

ЗДРУЖЕНИ САДРЖАЈ РЕЦЕПТОРА ЗА ЕСТРОГЕН И ПРОГЕСТЕРОН У ПРЕДВИЂАЊУ ОДГОВОРА НА ХЕМИОТЕРАПИЈУ И ХОРМОНСКУ ТЕРАПИЈУ У КАРЦИНОМУ ДОЈКЕ СА ПОВЕЋАНОМ ЕКСПРЕСИЈОМ РЕЦЕПТОРА ЗА ХУМАНИ ЕПИДЕРМАЛНИ ФАКТОР РАСТА ДВА

Снежана ШУШЊАР¹, Зора НЕШКОВИЋ-КОНСТАНТИНОВИЋ¹,
Љиљана СТАМАТОВИЋ¹, Сузана ВАСОВИЋ¹, Мирослав ШТРБАЦ²,
Драгица НИКОЛИЋ-ВУКОСАВЉЕВИЋ¹, Дана ЈОВАНОВИЋ¹

1. Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд; 2. Војномедицинска академија, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Улога протеина *HER-2* у предвиђању одговора на хемиотерапију и хормонску терапију још није утврђена. Осим тога, испољавање других биомаркера у карциному дојке, као што су стероидни рецептори (*SR*), могло би додатно утицати на одговор на примењену терапију код ових болесница. Циљ нашег рада био је да истражимо да ли у групи болесница са метастатским карциномом дојке и повећаним садржајем протеина *HER-2* садржај *SR* може да утиче на одговор на хемиотерапију која садржи антрациклинске лекове и антиестроген тамоксифен. Испитано је укупно 40 болесница са повећаном експресијом протеина *HER-2*, које су у извесној фази лечења биле укључене у проспективна клиничка испитивања која су се спроводила на Институту за онкологију и радиологију Србије. Садржај *SR* је одређиван или имунохистохемијском (*IHH*), или биохемијском методом, док је експресија протеина *HER-2* одређивана искључиво *IHH* методом. Дванаест болесница из целе групе је примало секвенцијално хемиотерапију која је садржавала антрациклинске лекове, а потом тамоксифен, који је увек примењиван у тренутку прогресије основне болести. Наши резултати су показали да је већина болесница код којих је постигнут објективан одговор на антрациклинску хемиотерапију (четири жене од 12 жена) одговорила и на тамоксифен (три од четири болеснице). Исто тако, већина болесница код којих је одговор на хемиотерапију са антрациклинским лековима изостао (осам од 12 болесница) нису одговорила ни на лек тамоксифен (седам од осам болесница), упркос томе што је већина имала позитиван статус *SR*. Наши подаци би могли указивати на могућност да клинички одговор на антрациклинску хемиотерапију, бар код *HER-2* позитивних болесница са метастатским карциномом дојке, има извесни предиктивни значај за одговор на каснију примену тамоксифена (Фишеров тест, $p=0,06$). Како је ова анализа урађена на малом броју болесница, потребно је даље испитивање на већем броју болесница са карциномом дојке да би се донели ваљани закључци о значају *SR* и *HER-2* у предвиђању одговора на хемиотерапију и хормонску терапију.

Кључне речи: рак дојке, повећана експресија протеина *HER-2*, одговор на хемиотерапију и хормонску терапију.

УВОД

Пре скоро две деценије из ткива тумора дојке изолован је рецептор за хумани епидермални фактор раста два (протеин *HER-2*), који припада четворочланој фамилији рецептора за хумане епидермалне факторе раста (*HER-1*, *HER-2*, *HER-3* и *HER-4*). Активирањем ових рецептора започиње пренос сигнала са површине ћелије у њено једро [1], где долази до побуђивања гена који учествују у расту и деоби ћелије [2-4]. Досадашња испитивања су показала да прекомерна експресија овог протеина на површини ћелије карцинома дојке означава агресивније понашање тумора и лошији исход болести за ове болеснице у односу на болеснице чији тумори не испољавају повишен садржај *HER-2* [5-9]. Такође је потврђено да повећан садржај *HER-2* у карциному дојке указује на то да је такав тумор осетљив на терапију леком трастузумабом (антитело које се везује за протеин *HER-2* на површини туморске ћелије и припада групи модификатора биолошког одговора) [10-12].

Најспорнија област испитивања везана за протеин *HER-2* у карциному дојке јесте његова вред-

ност у предвиђању одговора на хемиотерапију и/или хормонску терапију. Досадашња испитивања углавном показују да прекомерна експресија овог протеина значи бољи одговор на антрациклинске лекове и лошији одговор на хемиотерапију која садржи комбинацију циклофосфамида, метотрексата и флуороурацила (*CMF*) [13, 14], али има извештаја који показују супротно [15, 16]. Исто тако, још нема јасног одговора на питање да ли је прекомерно испољавање протеина *HER-2* узрок неосетљивости на терапију антиестрогеном тамоксифеном код оних болесница код којих постоји здружено повећано испољавање стероидних рецептора *SR* и *HER-2*, или протеин *HER-2* нема значаја у предвиђању одговора на тамоксифен код ових болесница [17, 18].

Циљ нашег рада је био да истражи да ли постоји веза између статуса рецептора за естроген (*ER*) и рецептора за прогестерон (*PR*) и одговора, како на хемиотерапију која садржи антрациклине, тако и на хормонску терапију леком тамоксифеном у групи болесница са *HER-2* позитивним метастатским карциномом дојке.

МЕТОД РАДА

Пацијенти

Испитивано је укупно 40 (28 пременопаузних и 12 постменопаузних) болесница са метастатским карциномом дојке, које су у извесној фази лечења биле укључене у проспективна клиничка испитивања спроведена на Институту за онкологију и радиологију Србије. Све болеснице су имале повишен садржај протеина *HER-2*, док је садржај *SR* био различит. Карактеристике болесница испитиваних у нашем раду су дате у табели 1. Од 40 болесница, 27 је примало хемиотерапију која је садржавала антрациклинске лекове (све су добијале доксорубицин у дози од 50 mg/m^2 по циклусу). Укупно 19 од 40 испитиваних жена примало је тамоксифен у дози од 20 mg дневно. Дванаест болесница из целе групе је примало секвенцијално хемиотерапију која је садржавала антрациклинске лекове, а потом тамоксифен, који је увек примењиван у тренутку прогресије основне болести.

Одређивање рецептора

Стероидни рецептори су одређивани или биохемијском методом [19], или имунохистохемијском методом (*IHH*). Граничне вредности које раздвајају позитивни од негативног статуса *SR* мерених биохемијском методом износе за $ER \geq 10 \text{ fmol/mg}$ протеина, а за $PR \geq 20 \text{ fmol/mg}$ протеина. Одређивање рецептора за естроген *IHH* методом рађено је моноклонским антителима *1D5 (Dako)*, а одређивање *PR* је рађено моноклонским мишијим антителом који је усмерен против хуманог *PR (Clone PgR 636)*. Да би се тумор означио као *ER* и/или *PR* позитиван, гранична вредност за оба стероидна рецептора била је да на препарату буде $\geq 10\%$ позитивних ћелија. Ако је тумор испољавао повећани садржај бар једног *SR*, он је означен као *SR* позитиван (*SR-poz*), а ако је садржај оба рецептора био низак или је експресија оба рецептора недостајала, тумор је означен као *SR* негативан (*SR-neg*). То значи да је *SR-poz* тумор могао имати следећи фенотип: *ER-poz/PR-poz*, *ER-poz/PR-neg* и *ER-neg/PR-poz*, док је *SR-neg* тумор имао искључиво *ER-neg/PR-neg* фенотип.

Присуство протеина *HER-2* одређивано је *IHH* методом коришћењем поликлоналног зечјег *anti-HER-2* антитела (*Dako*). Тумори чији је садржај протеина *HER-2* означен као *HER-2++* и *HER-2+++* сматрани су за туморе са повећаном експресијом *HER-2* на својој површини (*HER-2* позитивни тумори).

Процена терапијског одговора

За процену одговора на примењену терапију у метастатској болести узети су општеприхваћени критеријуми Светске здравствене организације [20]. Објективни одговор на примењену терапију дефинисан је као комплетна ремисија (*CR*) + парцијална ремисија (*PR*) + стабилизација болести (*SD*) у трајању дужем од шест

ТАБЕЛА 1. Карактеристике болесница.

TABLE 1. Patients characteristics.

БРОЈ БОЛЕСНИЦА NUMBER OF PATIENTS	40
Старост на почетку лечења (године) Age at diagnose (years)	
Медијана (Median)	45
Опсег (Range)	31-64
Менструални статус на почетку лечења Menopausal status at diagnose	
Пременопаузне (Premenopausal)	28
Постменопаузне (Postmenopausal)	12
Клинички стадијум болести на почетку лечења Clinical stage at diagnose	
Стадијум 2 (Stage 2)	24
Стадијум 3 (Stage 3)	16
Статус <i>SR</i> SR status	
<i>SR-poz</i> (<i>SR-positive</i>)	18
<i>SR-neg</i> (<i>SR-negative</i>)	22
Садржај <i>HER-2</i> протеина HER-2 status	
<i>IHH HER-2++</i>	9
<i>IHH HER-2+++</i>	31
Место преобладајућих метастатских лезија Predominant metastatic lesion	
Кости (Bones)	4
Мека ткива (Soft tissues)	15
Висцерални органи (Visceral)	21
Преживљавање (месеци) Survival (months)	
Медијана (Median)	50
Опсег (Range)	14-128

месеци, а изостанак одговора као *SD* у трајању краћем од шест месеци + прогресија болести (*PD*).

Статистика

За тестирање значајности разлике између учесталости појаве позитивног и негативног статуса *SR* и садржаја протеина *HER-2* коришћен је Фишеров тест. Фишеров тест је такође коришћен за тестирање разлике између учесталости појаве здруженог одговора на антрациклинске лекове и одговора на лек тамоксифен, као и разлике између учесталости појаве здруженог статуса *SR/HER-2* и здруженог одговора на хемиотерапију антрациклинским лековима и лек тамоксифен.

РЕЗУЛТАТИ

Свих 40 болесница имало је *HER-2* позитивне туморе, и то: девет тумора је било означено као *HER-2++*, а 31 као *HER-2+++*. Статистички значајна повезаност између статуса *SR* и нивоа повећане експресије протеина *HER-2* показана је у групи болесница са негативним статусом *SR* (Фишеров тест, $p=0,026$). Тако је 20 од 22 *SR-neg* тумора било означено као *HER-2+++* (Табела 2).

Хемиотерапију за метастатску болест која је садржавала антрациклинске лекове примало је 27 боле-

ТАБЕЛА 2. Здружени статус *SR* и *HER-2* у целој групи болесница.
TABLE 2. Combined *SR* and *HER-2* status in a whole group of patients.

	БРОЈ БОЛЕСНИЦА NUMBER OF PATIENTS		Укупно Total
	<i>HER-2</i> ++	<i>HER-2</i> +++	
<i>ER-poz</i> и/или <i>PR-poz</i> <i>ER-pos</i> and/or <i>PR-pos</i>	7	11	18
<i>ER-neg/PR-neg</i> <i>ER-neg/PR-neg</i>	2	20	22
Укупно Total	9	31	40

ТАБЕЛА 3. Здружени статус *SR* и *HER-2* у односу на одговор на хемиотерапију антрациклинским лековима.TABLE 3. Combined *SR* and *HER-2* status in relation to the response to anthracycline chemotherapy.

	БРОЈ БОЛЕСНИЦА NUMBER OF PATIENTS			Укупно Total
	<i>SR-poz/HER-2-poz</i> <i>SR-pos/HER-2-pos</i>	<i>SR-neg/HER-2-poz</i> <i>SR-neg/HER-2-pos</i>	Укупно Total	
	Одговор Response	3		
Изостанак одговора Therapy failure	9	10	19	
Укупно Total	12	15	27	

сница, од којих је осам одговорило на терапију (стопа одговора, $RR=0,29$, интервал поверења од 95%, $CI95\%=0,09-0,49$), док је код 19 болесница одговор на ову терапију изостао (Табела 3). Међу болесницама код којих је забележен изостанак одговора на антрациклинске лекове (19 од 27) није уочена разлика у статусу *SR* (девет *SR-poz*, односно десет *SR-neg* болесница). У групи жена осетљивих на антрациклинске лекове било је више *SR-neg* (пет од осам) него *SR-poz* (три од осам) болесница, али ни ова разлика није била статистички значајна.

Од укупно 40 посматраних болесница, 19 је примало тамоксифен. Код 16 болесница је одговор могао бити процењен. Забележен је практично исти број болесница које су одговориле на терапију леком тамоксифеном (7 од 16, $RR=0,43$, $CI95\%=0,19-0,69$) и оних болесница код којих је овај одговор изостао (9 од 16) (Табела 4). Није уочена разлика у одговору на тамоксифен у зависности од статуса *SR* (пет од 11 *SR-poz* болесница и две од пет *SR-neg* болесница је одговорило, а шест од 11 *SR-poz* болесница и три од пет *SR-neg* болесница није одговорило на хормонску терапију).

ТАБЕЛА 4. Здружени статус *SR* и *HER-2* у односу на одговор на антиестроген тамоксифен.TABLE 4. Combined *SR* and *HER-2* status in relation to the response to tamoxifen therapy.

	БРОЈ БОЛЕСНИЦА NUMBER OF PATIENTS			Укупно Total
	<i>SR-poz/HER-2-poz</i> <i>SR-pos/HER-2-pos</i>	<i>SR-neg/HER-2-poz</i> <i>SR-neg/HER-2-pos</i>	Укупно Total	
	Одговор Response	5		
Изостанак одговора Therapy failure	6	3	9	
Укупно Total	11	5	16	

Потом смо груписали болеснице према здруженим одговорима на антрациклинске лекове и лек тамоксифен (Табела 5). Дванаест од 40 болесница је секвенцијално лечено антрациклинским лековима и тамоксифеном (све су оне прво примале хемиотерапију са антрациклинским лековима, а потом, након прогресије болести, лечене су антиестрогеном тамоксифеном). У нашој групи од 12 болесница на хемиотерапију антрациклинским лековима одговориле су четири болеснице ($RR=0,33$, $CI95\%=0,05-0,61$). Већина од ових болесница је одговорила и на тамоксифен (три од четири болеснице). Исто тако, већина болесница код којих је одговор на хемиотерапију са антрациклинским лековима изостао, тзв. болеснице резистентне на антрациклинске лекове (осам од 12 болесница), нису одговориле ни на тамоксифен (седам од осам болесница), упркос томе што је већина имала позитиван статус *SR* (Табела 6). Тестирање учесталости појаве између здруженог клиничког одговора на антрациклинску хемиотерапију и клиничког одговора на лек тамоксифен показало је тренд ($p=0,06$) ка томе да се изостанак одговора на лек тамоксифен

ТАБЕЛА 5. Здружени клинички одговор на хемиотерапију антрациклинским лековима и леком тамоксифеном.

TABLE 5. Clinical response to anthracycline chemotherapy and tamoxifen in patients who were sequentially treated with anthracyclines and tamoxifen.

	БРОЈ БОЛЕСНИЦА NUMBER OF PATIENTS		
	Одговор на А Response to A	Изостанак одговора на А Failure to A	Укупно Total
Одговор на <i>TAM</i> Response to <i>TAM</i>	3	1	4
Изостанак одговора на <i>TAM</i> Failure to <i>TAM</i>	1	7	8
Укупно Total	4	8	12

A – хемиотерапија антрациклинским лековима; *TAM* – тамоксифен
A – anthracyclines; *TAM* – tamoxifen

чешће јавља код оних болесница код којих је изостао одговор и на хемиотерапију антрациклинским лековима. Такође, тестирање учесталости појаве здруженог садржаја *SR* и *HER-2* и здруженог одговора на хемиотерапију антрациклинским лековима и лек тамоксифен показало је тренд ка већој учесталости *SR-poz* тумора у групи испитиваних болесница код којих је изостао одговор и на антрациклинску терапију и на лек тамоксифен. Једина болесница чија је болест испољила резистенцију на антрациклинске лекове, а која је одговорила на терапију леком тамоксифеном, имала је *SR-neg/HER-2+++* фенотип. Такође, једина болесница која је одговорила на терапију антрациклинским лековима, а није одговорила на лек тамоксифен, имала је *SR-poz/HER-2+++* фенотип.

ТАБЕЛА 6. Здружени статус *SR* и *HER-2* и здружени одговор на хемиотерапију антрациклинским лековима и лек тамоксифен.TABLE 6. Combined *SR* and *HER-2* status and clinical response to anthracycline chemotherapy and tamoxifen in patients who were sequentially treated with anthracyclines and tamoxifen.

	БРОЈ БОЛЕСНИЦА NUMBER OF PATIENTS		Укупно Total
	<i>SR-poz/HER-2-poz</i> <i>SR-pos/HER-2-pos</i>	<i>SR-neg/HER-2-poz</i> <i>SR-neg/HER-2-pos</i>	
Одговор на А/Одговор на <i>TAM</i> <i>Response to A/Response to TAM</i>	2	1	3
Одговор на А/Изостанак одговора на <i>TAM</i> <i>Response to A/Failure to TAM</i>	1	0	1
Изостанак одговора на А/Одговор на <i>TAM</i> <i>Failure to A/Response to TAM</i>	0	1	1
Изостанак одговора на А/Изостанак одговора на <i>TAM</i> <i>Failure to A/Failure to TAM</i>	5	2	7
Укупно <i>Total</i>	8	4	12

ДИСКУСИЈА

Иако је предиктивни значај повећане испољености протеина *HER-2* испитиван у низу углавном ретроспективних студија, ово питање још није разјашњено [21]. Раније је објављено да болеснице са прекомерном експресијом *HER-2* слабије одговарају на *CMF* хемиотерапију него на терапију која садржи антрациклинске лекове [22]. Међутим, објављене су и оне студије чији резултати нису потврдили негативан предиктивни значај *HER-2* у одговору на *CMF* хемиотерапију [23]. Такође, немали број ових болесница не одговори ни на антрациклинску терапију (у нашој студији 19 од 27 болесница).

Будући да антрациклински лекови спречавају дејство ензима топоизомеразе II алфа, новија испитивања [21] су показала да амплификација (повећање броја копија) гена за овај ензим може бити бољи предиктивни фактор одговора на антрациклинске лекове од гена који кодира протеин *HER-2* (*c-erbB-2* ген). Иако се ова два гена налазе близу један друге, амплификација *c-erbB-2* гена није увек праћена и амплификацијом гена за ензим топоизомеразу II алфа [21]. У том случају, статус протеина *HER-2* у тумору дојке не би био потребан у процесу доношења одлуке о примени хемиотерапије која садржи антрациклинске лекове, већ би се одлучивали на основу статуса гена за ензим топоизомеразу II алфа.

Најважнији фактор на основу којег се може предвидети одговор на хормонску терапију (предиктивни фактор) јесте садржај *ER* у примарном тумору. Здружени садржај *ER* и *PR* још прецизније може одредити вероватноћу одговора на ову терапију, тако да болеснице са *ER-poz/PR-poz* туморима одговарају на ову терапију у 75% случајева, док мање од 10% лечених болесница са *ER-neg/PR-neg* фенотипом имају корист од хормонске терапије [24]. Исто тако је познато да се током метастазирања код око 20% жена *SR-poz* фенотип мења у *SR-neg* фенотип [25]. Насупрот томе, сматра се да се повећан садржај протеина *HER-2* задржава током ширења основне болести [26]. Неке студије су показале да повећан садржај

протеина *HER-2* смањује вероватноћу одговора на хормонску терапију, тачније, на тамоксифен, чак и код оних жена са *SR-poz* туморима [17, 18]. У нашој групи болесница забележен је једнак број *SR-poz/HER-2-poz* болесница са одговором на тамоксифен. Недавно је објављена студија чији резултати указују на то да би тумори постменопаузалних болесница са *SR-poz/HER-2-poz* фенотипом били осетљивији на лекове из групе инхибитора ароматазе, него на лек тамоксифен [27]. По овој аналогiji, могло би се очекивати да би овакав фенотип тумора код пременопаузних болесница са карциномом дојке био осетљивији на кастрацију него на антиестроген тамоксифен. Наиме, лекови из групе инхибитора ароматазе код жена у постменопаузи постижу исти ефекат као и кастрација код жена у пременопаузи, а то је значајно снижење нивоа естрогена у циркулацији и у тумору.

ЗАКЉУЧАК

У нашој групи болесница које су секвенцијално лечене антрациклинским лековима и леком тамоксифеном било је више *SR-poz* него *SR-neg tumora* (Табела 6). Тренд ка већој учесталости *SR-poz* тумора у групи болесница код којих је одговор изостао на обе врсте терапије је неочекиван. Узимајући у обзир то да је садржај *SR* и *HER-2* одређиван у примарном тумору, а да је одговор на хемиотерапију и хормонску терапију процењиван на основу понашања метастатских лезија, поставља се питање да ли се њихов садржај значајно променио током прогресије основне болести. Могуће је да поред *SR* и протеина *HER-2* и други молекуларни маркери имају улогу у предвиђању одговора на хемиотерапију која садржи антрациклинске лекове и лек тамоксифен. Наши подаци би могли указивати на могућност да клинички одговор на антрациклинску хемиотерапију, бар код *HER-2* позитивних болесница са метастатским карциномом дојке, има извесни предиктивни значај за одговор на каснију примену лека тамоксифена. Како је број болесница

које су биле укључене у нашу анализу мали, потребно је даље испитивање на већем броју болесница са карциномом дојке да би се донели ваљани закључци о значају *SR* и *HER-2* у предвиђању одговора на хемиотерапију и хормонску терапију.

ЗАХВАЛНИЦА

Ову студију је финансирао Министарство за науку, технологију и развој Републике Србије, уговором број 1598, „Молекуларни диомаркери естројене (не)зависности карцинома дојке: биолошки и клинички аспекти“.

ЛИТЕРАТУРА

- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-82.
- Akiyama T, Sudo C, Ogawara H, et al. The product of the human c-erbB-2 gene: a 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. *Science* 1986; 232: 1644-6.
- Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L, et al. The neu oncogene: and erb-B-related gene encoding a 185,000-M, tumor antigen. *Nature* 1994; 312: 513-6.
- Scott GK, Dodson JM, Montgomery PA et al. P 185 HER-2 signal transduction in breast cancer cells. *J Biol Chem* 1991; 266: 1430-5.
- Press MF, Pike MC, Chazin VR, et al. Her-2/neu expression in node-negative breast cancer: direct tissue quantification by computerized image analysis and association of overexpression with increased risk of recurrent disease. *Cancer Res* 1993; 53: 4960-70.
- Berger MS, Locher GW, Saurer S, et al. Correlation of c-erbB-2 gene amplification and protein overexpression in human breast carcinoma with nodal status and nuclear grading. *Cancer Res* 1988; 48: 1238-43.
- McCann AH, Dervan PA, O'Regan M, Codd MB, Gullick WJ, Tobin BMJ and Carney DN. Prognostic Significance of c-erbB-2 and Estrogen Receptor Status in Human Breast Cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 3296-303.
- Wright C, Angus B, Nicholson S, Sainsbury JRC, Cairns J, Gullick WJ, Kelly P, Harris AL and Horne CHW. Expression of c-erbB-2 Oncoprotein: A prognostic Indicator in Human Breast Cancer. *Cancer Res* 1989; 49: 2087-90.
- Potter CR and Schelfhout. The neu-protein and breast cancer. *Virchows Archiv* 1995; 426: 107-15.
- Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, Baughman S, Benz CC, Dantis L, Sklarin NT, Seidman AD, Hudis CA, Moore J, Rosen PP, Twaddell T, Henderson C, Norton L. Phase II Study of Weekly Intravenous Recombinant Humanized Anti-p185HER2 Monoclonal Antibody in Patients with HER2/neu-Overexpressing Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 1996, 14 (3): 737-44.
- Cobleight MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Lieberman G, Slamon D. Multinational Study of the Efficacy and Safety of Humanized Anti-HER2 Monoclonal Antibody in Women Who Have HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer That Has Progressed After Chemotherapy for Metastatic Disease. *J Clin Oncol* 1999; 17 (9): 2639-48.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et al. Use of chemotherapy plus monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. *NEJM* 2001; 344 (11): 783-92.
- Muss H, Thor A, Berry D, Kute T, Liu E, Koerner F, Cirrincione C, Budman D, Wood W, Barcos M, Henderson C. C-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer (BC). *NEJM* 1994; 330:1260-6.
- Nordenskjord B, Hatschek T, Kallstrom AC, Stal O and Southeast Sweden Breast Cancer Group. Results of prolonged adjuvant therapy of breast cancer correlated to steroid receptor, S-phase and erbB2 levels. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: (Abstr 263).
- Menard S, Valagussa P, Pilotti S, Gianni L, Biganzoli E, Boracchi P, Tomasic G, Casalini P, Marubini E, Colnaghi MI, Cascinelli N, Bonadonna G. Response to Cyclophosphamide, Methotrexate and Fluorouracil in Lymph Node-Positive Breast Cancer Patients According to HER-2 Overexpression and Other Tumor Biologic Variables. *J Clin Oncol* 2001; 19 (2): 329-35.
- Vera R, Albanell J, Lirola JL, Bermejo B, Sole LA, Baselga J. HER2 overexpression as a predictor of survival in a trial comparing adjuvant FAC and CMF in breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: (Abstr 265).
- Carlomagno C, Perrone F, Gallo C, De Laurentiis M, Lauria R, Morabito A, Pettinato G, Panico L, D'Antonio A, Bianco RA and De Placido S. C-erbB2 Overexpression Decreases the Benefit of Adjuvant Tamoxifen in Early-Stage Breast Cancer Without Axillary Lymph Node Metastases. *J Clin Oncol* 1996; 14(10): 2702-8.
- Newby JC, Johnson SRD, Smith IE, Dowsett M. Expression of Epidermal Growth Factor Receptor and c-erbB2 during the Development of Tamoxifen Resistance in Human Breast Cancer. *Clinical Cancer Research* 1997; 3: 1643-51.
- EORTC Breast Cancer Cooperative Group. Revision of the standards for the assessment of hormone receptors in human breast cancer. *Eur J Cancer*, 1980; 16: 1513-5.
- Millee AB, Hoogensroten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*, 47: 207-14, 1981.
- Pritchard KI. Controversies in Adjuvant Systemic Therapy: Predictive Markers in the Selection of Optimal Systemic Therapy. *J Clin Oncol*, 2002; 20 (21): 161-73.
- Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, Yothers G, Park C, Wickerham DL, Wolmark N. HER2 and Choice of Adjuvant Chemotherapy for Invasive Breast Cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-15. *JNCI* 2000; 92 (24): 1991-8.
- Hamilton A, Piccart M. The contribution of molecular markers to the prediction of response in the treatment of breast cancer: A review of the literature on HER-2, p53 and BCL-2. *Ann Oncol*, 2000; 11: 647-63.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.
- Blamey RW. Guidelines on endocrine therapy of breast cancer of EUSOMA. *EJC*, 2002; 38:615-34.
- Rajkumar T and Gullick WJ. The Type I growth factor receptors in human breast cancer. *Br Cancer Res Treat* 1994; 29: 3-9.
- Ellis MJ, Coop A, Singh B. Letrozole is more effective neoadjuvant therapy than tamoxifen for ErbB1 and ErbB2 positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: Evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3808-16.

STEROID RECEPTOR STATUS AND RESPONSE TO CHEMOTHERAPY AND ENDOCRINE THERAPY IN HER-2 OVEREXPRESSING BREAST CANCER PATIENTS

Snezana SUSNJAR¹, Zora NESKOVIC-KONSTANTINOVIC¹, Ljiljana STAMATOVIC¹, Suzana VASOVIC¹, Miroslav STRBAC², Dragica NIKOLIC-VUKOSAVLJEVIC¹, Dana JOVANOVIC¹

1. Institute of Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade; 2. Military Medical Academy, Belgrade

ABSTRACT

The predictive value of Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER-2) on the response to chemotherapy and endocrine therapy in breast cancer patients has not yet been determined. The expression of other biomarkers in breast cancer can further influence the response to therapy. The aim of our study was to investigate if status of steroid receptors (SR) influenced the response to anthracycline-containing chemotherapy and tamoxifen in a group of HER-2 positive advanced breast cancer patients. Forty breast cancer patients, who were entered into the various prospective clinical trials conducted at the Institute of Oncology and Radiology of Serbia during their metastatic phase of disease, were involved into this analysis. Steroid receptors content were determined both by biochemical method and immunohistochemical (ICH) method, while HER-2 content were determined only by ICH method. Twelve out of 40 women were sequentially treated by anthracycline-containing chemotherapy and, always upon disease progression, with antiestrogen tamoxifen. The objective response to anthracycline therapy was obtained in 4 out of 12 patients (RR=0.33, CI 95%=0.05-0.61). In three of them the

response to tamoxifen was noticed, as well. Of 8 anthracycline resistant patients in this group, 7 patients also had disease progression as best response to tamoxifen despite the fact that most of them (5 out of 7 tamoxifen resistant women) had positive SR status. Our results showed a trend (Fisher test, $p=0.06$) that clinical response to anthracycline-containing chemotherapy might be of some predictive value for the response to subsequent tamoxifen therapy in HER-2 positive advanced breast cancer patients. However, these results were obtained on a small number of patients, so further investigation is warranted.

Key words: breast cancer, HER-2 overexpression, response to systemic therapy.

Snežana ŠUŠNJAR
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
Pasterova 14, 11000 Beograd
E-mail: susnjars@ncrc.ac.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 19. 3. 2003. године.