacji u 83 chorych zastosowano leczenie uzupełniające: chemioterapię, hormonoterapię, radioterapię lub skojarzenie tych metod. Po zakończonym leczeniu u wszystkich chorych badania kontrolne wykonywane były w Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej. Progresa choroby leczona była zgodnie z obowiązującymi w latach 1995-1997 standardami. Dane dotyczące pacjentek zebrane zostały na podstawie dokumentacji medycznej i informacji uzyskanej z Urzędu Statystycznego. Charakterystykę kliniczno-patologiczną chorych operowanych z powodu raka piersi ilustruje tabela 1.

W materiale pooperacyjnym uzyskanym z blozków parafinowych u wszystkich objętych badaniem chorych zawartość receptorów HER2 w tkance guza oznaczono metodą immunohistochemiczną /IHC/ polegającą na wykorzystaniu reakcji przeciwciała poliklonalnego z obecnym w błonie komórkowej receptorem HER2. Badanie zostało przeprowadzone testem firmy DAKO „DAKO Hercep-test for Immunoenzymatic Staining-Code No.5204” według procedur zalecanych przez producenta. Skrawki inkubowano w cieplarni w temp 60°C przez 12 godzin, a następnie odparafinowywano. Odślaniano epitop podgrzewając preparaty w buforze przez 40 minut, pozostawiano w temperaturze pokojowej przez dalsze 20 min i płukano w buforze. Endogenną peroksydazę blokowano w 3% H₂O₂ przez 10 min., a następnie inkubowano preparaty z przeciwciałem Rb A-Hu HER2 (Rabbit Anti-Human HER2 Protein) przez 30 min. i ponownie płukano w buforze przez 10 min. i inkubowano z reagentem (Visualization Reagent) przez kolejne

Tab. 1. Clinical-pathologic characteristics of the breast cancer patients

Age (mean)	58,1 +/- 12,5 yrs.
Period:	
· premenopause	15 (17 %)
· postmenopause	75 (83 %)
Histologic diagnosis of cancer	
· ductal	66 (73 %)
· lobular	8 (9 %)
· tubular	2 (2 %)
· other	14 (16 %)
Size of tumor	
· ≤ 2 cm	10 (11 %)
· 2-5 cm	72 (80 %)
· > 5 cm	8 (9 %)
Metastatic axillary lymph nodes	
· 0	54 (60 %)
· 1-3	22 (24 %)
· 4-9	10 (12 %)
· >10	4 (4 %)
Adjuvant therapy /CMF- cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, FAC -5 fluorouracil,cyclophosphamide, doxorubicin,TAM- tamoxifen/	
· Chemotherapy CMF only	20 (22 %)
· CMF + hormonal therapy TAM	10 (11 %)
· chemotherapy FAC + TAM	6 (7 %)
· TAM only	47 (52 %)
· Radiotherapy	15 (17%)
· No adjuvant therapy	7 (8 %)
Positive receptors expression	
· ER	68 (76 %)
· PR	51 (57 %)
· HER2 (+++)	18 (20 %)

Tab. 1. Charakterystyka kliniczno-patologiczna badanych chorych na raka piersi

Wiek (średnia)	58,1 +/- 12,5 lat
Okres:	
· Przedmenopauzalny	15 (17 %)
· pomenopauzalny	75 (83 %)
Rozpoznanie histologiczne:	
· ca. ductale	66 (73 %)
· ca. lobulare	8 (9 %)
· ca. tubulare	2 (2 %)
· inne	14 (16 %)
Wielkość guza:	
· ≤ 2 cm	10 (11 %)
· 2-5 cm	72 (80 %)
· > 5 cm	8 (9 %)
Przerzuty w pachowych węzłach chłonnych:	
· 0	54 (60 %)
· 1-3	22 (24 %)
· 4-9	10 (12 %)
· >10	4 (4 %)
Leczenie uzupełniające:	
· samodzielna chemioterapia CMF	20 (22 %)
· chemioterapia CMF + hormonoterapia TAM	10 (11 %)
· chemioterapia FAC + hormonoterapia TAM	6 (7 %)
· samodzielna hormonoterapia TAM	47 (52 %)
· radioterapia	15 (17%)
· bez leczenia uzupełniającego	7 (8 %)
Dodatnia ekspresja receptorów	
· ER	68 (76 %)
· PR	51 (57 %)
· HER-2 (+++)	18 (20 %)

The slices were slightly stained with hematoxylin and immersed in Canada balm. The staining reaction was judged according to DAKO's criteria given in "Atlas for Interpretation of Herceptest Staining". The result of HER2 expression was graded as 0+,1+,2+ and meant no overexpression. Whereas 3+ result was indicative for HER2 receptor's overexpression in a HER2(+) tissue. The staining and evaluation was performed in Dept. of Pathologic Anatomy, the Oncological Center of the Lublin District.

In the examined group the analyzed data were:

- Overall survival time from the day of surgery to either the day of death or last medical observation/record,
- Disease free survival from the day of surgery to the day of the diagnosed progression, either local and/or distant metastasis.

The estimation of prognostic value of HER2 receptor's overexpression was done through a comparison of the probability of overall and disease free 10-year survival of the HER2(-) and HER2(+) groups, of comparable demographic values, size of the tumor, metastases in axillary lymph nodes, histological grading, estrogen and progesterone receptors' expression.

The values were compared with Chi² test and Fisher's exact test. Survival analysis was performed with a Kaplan-Meier's method. The influence of continuous independent variables on survival time was measured with a Cox proportional hazards model. The obtained results were referred to as significant for $p < 0,05$.

RESULTS

Of the 90 included patients, in 29 of them (32%) the treatment failed. The reasons were distant metastases in 25 cases (27,7%) and local recurrence in the remaining 4 (4,4%). Twenty of these women died (22,2%) of progression of cancer, the rest of them (9, i.e.10%) remain in observation. 61 patients still experience disease free survival.

The observed mean survival time is a bit more than 6 years (75,6+/-29,0months). Median value was 78 months. Probability of 3-, 5-, 10-year overall survival in the studied group was 93%, 82%, 77% accordingly.

Average disease free survival was 5,5 years (66+/-35,0 months) with a median value of 73 months. Probability of 3-, 5-, 10-year disease free survival in the studied group was 80%, 72%, 65% accordingly.

30 min., a przez dalsze 10 min płukano w TBS (sól fizjologiczna buforowana TRIS pH 7,6). Po czym preparaty inkubowano z użyciem DAB (3,3 diaminobenzidynie) przez 10 min, w celu uwidocznienia reakcji barwnej (kolor brązowy). Skrawki podbarwiano hematoksyliną i zatapiano w balsamie kanadyjskim. Reakcję barwną błon komórkowych oceniono według kryteriów firmy DAKO rekomendowanych w „Atlas for Interpretation of Herceptest Staining”. Wynik ekspresji receptora HER2 oceniony jako 0+, 1+ i 2+ oznaczał brak nadekspresji HER2(-). Natomiast wynik 3+ oznaczał obecność nadekspresji receptora HER2 w badanej tkance -HER2(+). Oznaczeń dokonano w Zakładzie Anatomii Patologicznej Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej.

W badanej grupie chorych oceniono:

- całkowity czas przeżycia, który był liczony od daty operacji do daty zgonu lub ostatniego dnia obserwacji,
- bezobjawowy czas przeżycia oceniany od daty operacji do daty wystąpienia progresji choroby w postaci nawrotu miejscowego i/lub przerzutów odległych,
- prawdopodobieństwo 10- letniego przeżycia całkowitego i wolnego od objawów choroby.

Ocenę wartości prognostycznej nadekspresji receptora HER-2 przeprowadzono porównując prawdopodobieństwo przeżycia 10 - letniego całkowitego i bezobjawowego w grupach chorych HER2(-) i HER2(+), które były porównywalne pod względem wieku, wielkości guza, obecności przerzutów w pachowych węzłach chłonnych, typu histologicznego raka piersi, stopnia złośliwości histologicznej i ekspresji receptorów estrogenowego i progesteronowego.

Do oceny zależności pomiędzy badanymi zmiennymi wykorzystano test Chi² i test dokładny Fishera. W analizie przeżycia badanych grup chorych zastosowano metodę Kaplana-Meiera. Ocenę wpływu ciągłych zmiennych niezależnych na czasy przeżycia przeprowadzono stosując model proporcjonalnego hazardu Coxa. Obserwowane zależności uznano za statystycznie istotne przy $p < 0,05$.

WYNIKI

Wśród 90 objętych badaniem kobiet u 29 (32%) po operacji wystąpiło niepowodzenie leczenia. Przyczyną niepowodzenia u 25 (27,7%) chorych były przerzuty odległe raka piersi, a u pozostałych 4 (4,4%) wznowa miejscowa. Spośród nich 20 (22,2%) kobiet zmarło z powodu progresji nowotworu, zaś pozostałe 9 (10%) nadal znajdują się obserwacji. Bez objawów choroby żyje nadal 61 (68%) chorych.

Średnia czasu przeżycia całkowitego badanych chorych wynosiła nieco ponad 6 lat (75,6 +/- 29,0 miesięcy). Mediana była równa 78 miesięcy. Prawdopodobieństwo 3-letniego, 5-letniego i 10 - letniego przeżycia całkowitego w badanej grupie wynosiło odpowiednio 93%, 82% i 77%.

Natomiast średnia czasu wolnego od objawów choroby wynosiła 5,5 roku (66 +/- 35,0 miesięcy) przy

Overexpression of HER2 receptor was stated in 18 (20%) from 90 patients. It's influence on overall survival was significant ($p=0,0134$). Median value of overall survival in a HER2(+) cancer group is 69,93 months and was nearly 18 months shorter from the HER2(-) group (Tab.2).

Probability of 10-year survival of the patients with HER2(+) cancer was 55% and was nearly 30% lower from the remaining group, the difference was statistically significant ($p=0,0134$) (Pic.1).

The influence of HER2 overexpression on disease free survival remained insignificant ($p=0,6317$). Nevertheless median value of the HER2 overexpression group survival was 67,31 months and was 7 months shorter comparing to the rest of the patients (Tab.3).

medianie równej 73 miesiące. Prawdopodobieństwo 3-letniego, 5-letniego i 10 - letniego przeżycia bez objawów choroby nowotworowej w badanej grupie wynosiło odpowiednio 80%, 72% i 65%.

Nadekspresję receptora HER2 stwierdzono u 18 (20%) spośród 90 objętych badaniem chorych. Wykazało znamienne ($p=0,0134$) wpływu nadekspresji HER2 na całkowity czas przeżycia. Mediana przeżycia całkowitego chorych na nowotwór uznany za HER2 dodatni wynosiła 69,93 miesiąca i była blisko o 18 miesięcy krótsza od mediany przeżycia chorych HER2 ujemnych (tab. 2).

Prawdopodobieństwo zaś 10 - letniego przeżycia całkowitego chorych na raka piersi uznanego za HER2 dodatniego wynosiło 55% i było blisko o 30% mniejsze aniżeli pozostałych chorych, a różnica była istotna statystycznie ($p=0,0134$) (ryc. 1).

Natomiast nieistotny ($p=0,6317$) okazał się wpływ nadekspresji HER2 na bezobjawowy czas przeżycia chorych. Chociaż mediana bezobjawowego czasu przeżycia chorych z nadekspresją receptora HER2 wynosiła 67,31 miesiąca i była krótsza o 7 miesięcy w porównaniu z medianą przeżycia pozostałych chorych (tab. 3).

Tab. 2. Overall survival time according to HER2 expression

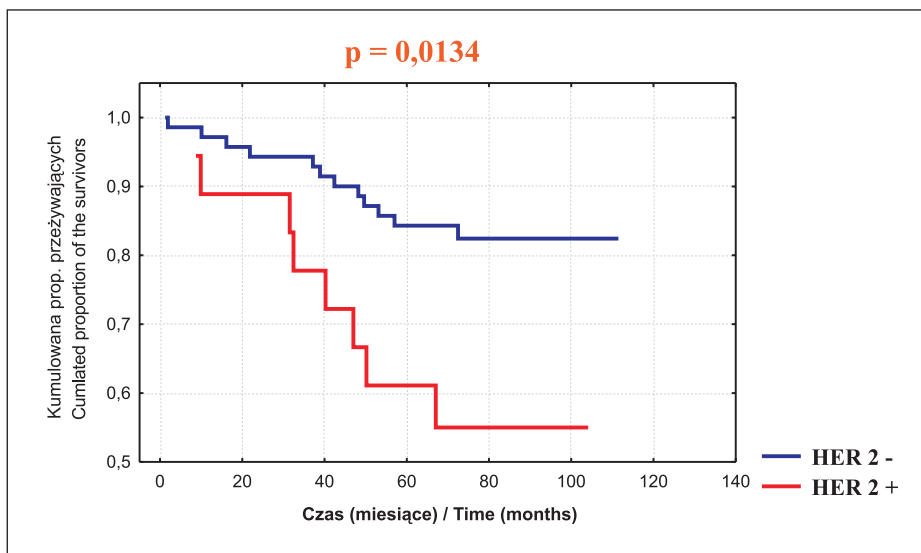
Expression of HER2	Number of patients	Median value (months)	Mean (months)	Standard deviation
positive	72	87,37	78,24	29,00
negative	18	69,93	65,42	31,76
Total	90	78,63	75,68	29,83

Tab. 2. Czas przeżycia całkowitego badanych chorych w zależności od ekspresji HER2

Ekspresja HER2	Liczba chorych	Mediana (miesiące)	Średnia (miesiące)	Odchylenie standardowe
ujemna	72	87,37	78,24	29,00
dodatnia	18	69,93	65,42	31,76
Razem	90	78,63	75,68	29,83

Fig. 1. Probability of 10-year overall survival according to HER2 expression

Ryc. 1. Prawdopodobieństwo 10-letniego przeżycia całkowitego badanych chorych w zależności od ekspresji HER2



The probability of 10-year disease free survival was 10% lower for the patients with HER2 overexpression (Pic.2).

DISCUSSION

In the studied group probability of 3-, 5-, 10-year overall survival was 93%, 82%, 77% accordingly. Comparable figures are given by other authors [1,2,3].

Among the studied women, overexpression of HER2 was diagnosed in 20% of cases. According to other studies such overexpression is seen in 10-40 % of breast cancers [4,5].

In the end of 80's, past century, amplification of HER2 gene was detected as an independent variable of a shorter overall and disease free survival time, both in metastatic axillary lymph nodes positive /N+/ and negative /N-/ cases [6]. Two years later, the same researchers stated, that HER2 amplification is linked with shorter overall and disease free survival in N+ patients only [7]. A big metaanalysis of 15248 patients showed overexpression of HER2 to be an independent prognostic variable in 60% of studies. Most of big studies included into the metaanalysis confirmed adverse effect of HER2 over-

Także prawdopodobieństwo 10-letniego przeżycia bezobjawowego chorych z nadekspresją receptora HER2 było niższe o prawie 10% niż u pozostałych pacjentek (ryc. 2).

DYSKUSJA

W ocenianej przez nas grupie chorych prawdopodobieństwo 3-letniego, 5-letniego i 10-letniego przeżycia całkowitego wyniosło odpowiednio 93%, 82% i 77%. Natomiast przeżycia bezobjawowe 3-letnie, 5-letnie i 10-letnie badanych chorych wynosiły odpowiednio 80%, 72% i 65,%. Podobne wyniki badań podają inni autorzy [1,2,3].

Wśród objętych przez nas badaniem kobiet nadekspresję HER2 stwierdzono u 20% chorych. Według większości autorów nadekspresję HER2 stwierdza się w 10-40% raków piersi [4,5].

Pod koniec lat 80-tych wykazano, że amplifikacja genu HER2 jest niezależnym czynnikiem związanym z krótszym całkowitym i bezobjawowym czasem przeżycia i to zarówno w grupie chorych z cechą N+ jak i N- [6]. Dwa lata później ci sami autorzy stwierdzili, że amplifikacja genu HER2 wiąże się z krótszym całkowi-

Tab. 3. Disease free survival according to HER2 expression

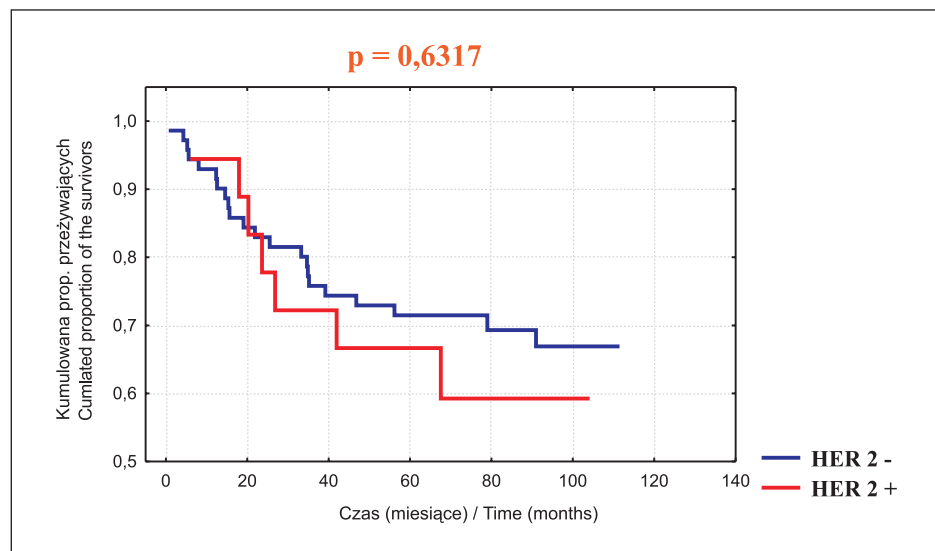
Expression of HER2	Number of patients	Median value (months)	Mean (months)	Standard deviation
positive	72	74,65	67,53	35,58
negative	18	67,31	16,57	32,45
Total	90	72,91	66,34	34,88

Tab. 3. Czas przeżycia bezobjawowego badanych chorych w zależności od ekspresji HER2

Ekspresja HER2	Liczba chorych	Mediana (miesiące)	Średnia (miesiące)	Odchylenie standardowe
ujemna	72	74,65	67,53	35,58
dodatnia	18	67,31	16,57	32,45
Razem	90	72,91	66,34	34,88

Fig. 2. Probability of 10-year disease free survival according to HER2 expression

Ryc. 2. Prawdopodobieństwo 10-letniego przeżycia bezobjawowego badanych chorych w zależności ekspresji HER2



xpression on survival of patients with metastatic axillary lymph nodes in breast cancer [8]. In the studies of the patients without axillary nodes metastases the results varied. Some authors observed adverse effect of HER2 overexpression on survivals [9]. The rest of the authors did not confirm this result [7].

According to our study, a failure like recurrence or distant metastases occurred more often among patients with HER2 overexpression. Overexpression of HER2 was linked with a shorter overall survival ($p=0,0134$). Although the median value of overall survival in HER2(-) was 87,73 months and of HER2(+) was nearly 17 months shorter, the difference might result from the fact, that all HER2(+) patients were given adjuvant therapy: chemotherapy (CMF) or hormonal therapy (TAM), or combination of both.

In many studies resistance to chemotherapy without anthracyclines of HER2 overexpression cancers was proven. In 1994 a preclinical study was published on lacking susceptibility to antiestrogens in HER2 overexpressive cancers [10]. These results were confirmed in subsequent clinical studies. Soble et al. presented the same results in adjuvant and palliative therapy [11]. Just alike, Bianco et al. showed, that in HER2(+) patients resistance to tamoxifen is independent to steroid receptors status. Even more to that, the results of HER2(+) treated with tamoxifen were worse when compared to not treated [5]. In the study of the patients with systemic stage of breast cancer, overexpression of HER2 did not influence overall survival nor disease free survival [12]. Alike the study on ER+ cancer, patients were administered adjuvant tamoxifen therapy. Muss et al. proved a significant overall and disease free survival irrespective to HER2 expression status [13]. A prospective study ran by Ellis et al. on hormonal induction therapy with letrozole or tamoxifen in ER+ and overexpression of either HER1 or HER2 resulted in significantly better results of letrozole therapy than tamoxifen in ER+ with overexpression of HER2. Despite much reserve to this research, most authors agree, that in certain subgroups better results can be obtain with letrozole adjuvant therapy [14].

Many researches were done to evaluate the connection between resistance to CMF chemotherapy (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil) and expression of HER2. Some of them confirmed the relation of HER2 overexpression and CMF-resistance [15]. Nevertheless, not all studies agree [16]

tym i wolnym od objawów choroby czasem przeżycia, ale tylko w grupie chorych z cechą N+ [7]. Duża metaanaliza obejmująca 15248 chorych wykazała, że nadekspresja HER2 w 60% badań była niezależnym czynnikiem rokowniczym. Większość dużych badań włączonych do tej metaanalizy potwierdziło niekorzystny wpływ nadekspresji HER2 na przeżycia chorych na raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych pachy [8]. Wśród chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych pachy wyniki badań były rozbieżne. Część autorów obserwowała niekorzystny wpływ nadekspresji HER2 na przeżycia chorych [9]. Pozostali nie potwierdzili tej zależności [7].

Wyniki naszych badań wykazały, że u chorych z nadekspresją HER2 nieco częściej występowały niepowodzenia pod postacią wznowy lub przerzutów odległych. Nadekspresja HER2 wiązała się istotnie z krótszym całkowitym czasem przeżycia chorych ($p=0,0134$). O ile mediana przeżyć całkowitych u chorych HER2 ujemnych wynosiła 87,37 mies., to u chorych HER2 dodatnich była blisko o 17 mies. krótsza. Nie można wykluczyć, że różnica ta wynikała z faktu, że wszystkie chore z nadekspresją HER2 otrzymały leczenie uzupełniające pod postacią chemioterapii według schematu CMF, hormonoterapii tamoksyfenem lub skojarzenia tych metod.

W wielu badaniach wykazano bowiem, że nadekspresja HER2 wiąże się z opornością na leczenie chemiczne bez udziału antracyklin. W 1994 roku opublikowano wyniki badania przedklinicznego, w którym wykazano brak wrażliwości komórek raka piersi z nadekspresją HER2 również na działanie antyestrogenów [10]. Następne badania kliniczne potwierdziły związek nadekspresji HER2 z opornością na leczenie antyestrogenami. Soble i wsp. wykazali taką zależność zarówno dla leczenia uzupełniającego jak i paliatywnego [11]. Podobnie Bianco i wsp. wykazali, u chorych HER2 dodatnich oporność na tamoksyfen, niezależną od stanu receptorów steroidowych. Co więcej, u chorych HER2 dodatnich leczonych tamoksyfenem zaobserwowano gorsze wyniki leczenia w porównaniu do chorych nie leczonych [5]. W badaniu obejmującym chore na uogólnionego raka piersi, nie wykazano by nadekspresja HER2 miała wpływ na całkowity lub wolny od objawów czas przeżycia [12]. Podobnie w badaniu obejmującym chore ER dodatnie leczone uzupełniająco tamoksyfenem. Muss i wsp. wykazali znaczne wydłużenie całkowitego i wolnego od objawów czasu przeżycia niezależnie od stopnia ekspresji HER2 [13]. Badanie prospektywne przeprowadzone przez Ellisa i wsp. oceniające indukcyjne leczenie hormonalne letrozolem lub tamoksyfenem u chorych z obecnością receptorów estrogenowych i nadekspresją receptora HER1 i/lub HER2, wykazało znamienne lepsze wyniki leczenia letrozolem aniżeli tamoksyfenem chorych ER dodatnich z nadekspresją HER2. Mimo wielu zastrzeżeń dotyczących tego badania, większość autorów jest zgodna, że w pewnych podgrupach chorych można uzyskać lepsze wyniki stosując w leczeniu uzupełniającym letrozol [14].

On the other hand, many of these studies were focused on multiple drug resistance in adjuvant chemotherapy with anthracyclines depending on HER2 overexpression. The first of such comparative analyses of efficacy of doxorubicin in various doses showed a positive effect of increased doses on overall survival of patients with HER2 overexpression. Meanwhile in patients without HER2 overexpression dose of doxorubicin did not influence the survival [17]. Another study on the same relation in neoadjuvant therapy also suggested better survival rate after higher doses of doxorubicine in HER2 overexpressive breast cancer [18].

In a retrospective analysis, done by Paik et al., a comparison of the efficacy of CMF and AC (cyclophosphamide, doxorubicin) chemotherapy resulted in a prolonged overall and disease free survival of HER2 overexpressive patients treated with AC chemotherapy [19]. Higher efficacy of anthracyclines-based chemotherapy is explained through a selective susceptibility to doxorubicin of tumors with overexpression of HER2 or general resistance to chemotherapy.

Currently, according to St.Gallen 2005, 2007 statements, overexpression of HER2 receptor is an important prognostic variable in breast cancer. Knowledge on the expression of HER2 enables to distinguish 3 groups of patients with breast cancer of low, mean and high risk of recurrence and to estimate rate of susceptibility to hormonal therapy [20].

CONCLUSION

According to the study results, overexpression of HER2 receptor is an adverse prognostic factor of overall survival time, having no effect on disease free survival of the patients with breast cancer.

Celem oceny zależności pomiędzy opornością na leczenie schematem CMF a ekspresją HER2 przeprowadzono wiele badań. Część z nich potwierdziła związek nadekspresji HER2 z opornością na chemioterapię CMF [15]. Niemniej jednak nie wszystkie badania wykazały taką zależność [16].

Z drugiej strony wiele badań dotyczyło skuteczności wielolekowej chemioterapii uzupełniającej schematami z udziałem antracyklin w zależności od nadekspresji HER2. Pierwsza taka analiza porównująca skuteczność terapeutyczną różnych dawek doksorubicyny, wykazała korzystny wpływ podwyższenia jej dawki na przeżycia całkowite chorych z nadekspresją HER2. Natomiast, u chorych bez nadekspresji HER2 wielkość dawki doksorubicyny pozostawała bez wpływu na czas przeżycia [17]. Kolejne badanie oceniające tą samą zależność przeprowadzono wśród chorych leczonych chemioterapią neoadiuwantową, które także wykazało wzrost przeżyć chorych z nadekspresją HER2 po zastosowaniu wyższych dawek doksorubicyny [18].

Retrospektywna analiza przeprowadzona przez Paika i wsp. porównująca skuteczność uzupełniającej chemioterapii CMF (Cyklofosfamid, Metotreksat, 5-Fluorouracil) lub AC (Cyklofosfamid, Doksorubicyna) wykazała wydłużenie całkowitego i wolnego od objawów choroby czasu przeżycia chorych z nadekspresją receptora HER2 leczonych chemioterapią AC [19]. Wyższa skuteczność leczenia chemicznego z udziałem antracyklin tłumaczona jest wybiórczą wrażliwością na doksorubicynę guzów z nadekspresją HER2 lub ogólną opornością na chemioterapię.

Obecnie według zaleceń z konferencji z St.Gallen w 2005 i 2007 roku nadekspresją receptora HER2 jest istotnym czynnikiem prognostycznym u chorych na raka piersi. Znajomość stopnia ekspresji HER2 umożliwia wyodrębnienie 3 grup chorych na raka piersi o niskim, średnim i wysokim ryzyku nawrotu jak również określenie stopnia wrażliwości na hormonoterapię [20].

WNIOSEK

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, iż nadekspresja HER2 jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym całkowitego czasu przeżycia, nie wpływa natomiast na czas przeżycia bezobjawowego chorych na raka piersi.

References/Piśmiennictwo:

1. **Jager J, Volovics L, Schouten L i wsp.** Loco-regional recurrences after mastectomy in breast cancer: Prognostic factors and implications for postoperative irradiation *Radiotherapy and Oncology* 1999;50(3):267-75.
2. **Dinshaw KA, Budrukkar AN, Chinoy RF i wsp.** Profile of prognostic factors in 1022 Indian women with early stage breast cancer treated with breast conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;22:57-63.
3. **Lin YC, Chen SC, Chang HC i wsp.** Identifying good prognosis group of breast cancer patients with 1-3 positive axillary nodes for adjuvant CMF chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35(9):514-9.
4. **Dowsett A, Cooke T, Ellis I i wsp.** Assessment of HER-2 status in breast cancer: why, when and how? *Eur J Cancer* 2000;36: 170-6.
5. **Bianco AR, De Laurentis M, Carlomango C i wsp.** HER2 overexpression predicts adjuvant tamoxifen failure for early breast cancer-complete data at 20 years of the Naples GUN randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19:75-9.
6. **Slamon DJ, Clark GM, Wong SG i wsp.** Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.
7. **Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA i wsp.** Studies of HER2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian carcinoma. *Science* 1989;244:707-12.
8. **Roy D, Liehr JG.** Estrogen, DNA damage and mutations. *Mutation Research-Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 1999;424:107-15.
9. **Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME i wsp.** Neu/erbB2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:1340-9.
10. **Pietras RJ, Arboleda J, Reese DM i wsp.** HER2 tyrosine kinase pathway targets estrogen receptor and promotes hormone independent growth in human breast cancer cells a meta analysis. *Oncogene* 1994;54:1829-38.
11. **Soble MB, Oleske DM, Cobleigh MA i wsp.** Her2/c-erbB2 (HER2) overexpression is a biomarker of tamoxifen resistance in breast cancer. *Proc Am Clin Oncol* 1997;16:493-502.
12. **Elledge RM, Green S, Ciocca D i wsp.** HER2 expression and response to tomaxifen in estrogen receptor positive breast cancer :a Southwest Oncology Group Study. *Clin Cancer Res* 1998;4:7-12.
13. **Muss H, Berry D, Thor A i wsp.** Lack of interaction of tamoxifen use and ErbB2/HER2/neu expression in CALGB 8541: a randomized adjuvant trial of three different doses of cyclophosphamide, doxorubicin and fluorouracil in node positive primary breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18-68.
14. **Ellis MJ, Coop A, Singh B i wsp.** Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than Tamoxifen for erbB1 and/or erbB2 positive, estrogen receptor positive primary breast cancer :evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:3808-16.
15. **Giai M, Roagna R, Ponzone R i wsp.** Prognostic and predictive relevance of cerb-B2 and ras expression in node positive and negative breast cancer. *Anticancer Res* 1994;14:1441-50.
16. **Menard S, Valagussa S, Pilotti E i wsp.** Benefit of CMF treatment in lymph node positive breast cancer overexpressing HER2. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18-69.
17. **Muss HB, Thor AD, Berry DA i wsp.** C-erbB2 Expression and response to adjuvant therapy in women with node positive early breast cancer. *N Engl J Med* 1994;330-1
18. **Petit T, Ghnassia J, Rodier J i wsp.** Relationship between cerB2 status and neoadjuvant chemotherapy response is dependent on antracycline dose intensity. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19-96.260-6.
19. **Paik S, Bryant J, Park Ch i wsp.** ErbB2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node positive, hormone receptor negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1361-70.
20. **Jassem J.** Rak piersi. W: Krzakowski M. (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych cz. I. Gdańsk 2007.