

A HER2-status klinikai jelentősége emlőrákban

Kahán Zsuzsanna

THE CLINICAL IMPORTANCE OF HER2 EXPRESSION IN BREAST CANCER

HER2 (neu/c-erbB-2) is a member of the EGF receptor family. It is activated without binding a specific ligand that leads to malignant transformation and tumor progression. Overexpression of HER2 is detected in approximately one quarter of human breast cancers. Immunohistochemistry and in situ hybridization (FISH) are the most widely used techniques in studying HER2 expression.

HER2 positivity indicates worse outcome in node positive breast cancer and increasing number of studies show unfavourable prognosis in node negative cases as well. Recent data indicate that the knowledge of HER2 status may promote therapeutic decision. The generally applied cyclophosphamide-methotrexate-5-fluorouracil (CMF) polychemotherapy seems to provide no benefit in HER2 positive cases in contrast with HER2 negative breast cancer patients. Interestingly, dose-intensive doxorubicin based chemotherapy gives better results in HER2 positive than in HER2 negative tumors. Determination of HER2 expression has great importance before therapeutic application of the humanized antibody trastuzumab (Herceptin). HER2 overexpression usually correlates well with estrogen and progesterone receptor negativity and hormone-resistance, therefore hormonal therapy is not justified for these patients. Some experimental and clinical data indicate that in case of simultaneous HER2 and ER positivity tamoxifen worsens treatment results which may be prevented by the coadministration of tamoxifen and trastuzumab.

Emerging experimental and clinical data about HER2 has led to a new stage of individual treatment of breast cancer patients. The knowledge of HER2 status promotes antitumor intervention based on molecular characteristics of breast cancers. Therefore, reliable HER2 tests are needed in the everyday practice.

HER2, breast cancer, predictive factors, chemotherapy, hormone therapy, Herceptin, hormone resistance

A HER2 (HER2/neu, c-erbB-2) az EGF-receptor-család olyan tagja, amely (akár hozzákötődő, „aktiváló” ligand nélkül is) daganatos átalakuláshoz és daganat-progresszióhoz vezet. A humán emlőrákok hozzávetőleg egynegyedében a HER2 fokozott kifejeződése figyelhető meg. A HER2-expresszió, a HER2-status meghatározására a gyakorlatban az immunhisztokémiái és a fluoreszcens in situ hibridizációs (FISH) módszerek tűnnek a legalkalmasabbnak.

A „HER2-pozitivitás” kedvezőtlen prognosztikus tényezőnek bizonyult nyirokcsomó-pozitív emlőrákban, és mind több vizsgálat szerint nyirokcsomó-negatív esetekben is rossz prognózt jelez. Egyre több adat szól amellett, hogy a HER2-status olyan prediktív tényező, amely különösen nagy segítséget nyújthat a hatékony terápia megtervezéséhez. A HER2-pozitív, korai emlőrákos betegeknél alkalmazott adjuváns ciklofoszfamid-metotrexát-5-fluorouracil kombinációjú (CMF) kemoterápia – ellentétben a HER2-negatív esetekkel – nem javítja a túlélést. Ugyanakkor a HER2-pozitív tumoroknál szignifikánsan jobb terápiás eredményt ad a megfelelő dózisintenzitással végzett doxorubicintartalmú kemoterápia, mint a HER2-negatív daganatoknál. Előrehaladott emlőrákban a taxánok hatékonyabbnak tűnnek HER2-pozitív, mint HER2-negatív tumoroknál. A HER2-meghatározás igen nagy jelentőségű a HER2 gátlására kifejlesztett, humanizált ellenanyag-készítmény terápia alkalmazása előtt is. A trastuzumab (Herceptin) hatásossága (akár monoterápiában, akár kombinációban adva) arányos a HER2-kifejeződés mértékével. A HER2 fokozott expressziója többnyire ösztrogén- és progeszteronreceptor-negativitással és hormonrezisztenciával jár együtt, így ezeknél a betegeknél a hormonterápia sem adjuváns céllal, sem előrehaladott emlőrákban nem hatásos. Egyes kísérletes és klinikai adatok szerint a ritkán előforduló, egyidejű HER2- és ösztrogénreceptor-pozitivitás esetén a tamoxifen kifejezetten rontja a kezelési eredményeket, ezt a tamoxifennel együtt adott trastuzumab kivédheti.

A HER2-vel kapcsolatos új kísérletes és klinikai tapasztalatok az emlőrákos beteg individuális kezelésének új állomásához vezettek. A HER2-status ismeretében molekuláris alapon végzett daganatterápiára nyílik mód. Ehhez elengedhetetlen, hogy a terápiás döntést csakis megbízható HER2-vizsgálati eredményre alapozzuk.

HER2, emlőrák, prediktív faktorok, kemoterápia, hormonterápia, Herceptin, hormonrezisztencia

DR. KAHÁN ZSUZSANNA (levelező szerző/correspondent): Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Onkoterápiás Klinika/Szeged University of Science, Department of Oncotherapy; H-6720 Szeged, Korányi fasor 12.

Érkezett: 2001. január 2.
Elfogadva: 2001. február 14.

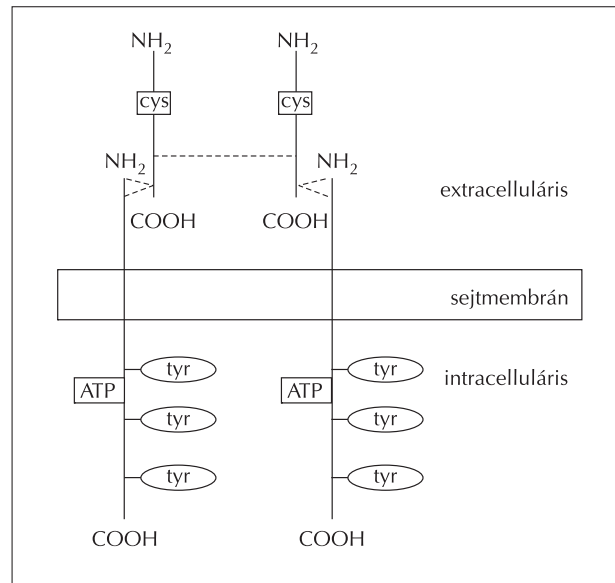
Az utóbbi néhány évben a HER2 közömbösítésére kifejlesztett ellenanyaggal, a trastuzumabbal szerzett klinikai tapasztalatok kapcsán a HER2 mint terápiás célpont a modern daganatterápia elméletileg és gyakorlatilag fontos szereplőjévé vált.

A sejtfelszíni receptorként viselkedő HER2, amely a HER2 gén terméke, az EGF-receptor-családba tartozó, 185 kDa tömegű molekula (EGF: epidermalis növekedési faktor). Az EGF-receptorhoz hasonló molekulák kutatása során egyidejűleg fedezték fel négy, egymástól független laboratóriumban, és különféleképpen nevezték el: neu, HER2, c-erbB-2 (1–3). Már az 1980-as évek óta ismert, hogy egyes emlőrákok fokozott mértékben fejezik ki a HER2-t, s ennek kezdettől fogva klinikai jelentőséget is tulajdonítottak. Először mint prognosztikus tényezőt (4), aztán mint a terápia tervezését segítő, úgynevezett prediktív faktort vizsgálták.

A HER2 mint tirozinkináz-receptor

Az EGF-receptor-családba tartozó HER2 olyan tirozinkináz-receptor, amely egy külső ligandkötő, egy hidrofób transzmembrán és egy intracelluláris, tirozinkináz-aktivitású doménből áll; ez utóbbihoz autofoszforylációs rész csatlakozik (5) (1. ábra). Nagymérvű strukturális hasonlóság mutatható ki a HER2 és az EGF-receptor-család többi tagja, az EGF-receptor (HER1/c-erbB1), a HER3/c-erbB3 és a HER4/c-erbB4 között. A HER2 természetes ligandja jelenleg nem ismert. Ugyanakkor az EGF-receptor több, az EGF-től különböző, természetes ligandját azonosították, így a TGF- α -t, az amfifiregulint (6), amelyek humán emlőrákmintákban is kimutathatók (7). A HER3 és HER4 természetes ligandjai a később felismert neuregulinek (heregulinek vagy neu-differentációs faktorok) (8, 9), míg a betacellulin, az epiregulin és a heparint kötő, EGF-szerű növekedési tényező az EGF-receptorhoz és a HER4-hez egyaránt kötődnek (5, 10) (2. ábra).

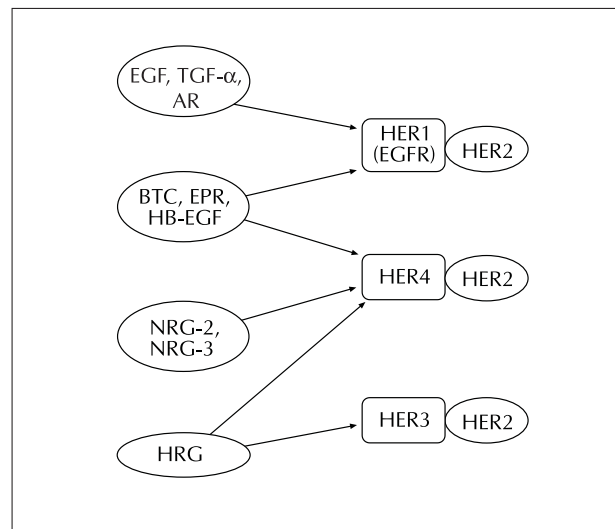
A receptor-ligand kapcsolódás hatására két, azonos vagy különböző komponensből álló receptor-ligand komplex összekapcsolódik, dimerizálódik, ez autofoszforylációhoz, vagyis receptoraktivációhoz vezet. (A receptoraktivációhoz az is elegendő, ha csupán az egyik receptorhoz kötődik ligand, mert ez ugyancsak előidézi mindkét receptor foszforylációját és transzaktivációját – a jelenséget transzmodulációnak nevezzük.) Ha azonban két, ligandot nem kötő HER2, vagy két, tirozinkináz-aktivitást nem mutató HER3 dimerizálódik, többnyire elmarad a receptoraktiváció és a jelátvitel (5, 11). Az EGF-receptor-család tagjainak és ligandjai-

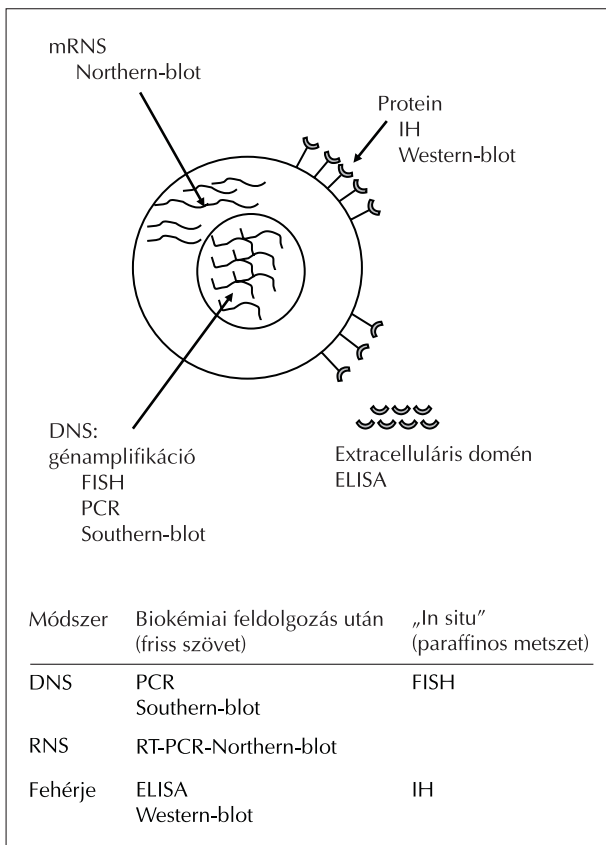


1. ábra. A tirozinkináz-receptorok szerkezete. A receptor-ligand kapcsolódás hatására két, azonos vagy különböző komponensből álló receptor-ligand komplex összekapcsolódik, dimerizálódik, ez autofoszforylációhoz és receptoraktivációhoz vezet. Az is elegendő a receptoraktivációhoz, ha csupán az egyik receptorhoz kötődik ligand, amely ugyancsak mindkét receptor foszforylációját és transzaktivációját idézi elő (transzmoduláció)

2. ábra. A humán EGF-receptor-család és ligandjai. A leghatékonyabb receptortranszaktivációt a „liganddal nem rendelkező” HER2 és a ligandkötésre képes, de defektív tirozinkináz-aktivitású HER3 dimerizációja indukálja. Mivel emlőrákban a HER3 általánosan expresszálódik, a HER-aktivációt gyakorlatilag a HER2 sejtfelszíni sűrűsége limitálja

AR: amfifiregulin; BTC: betacellulin; HB-EGF: heparinkötő EGF; NRG: neuregulín; HRG: heregulín; TGF: transzformáló növekedési faktor; EPR: epiregulín





3. ábra. Módszerek a HER2-expresszió kimutatására. A gyakorlatban a HER2 vizsgálatára legelterjedtebb módszerek a FISH (fluoreszcens in situ hibridizáció) és az IH (immunhisztokémiai metodika)

nak kapcsolódási-dimerizációs kombinációja sokféle lehet, és különféle erősségű választ indukál. A leghatékonyabb receptortranszaktivációt a „liganddal nem rendelkező” HER2 és a ligandkötésre képes, de defektív tirozinkináz-aktivitású HER3 dimerizációja indukálja. Mivel emlőrákban a HER3 általánosan expresszálódik, a HER-aktivációt gyakorlatilag a HER2 sejtfelszíni sűrűsége limitálja (5, 12). A HER2 jelenléte tehát mintegy megsokszorozza, amplifikálja az EGF-családba tartozó növekedési tényezők hatását.

Bár a HER2 aktivációját a heterodimerizáción, transzmoduláción kívül okozhatja a HER2 pontmutációja is (13), humán tumorokban ezt nem sikerült igazolni. A HER2 nagy sejtfelszíni sűrűsége esetén homodimerizációval is bekövetkezhet az aktiválódás. A HER2-aktiváció sejtosztódást indukál, oka lehet a malignus átalakulásnak és a malignus fenotípus fennmaradásának (5, 14), befolyásolja a differenciálódást, az apoptózist és a metasztázis-képződést.

HER2-meghatározás

A humán, invazív, ductalis emlőrákok 15–30 százalékában fokozott HER2-expressziót találtak (az eltérés a normális emlőszövetben hiányzik). Az in situ ductalis rákok mintegy felében, ezek comedo típusában különösen gyakran, az esetek 75%-ában észlelhető fokozott HER2-expresszió. Az eltérés az emlő benignus és premalignus elváltozásaiban is előfordulhat, és előre jelezheti a későbbi daganatos átalakulást (15, 16). Lobularis és medullaris carcinomákban nemigen fordul elő a HER2 fokozott expressziója, illetve jelentősége nem ismert (17).

A HER2 kimutatására különféle technikák állnak rendelkezésre, azonban még hiányzik az ideálisan megbízható, specifikus és szenzitív módszer. A HER2 kifejeződése a gén, a róla átírt mRNS vagy a fehérjevegytermék kimutatásával egyaránt vizsgálható (3. ábra). A HER2-expresszió gén- vagy mRNS-szintű kimutatásához molekuláris biológiai technika, felszereltség és jártasság szükséges. A HER2-t kódoló gének számának kimutatására legelterjedtebb módszer a fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH). Rendkívül szenzitív és specifikus módszer, és különösen szoros korrelációt észleltek a FISH-módszerrel bizonyított HER2-amplifikáció és a trastuzumab terápiás hatása között (18). A módszer további előnye, hogy mivel paraffinos metszeten is alkalmazható, pontos szöveti lokalizálást és akár retrospektív vizsgálatot is lehetővé tesz. A HER2-gén-expresszió vizsgálatára a (friss vagy fagyasztott) tumorszövet biokémiai feldolgozása után végzett Southern-blot és PCR-módszerek alkalmasak, ezek azonban nem terjedtek el a rutinygyakorlatban. Jelenleg az immunhisztokémiai eljárás tűnik a legszélesebb körben alkalmazhatónak: paraffinos metszeten, akár visszamenőleg is végezhető, nem kíván speciális felszereltséget, relatíve gyors és olcsó. Specifitása, szenzitivitása függ a használt reagenstől (19), ez javítható standardizálással (esszé kit) és kontrollok alkalmazásával. Összehasonlító értékelés alapján úgy tűnik, hogy minél kevésbé szenzitív a tesztmódszer, annál szorosabb korreláció mutatható ki a vizsgálmódszerrel igazolt HER2-pozitivitás és a HER2-ellenes immunterápia, a trastuzumab terápiás hatékonysága között (18, 20). Külön említést érdemel a Dako Corporation által forgalmazott Herceptest kit; az FDA kötelezően előírja e teszt elvégzését a trastuzumabkezelés indikációjának felállítása előtt. Értékelésénél a festődő sejtek arányát, a membránfestődés jellegét és intenzitását figyelembe véve jellemzik a tumort 0, 1, 2 vagy 3 kereszttel (15) (1. táblázat). A tapasztalat szerint az immunhisztokémiai háromkeresztes eredmények igen jól meggyeznek a FISH-módszerrel kimutatott HER2-

amplifikációval; az immunhisztokémiai kétkeresztes eredményeket is fokozott expresszióknak véve, a két vizsgálat csak az esetek 24%-ában egyezik (18).

A HER2-status mint prognosztikus tényező

A „HER2-pozitivitás” kedvezőtlen prognosztikus tényezőnek bizonyult a nyirokcsomóáttétet adó korai emlőrákban, és mind több vizsgálat szerint nyirokcsomó-negatív esetekben is rossz prognózist jelez. Az első, meghatározó vizsgálatot *Slamon* laboratóriumában végezték, Southern-blot módszerrel. 189, nyirokcsomó-pozitív betegnél azt igazolták, hogy a HER2-amplifikáció úgynevezett független, kedvezőtlen prognosztikus tényező, megrövidült betegségmentes időszakkal és túléléssel (4, 21). Ezt követően számos tanulmányt végeztek különféle módszerekkel nyirokcsomó-negatív és -pozitív betegeknek egyaránt (22). Az eredmények nem teljesen egybehangzóak, ennek egyik okaként módszertani különbségeket vetnek fel. Emellett különösen a nyirokcsomó-negatív betegcsoport viszonylag kis esetszáma akadályozta meg a HER2 prognosztikus faktorként való értékelését (23, 24). A nyirokcsomóáttétet adó, korai emlőrákban az általánosan alkalmazott adjuváns terápia is befolyásolhatta az eredményeket. Összességében azonban a vizsgálatok többsége szerint a HER2 a terápiától független, kedvezőtlen prognosztikus tényező invazív ductalis carcinomákban, és a legerőteljesebb prognosztikus szerepet a nyirokcsomó-pozitív esetekben játssza. A legtöbb vizsgálat összefüggést talált a HER2-status és a grade, a tumor mitotikus aktivitása, ploiditása, ösztrogénreceptor- és progeszteronreceptor-statusa és mutáns-p53-tartalma között, viszont nem bizonyítható korreláció a tumornagysággal és a nyirokcsomóstatussal, az EGF-receptorszinttel (22, 23).

A HER2-status mint prediktív tényező

Az ösztrogén- és a progeszteronreceptor meghatározása ma már nélkülözhetetlen eszköz az emlőrák hatékony terápiajának megválasztásához. Az elmúlt időben intenzív kutatás folyt a HER2-status mint újabb prediktív tényező értékelése terén (22). A HER2-expresszió retrospektív meghatározásával számos randomizált vizsgálat újraértékelésére nyílt mód.

Az adjuváns kemoterápiával kapcsolatosan a leg-

1. táblázat. A Herceptest esszé értékelése. A festődő sejtek aránya, a membránfestődés jellege és intenzitása alapján a tumor 0, 1, 2 vagy 3 kereszttel jellemezhető (Herceptest „score”)

Festődő sejtek aránya	<10%		>10%	
	részleges	teljes	részleges	teljes
Membránfestődés jellege	–			
A festődés intenzitása	–	(+) + ++	(+) + ++	(+) + ++
Herceptest score	0	0	1+	2+ 2+ 3+

több tapasztalat az 1980-as évektől általánosan alkalmazott CMF-kombinációról áll rendelkezésre. Számos randomizált, kontrollált vizsgálatban végezték el utólag a daganat HER2-meghatározását. Ezek többsége szerint, míg a HER2-negatív esetekben a prognózis jelentősen javul a CMF-kemoterápia hatására, a HER2-t fokozottan expresszáló tumoroknál elmarad a CMF-kezelés terápiás haszna (22, 23, 25, 26). Két, utóbb közölt tanulmány szerint a CMF-kezelés, ha kisebb mértékben is, de a HER2-pozitív tumoroknál is effektív lehet (27, 28).

Több munkacsoport vizsgálta, hogy a ma még általánosan nem mondható, de egyre gyakrabban alkalmazott adjuváns, doxorubicin alapú kemoterápia hatékonysága hogyan változik a HER2-status függvényében. Egyik munkacsoport sem vetette fel, hogy a doxorubicin kevésbé lenne hatékony HER2-pozitív tumoroknál. A Cancer and Leukemia Group B 8541 számú vizsgálatában a doxorubicin három (két relatíve alacsonyabb és egy általánosan alkalmazott) különböző dóziséval kezelték 1572, nyirokcsomó-pozitív emlőrákos beteget. A HER2-negatív betegeknek nem tapasztaltak különbséget, a HER2-pozitív személyeknél viszont szignifikánsan hosszabb túlélést észleltek a doxorubicint nagyobb dózisban kapó csoportban. Sőt, e nagyobb dózisu kezelést adva jobb eredményt kaptak a HER2-pozitív esetekben, mint a hasonló dózissal kezelt HER2-negatív betegeknek (29, 30). Hosszabb utánkövetéssel, az eredeti betegszámot növelve, a különbségek még kifejezettebbé váltak. Az NSABP B-11 vizsgálatban a polikemoterápiát doxorubicinnel és a nélkül adták; doxorubicinterápiát követően különbséget, hosszabb túlélést csak a HER2-pozitív betegcsoportban észleltek, a HER2-negatív csoportban egyforma kimenetelt tapasztaltak a két terápiás karon (31). Az NSABP B-15 vizsgálatban a CMF (hagyományos kemoterápia), illetve doxorubicin-ciklofoszfamid kemoterápia direkt összehasonlítását végezték el nyirokcsomó-pozitív, hormonreceptor-negatív emlőrákban. Kétezer-har-

mincnégy beteg adatainak retrospektív analíziséből az tűnt ki, hogy a HER2-pozitív esetekben a doxorubicin tartalmú kemoterápia hosszabb betegségmentes időszakot és túlélést eredményez (32).

Ezek a klinikai eredmények azt sugallják, hogy a HER2 fokozott expressziója fokozott doxorubicinérzékenységgel jár együtt. Magyarázatul az a kísérletes eredmény szolgálhat, amely szerint emlőrákban a topoizomeráz-II enzimet kódoló gén gyakran koamplifikálódik a szomszédságában lévő *HER2-vel* (33). Az enzim nélkülözhetetlen a DNS-replikációhoz, ezért a gén túlzott expressziójakor fokozott doxorubicinérzékenységgel számolhatunk (34). Az eltérést HER2-pozitív emlőrákos sejtvonalak és primer humán emlőrákminták mintegy felében észlelték. Az *in vitro* és a klinikumból származó adatok tehát egyaránt azt támogatják, hogy a HER2 túlzott expressziójakor ésszerűnek látszik jó dóziszintenzitású doxorubicin-kemoterápiával kezelni a betegeket.

Kísérletes körülmények között a HER2 fokozott expressziójakor az emlőrákos sejtvonal taxolrezisztenciáját észlelték (5). Ennek ellenére, előrehaladott emlőrákban a taxánok hatékonyabbnak bizonyultak a HER2-pozitív betegeknél, mint a HER2-negatívoknál: az előző csoportban mintegy háromszoros volt a terápiás válaszadók (a teljes és a részleges remisszióba kerülők) aránya (22, 35, 36).

A HER2 fokozott expressziója legtöbbször ösztrogénreceptor- és progesteronreceptor-negativitással jár együtt; az ösztrogénreceptor-, illetve progesteronreceptor-pozitivitás esetén ritka a HER2-pozitivitás (22, 23, 37, 38). Kísérletes körülmények között az ösztrogéndependens, eredetileg HER2-negatív MCF-7 sejtvonal *HER2*-transzfekciója tamoxifenrezisztenciát eredményezett (23). A HER2-pozitivitással együttjáró hormonrezisztenciát egyes klinikai adatok is alátámasztják. Előrehaladott emlőrákban a primer tumor HER2-pozitivitása esetén (ellentétben a HER2-negatív esetekkel) gyakran észleltek tamoxifenrezisztenciát (39). HER2-pozitív, korai emlőrákban alkalmazott adjuváns tamoxifenterápia mellett kedvezőtlenebb prognózist észleltek, mint a tamoxifent nem kapó csoportban (40). A nápolyi GUN-1 tanulmányban retrospektív vizsgálattal a HER2-negatívoknak bizonyult esetekben találták a tamoxifen hatásosnak, míg a HER2-pozitív betegeknél a szer nem javította a prognózist (41). Sőt, húszéves utánkövetésnél a HER2-pozitív tumoros betegek adjuváns tamoxifenterápiája mellett rövidebbnek bizonyult a betegségmentes időszak és a túlélés, mint a tamoxifent nem kapó kontrollcsoportban (41). E két utóbbi vizsgálat azt is felveti, hogy a tamoxifen stimulálhatja a HER2-pozitív tumorokra. Utóbbi megjelent tanulmányok szerint viszont az adjuváns hor-

monterápia a HER2-statustól függetlenül eredményes lehet (42). Mi állhat e jelenségek hátterében? A daganat progresszióját két, egymással kapcsolatban álló jelátviteli rendszer irányítja. Az egyik az ösztrogénreceptor mediálta ösztrogéndependens, a másik a növekedéstimuláló- (growth factor) dependens útvonal (5). A hormon- (vagy tamoxifen-) rezisztencia kialakulásának egyik magyarázataként felmerül e két rendszer egyensúlyának eltolódása (5). A *HER2* gén átírását az ösztrogénhatás gátolja, ezt a hatást az antiösztrogének kivélik, vagyis fokozzák a HER2-expressziót. Hasonlóan, az ösztrogénreceptor-expressziót alulszabályozza a HER2 jelátviteli útvonal aktiválása. Az ösztrogénreceptor-aktiváció olyan transzkripciós faktorok elvonásával, felhasználásával jár, amelyek a *HER2* átírásához is szükségesek. Az antiösztrogén tamoxifen ösztrogénreceptorhoz kapcsolódása e kofaktorok felszabadulását váltja ki, amelyek HER2-expressziót indukálnak (43). Kísérletes körülmények között folytatott tamoxifenkezelés felgyorsította a szubklinikus, hormonfüggetlen tumorok növekedését, míg megfelelően korán alkalmazva megelőzte kialakulásukat (44).

A provokatív kísérletes és klinikai adatok alapján felvetődik, hogy az egyidejűleg HER2-pozitív és ösztrogéndependens tumorok esetében az antiösztrogén-kezelés (vagy akár az ösztrogénelvonás) daganatprogressziót okoz. Egyelőre kevés a bizonyíték ahhoz, hogy az ösztrogénreceptor-pozitív tumorok kezelését, a HER2-status függvényében, alapvetően megváltoztassuk. Az azonban valószínűnek látszik, hogy a két, egymással antagonizmusban álló jelátviteli rendszer támadása szimultán alkalmazott antiösztrogén- és anti-HER2-terápiával hatékony lesz (45).

A HER2 rutinszerű meghatározásának elterjesztését az a tény is sürgeti, hogy a HER2 terápiás célpont is lehet emlőrákban. Kísérletes körülmények között különféle HER2-gátló stratégiákat alkalmaztak sikerrel: a *HER2* gén átírásának gátlására antiszenz oligonukleotidokat vagy DNS-t, a HER2 receptorfunkció gátlására tirozinkinázgátlókat vagy specifikus ellenanyagokat alkalmaztak (46). Klinikai tapasztalat a HER2 extracelluláris doménje ellen kifejlesztett, humanizált monoklonális ellenanyaggal (trastuzumab) áll rendelkezésre. HER2-t fokozottan expresszáló, előrehaladott emlőrákban monoterápiában adva, 11–23%-ban észleltek kedvező terápiás választ (47–49), kemoterápiával együtt pedig a trastuzumab jelentősen potenciálta annak hatását (20, 21, 49–51). A trastuzumab tumorgátló hatása mind kísérletes körülmények között, mind a klinikumban arányban áll a HER2-expresszió mértékével (18, 47, 48).

A trastuzumabmal végzett klinikai vizsgálatok retrospektív analízise szerint a szer terápia hatása fokozott HER2-expresszióhoz kötött (18, 20). A trastuzumabot több országban törzskönyvezték a HER2-pozitív, előrehaladott emlőtumorok első vonalbeli kezelésére Taxollal kombinálva, illetve másod-, harmadvonalbeli kezelésére önmagában. Adjuváns kezelésként egyelőre klinikai vizsgálatokban tesztelik.

Eddigi ismereteink kétségtelenné teszik, hogy a HER2 által közvetített, illetve felerősített növeke-

désítényező-hatás egyes emlőrások kialakulásában, progressziójában biológiailag releváns. Az emlőrák fokozott HER2-expressziója olyan, a daganat virulenciáját, speciális gyógyszerérzékenységét jelző sajátosság, amely megkülönbözteti a HER2-negatív (viselkedésében, kezelhetőségében alapvetően eltérő) formától. A HER2-vel kapcsolatos tudás nagyszerű példája annak is, hogy az alapkutatásban nyert eredmények milyen gyorsan és közvetlenül befolyásolhatják a daganatos betegek gyógykezelését.

IRODALOM

- Bargmann CI, Hung M-C, Weinberg RA. The neu oncogene encodes an epidermal growth factor receptor-related protein. *Nature* 1986;319:226-30.
- King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human breast carcinoma. *Science* 1985;229:974-6.
- Coussens L, Yang-Feng TL, Liao Z-C, et al. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science* 1985;230:1132-9.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.
- Nagy P, Jenéi A, Damjanovich S, et al. Complexity of signal transduction mediated by erbB2: Clues to the potential of receptor-targeted cancer therapy. *Pathol Oncol Res* 1999;5:255-71.
- Prigent SA, Lemoine NR. The type 1 (EGFR-related) family of growth factor receptors and their ligands. *Prog Growth Factor Res* 1992;4:1-24.
- Kahán Z, Szűcs M, Vecsernyés M, Eckhardt S. Epidermal growth factor-like activity and epidermal growth factor-receptors in human primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993;26:41-7.
- Wen D, Peles E, Cupples R, et al. Neu differentiation factor: a transmembrane glycoprotein containing an EGF domain and an immunoglobulin homology unit. *Cell* 1992;69:559-72.
- Peles E, Ben-Levy R, Tzahar E, et al. Cell-type specific interaction of Neu differentiation factor (NDF/hergulin) with Neu/HER-2 suggests complex ligand-receptor relationships. *EMBO J* 1993;12:961-71.
- Beerli RR, Hynes NE. Epidermal growth factor-related peptides activate distinct subsets of erbB receptors and differ in their biological activities. *J Biol Chem* 1996;271:6071-6.
- Tzahar E, Waterman H, Chen X, et al. A hierarchical network of interreceptor interactions determines signal transduction by Neu differentiation factor/neuregulin and epidermal growth factor. *Mol Cell Biol* 1996;16:5276-87.
- Gasparini G, Gullick WJ, Maluta S, et al. C-erbB-3 and c-erbB-2 protein expression in node-negative breast carcinoma – an immunocytochemical study. *Eur J Cancer* 1994;30A:16-22.
- Weiner DB, Liu J, Cohen JA, et al. A point mutation in the neu oncogene mimics ligand induction of receptor aggregation. *Nature* 1989;339:230.
- Hudziak RM, Schlessinger J, Ullrich A. Increased expression of the putative growth factor receptor p185HER2 causes transformation and tumorigenesis of NIH 3T3 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:7159-63.
- Tóth J, Szentkuti A. HER2-expresszió emlőrákban. *Magyar Onkol* 2000;44:39-51.
- Liu E. Expression profiling in breast cancer research. *Eur J Cancer* 2000;36(S5):116.
- Somerville JE, Clarke LA, Biggart JD. C-erbB-2 overexpression and histological type of in situ and invasive breast carcinoma. *J Clin Pathol* 1992;45:16-20.
- Mass RD, Sanders C, Charlene K, et al. The concordance between the clinical trials assay (CTA) and fluorescence in situ hybridization (FISH) in the Herceptin pivotal trials. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:291.
- Press MF, Hung G, Godolphin W, et al. Sensitivity of HER2/neu antibodies in archival tissue samples: potential source of error in immunohistochemical studies of oncogene expression. *Cancer Res* 1994;54:2771-7.
- Seidman AD, Fornier M, Esteve F, et al. Final report: weekly (W) Herceptin (H) and taxol (T) for metastatic breast cancer (MBC): analysis of efficacy by HER2 immunophenotype (immunohistochemistry [IHC] and gene amplification [fluorescent in situ hybridization]). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:319.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Addition of Herceptin® (humanized anti-HER2 antibody) to first line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+MBC) markedly increases anticancer activity: A randomized multinational controlled phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:98A.
- Ross JS, Fletcher JA. The HER2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Oncologist* 1998;3:237-52.
- Dowsett M, Cooke T, Ellis I, et al. Assessment of HER2 status in breast cancer: why, when and how? *Eur J Cancer* 2000;36:170-6.
- Press MF, Bernstein L, Thomas PA, et al. HER2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1997;15:2894-904.
- Tetu B, Brisson J, Plante V, et al. p53 and C-erbB-2 as markers of resistance to adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Mod Pathol* 1998;11:823-30.
- Stal O, Sullivan S, Wingren S, et al. C-erbB-2 expression and benefit from adjuvant chemotherapy and radiotherapy of breast cancer. *Eur J Cancer* 1995;31:2185-90.
- Ménard S, Valagussa S, Pilotti E, et al. Benefit of CMF treatment in lymph-node positive breast cancer overexpressing HER2. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:69a.
- Miles DW, Harris WH, Gillett CE, et al. Effect of c-erbB2 and estrogen receptor status on survival of women with primary breast cancer treated with adjuvant cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil. *Int J Cancer* 1999;84:354-9.
- Wood WC, Budman DR, Korzun AH, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1994;330:1253-9.
- Muss HB, Thor AD, Berry DA, et al. C-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med* 1994;330:1260-66.
- Fisher B, Redmond C, Wickerham DL, et al. Doxorubicin-containing regimens for the treatment of stage II breast cancer: The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *J Clin Oncol* 1989;7:572-82.
- Paik S, Bryant J, Wolmark N. ERBB-2 overexpression and response to chemotherapy – NSABP study. *Breast Cancer Res Treat* 1998;50:231.

33. Keith WN, Douglas F, Wishart GC, et al. Co-amplification of erbB2, topoisomerase II alpha and retinoic acid receptor alpha genes in breast cancer and allelic loss at topoisomerase I on chromosome 20. *Eur J Cancer* 1993;29A:1469-75.
34. Jarvinen TA, Tanner M, Rantanen V, et al. Amplification and deletion of topoisomerase II-alpha associate with ErbB-2 amplification and affect sensitivity to topoisomerase II inhibitor doxorubicin in breast cancer. *Am J Pathol* 2000;156:839-47.
35. Baselga J, Seidman AD, Rosen PP, Norton L. HER2 overexpression and paclitaxel sensitivity in breast cancer: therapeutic implications. *Oncology (Huntingt)*, 1997;1:43-8.
36. Seidman AD, Baselga J, Yao T-J, et al. HER-2/neu over-expression and clinical taxane sensitivity: a multivariate analysis in patients with metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:104.
37. Tetu B, Brisson J. Prognostic significance of HER2/neu oncoprotein expression in node-positive breast cancer the influence of the pattern of immunostaining and adjuvant therapy. *Cancer* 1994;73:2359-65.
38. Ciocca DR, Fujimura FK, Tandon AK, et al. Correlation of HER2/neu amplification with expression and with other prognostic factors in 1103 breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1279-82.
39. Newby JC, Johnston SR, Smith IE, et al. Expression of epidermal growth factor receptor and c-erbB2 during the development of tamoxifen resistance in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 1997;3:1643-51.
40. Borg A, Baldetorp B, Ferno M, et al. ERBB2 amplification is associated with tamoxifen resistance in steroid-receptor positive breast cancer. *Cancer Lett* 1994;81:137-44.
41. Carlomagno C, Perrone F, Gallo C, et al. C-erbB2 overexpression decreases the benefit of adjuvant tamoxifen in early-stage breast cancer without axillary lymph node metastases. *J Clin Oncol* 1996;14:2702-8.
42. Muss H, Elledge RM, Green S, et al. HER-2 expression and response to tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer: a Southwest Oncology Group Study. *Clin Cancer Res* 1998;4:7-12.
43. Newman SP, Bates NP, Vernimmen D, et al. Cofactor competition between the ligand-bound oestrogen receptor and an intron 1 enhancer leads to oestrogen repression of ERBB2 expression in breast cancer. *Oncogen* 2000;19:490-97.
44. Menard S, Aiello P, Tagliabue E, et al. Tamoxifen chemoprevention of a hormone-independent tumor in the proto-neu transgenic mice model. *Cancer Res* 2000;60:273-5.
45. Kunisue H, Kurebayashi J, Otsuki T, et al. Anti-HER2 antibody enhances the growth inhibitory effect of anti-oestrogen on breast cancer cells expressing both oestrogen receptors and HER2. *Br J Cancer* 2000;82:46-51.
46. Hung M-C, Lau Y-K. Basic science of HER2/neu: A review. *Semin Oncol* 1999;26:51-9.
47. Cobleigh M, Vogel C, Tripathy D, et al. Multinational study of efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody trastuzumab in HER2 over-expressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17:2639-48.
48. Vogel C, Cobleigh M, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of Herceptin® (trastuzumab, humanized anti-HER2 antibody) as a single agent in first-line treatment of HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;50:232A.
49. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185^{HER2} monoclonal antibody in patients with HER2/neu overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:737-44.
50. Norton L, Slamon D, Leyland-Jones B, et al. Overall survival advantage to simultaneous chemotherapy plus the humanized anti-HER2 monoclonal antibody trastuzumab in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:127A.
51. Pegram MD, Slamon DJ. Combination therapy with trastuzumab (Herceptin) and cisplatin for chemoresistant metastatic breast cancer: evidence for receptor-enhanced chemosensitivity. *Semin Oncol* 1999;26(Suppl12):89-95.