عوامل پیش بینی کننده پاسخ و مقاومت به هورمون تراپی در سرطان پستان

Mitchell Dowsett

From the Academic Department of Biochemistry, Royal Marsden Hospital, London, United Kingdom.

Author's disclosure of potential conflicts of interest is found at the end of this article.
Address reprint requests to Mitchell Dowsett, PhD, Academic Department of Biochemistry, Royal Marsden Hospital, Fulham Road, London, SW3 6JJ, UK; e-mail: mitch.dowsett@icr.ac.uk.
© 2008 by American Society of Clinical Oncology.
1092-9118/07/14

سال‌ها است مشخص گردیده که شروع تاموکسیفن بلافاصله پس از جراحی در سرطان‌های اولیه پستان به عنوان درمان کمکی باعث کاهش عود و مرگ ومیر می‌شود. در بیماران دارای گیرنده استروژن (+ER) این تأثیر آنقدر زیاد است که تمام بیماران تا ۵ سال این دارو را مصرف می کنند. بسیاری حتی عقیده داشته‌اند که بیماران فاقد گیرنده استروژن (-ER) و حتی دارندگان مقدار قلیل گیرنده استروژن (ER-poor) هم از این دارو سود می برند. ولی این مسئله در سال‌های اخیر رد شده است. البته عقیده کلی بر آن است که اگر بیمار (-ER) باشد لیکن گیرنده پروژسترون مثبت (+PR) گزارش نشود، احتمالاً اشتباه در گزارش یعنی منفی کاذب در کار است و این بیماران را باید (+PR) در نظر گرفت.

البته بیماران (+PR) هم کاملاً هتروژن هستند. یعنی بسیاری از آنها به تاموکسیفن پاسخ می دهند و تعدادی پاسخ نمی دهند. پس باید بدنبال فاکتورهایی بود که پاسخ به هورمون‌تراپی را پیش‌بینی کنند. اخیراً این سؤال پیش آمده است که آیا عوامل پیش‌بینی کننده پاسخ به درمان؛ تاموکسیفن، برای داروهای مهار کننده آروماتاز (AI) هم معنی دار هستند؟

در این مقاله سعی شده است به این سؤال پاسخ داده شود که آیا میزان مثبت بودن ER (Estrogen Receptor) و PR (Progesterone Receptor) و HER2 (HER2 Receptor) در سرطان‌های پستان به شکل پیشرفته (advanced)، اولیه یا زودرس (Early) در پاسخ به هورمون تراپی مؤثر هستند (چه هورمون تراپی adjuvant و چه Neoadjuvant).

نکته‌ای که حتماً باید خاطر نشان کرد آن است که از نظر بیولوژیک، در سرطان پستان عملکرد این گیرنده‌ها غیروابسته به چیزهای دیگر نیست. به طور مثال ۷۵٪ از بیماران (+ER) همزمان (+PR) هم هستند و در این گروه فقط ۷٪ HER2 مثبت هستند؛ لیکن در گروه (-PR/ +ER) حدود ۱۹٪، (+HER2) هستند.

الف) تاموکسیفن در بیماری پیشرفته:

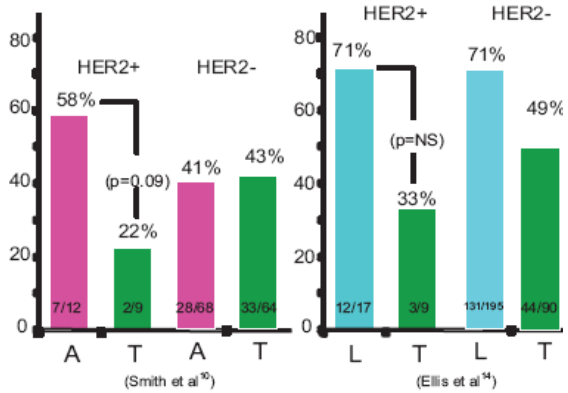
مطالعه گروه سرطان شناسی جنوب غربی (SWOG) به شماره ۸۲۲۸ بطور بارزی ثابت کرد که هرچه سطح PR بالاتر باشد پاسخ به تاموکسیفن بهتر است، به طوری که وقتی PR را به روش legend-binding assay اندازه می‌گیریم در بیمارانی که بیماری با (-PR) دارند (یعنی سطح زیر ۱۰fmol/mg) پاسخ به درمان ۴۶٪ ولی وقتی PR به طور متوسط مثبت است (یعنی بین ۱۰۰۰-۱۰ fmol/mg) پاسخ به درمان ۵۵٪ و وقتی رسپتور شدیداً مثبت است (یعنی بالاتر از ۱۰۰۰fmol/mg) پاسخ به درمان ۷۰٪ است. در این مطالعه P=۰/۰۳ بوده است. بعدها این مطالعه گسترش داده شد و PR توسط ایمونو هیستوشیمی (IHC) بررسی شد. پاسخ به درمان در سه گروه فوق به ترتیب ۴۳٪ و ۵۳٪ و ۶۴٪ بود و در اینجا هم P=۰/۰۱ بوده است. توجه می‌کنید که با اینکه بیمار (-PR) کمترین سود را می برد، ولی هنوز از نظر آماری تاموکسیفن در این گروه نیز مفید است.

نتایج مطالعات در همین زمینه روی اثر HER2 کمتر تعیین کننده است چرا که فقط ۱۰٪ از بیماران (+ER)، همزمان (+HER2) هستند و حجم نمونه کم است. ولی یک تحلیل کلی

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-10-12]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1387.1.2.7.5]

توسط de laurentis و همکاران نشان داد که عدم پاسخ به درمان (failure rate) در گروه (HER2-) نسبت به گروه (HER2+) کمتر است.

شکل ۱- میزان پاسخ به آنسترازول (A) در مقایسه با تاموکسیفن و لترزول (L) در مقایسه با تاموکسیفن در تریال‌های نئوادجوانت



ب) داروهای مهارکننده آروماتاز (AI) در بیماری پیشرفته:

اطلاعات در مورد پاسخ متفاوت به مهارکننده‌های آروماتاز بر اساس بیومارکرهای مختلف کم است. نویسنده یک مطالعه ۱۱۳ نفره در بیماران (ER+) که در بیمارستان Royal Marsden با لتروزول یا آنسترازول درمان شده بودند انجام داده است که تقریباً در بیمارانی که سطح بالاتر ER داشته‌اند و آنها که (PR+) هم بوده‌اند، پاسخ به AI بهتر بوده است؛ ولی این میزان از نظر آماری معنی‌دار نبوده است. اما در کسانی که (PR+) بوده‌اند سطح بالای PR با پاسخ به درمان با AI کاملاً مطابقت داشته است. در این مطالعه P=۰/۰۱ بوده است. در همین مطالعه با وجود اینکه تعداد افراد (HER2+) کم بوده است ولی همین تعداد کم به AI پاسخ کمتری داده اند.

ج)تاموکسیفن و مهارکننده‌های آروماتاز (AI) در درمان Neoadjuvant:

دو مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی (RCT) بزرگ، درمان با AI را با تاموکسیفن در Neoadjuvant مقایسه کرده است. در مطالعه PO24، لتروزول با تاموکسیفن مقایسه شده است. در مطالعه IMPACT تاموکسیفن با آنسترازول مقایسه شده است. در هر دو مطالعه هم بیومارکرها با پاسخ به درمان مقایسه شده‌اند. در مطالعه PO24 آنهایی که سطح پایین‌تر ER داشته‌اند به تاموکسیفن کمتر پاسخ داده‌اند ولی این مسئله در پاسخ به لتروزول اثری نداشته است در مطالعه IMPACT هم در کل پاسخ آنها که سطح ER پایین داشته‌اند به هورمون تراپی کم بوده است. در مطالعه IMPACT آنها که (PR+) بوده‌اند و سطح بالای PR داشته‌اند نسبت به آنها که سطح PR پایین تر داشته‌اند هم به آنسترازول و هم به آنسترازول + جفی تینیب (gefitinib) پاسخ بهتری داده‌اند. ولی باز در هر دو مطالعه با (PR+)، هرچه سطح PR بالاتر بوده است پاسخ به هورمون تراپی (از هر نوع) بهتر بوده است.

اما جالب تر اینکه هرچه HER2 سطح بالاتری داشته باشد پاسخ به تاموکسیفن را کم می کند، ولی پاسخ به AI را کم نمی‌کند.

د) درمان Adjuvant با تاموکسیفن یا AI:

یک مطالعه کلی وجود دارد که تاموکسیفن را با ندادن این دارو مقایسه کرده است. دو مطالعه دیگر وجود دارد که تاموکسیفن را با AI مقایسه کرده که این دو یکی مطالعه ATAC و دیگری مطالعه BIG-1-98 است.

در ۱۹۹۵ Oxford یک بررسی اجمالی روی کارآزمایی‌های تاموکسیفن در مقایسه با دارونما (placebo) که تا آن زمان گزارش شده انجام داده و دیده شده است که موارد (ER+) زیر ۱۰۰fmol/mg، حدود ۴۳٪ و (ER+) بالای ۱۰۰fmol/mg، ۶۰٪ کاهش عود متوسط داشته‌اند.

اخیراً در مطالعه ATAC یک بازنگری انجام شده و Trans ATAC نامیده شده است و دیده شد بیماران دارای سطح پایین (ER+)، حتی با آنسترازول عود بیماری خیلی بالاتری دارند (P=۰/۰۰۰۹). این موضوع در گروه درمان با تاموکسیفن نیز صادق بوده است.

مطالعه Oxford روی PR تفاوت زیادی را نشان نداده است. البته چون این مطالعه، یک بازنگری روی نمونه‌های قدیمی بوده است روش بررسی PR کاملاً نامطمئن است. اما در مطالعه ATAC که کاملاً بررسی‌ها دقیق بوده است، بیماران (PR+) (که PR بالاتر داشته‌اند) مشخصاً از آنسترازول بیشتر از تاموکسیفن سود برده اند.

در مطالعه BIG-1-98 تفاوت زیادی بین بقاء در زیرگروه‌های بیماران (PR+) دیده نشده است. در بین مطالعات فوق، مطالعه Trans ATAC با بررسی دقیقی که روی بیماران (PR+) و زیر گروه‌های آنها انجام داده است، عود بیماری ۶ ساله در گروه درمان شده با آنسترازول به ترتیب ۷/۶٪ و ۵/۱٪ و ۸/۳٪ و ۱۳/۲٪ در بالاترین سطح (PR+) تا کمترین سطح (PR+) بوده است. پس این موضوع نشان می‌دهد که سطح (PR+) بودن در پاسخ به آنسترازول بسیار مهم است.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-10-12]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1387.1.2.7.5]

همچنین در مطالعه Trans ATAC حضور (+HER2) چه در بیماران درمان شده با آنسترازول و چه در بیماران درمان شده با تاموکسیفن باعث افت بقاء و افزایش عود شده است؛ بطوریکه عود در زیر شاخه تاموکسیفن (-HER2) ۹٪ و در (+HER2) ۱۸/۸٪ و در آنسترازول به ترتیب ۵/۹٪ و ۱۹/۸٪ بوده است که البته بین دو زیر شاخه از نظر آماری تفاوتی مشاهده نشده است.

نتیجه گیری

شواهد مستندی وجود دارد که هرچه سطح (+ER) کمتر باشد، فرد کمتر از هورمون تراپی سود می برد. همین مسئله در مورد (+PR) بودن در بیماری‌های پیشرفته پستان (نه سرطان‌های زودرس) وجود دارد و در حال حاضر شواهد کافی وجود ندارد که در سطوح مختلف (+ER) و (+PR) تاموکسیفن ارجح است یا مهارکننده‌های آروماتاز.

اما برای بیماران (+HER2) ثابت شده که سطح مثبت بالاتر این بیومارکر باعث کاهش مشخص اثر تاموکسیفن می شود لیکن بر پاسخ به AI (به خصوص در درمان Neoadjuvant) اثر ندارد.

منابع

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005; 365: 1687-1717.

2. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. N Engl J Med. 2003; 348: 2431-42.

3. Dowsett M, Houghton J, Iden C, et al. Benefit from adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patients according oestrogen receptor, progesterone receptor, EGF receptor and HER2 status. Ann Oncol. 2006; 17: 818-26.

4. Ravdin PM, Green S, Dorr TM, et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol. 1992; 10: 1284- 92.

5. Elledge RM, Green S, Pugh R, et al. Estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR), by ligand-binding assay compared with ER, 16 MITCHELL DOWSETT PgR and pS2, by immuno-histochemistry in predicting response to tamoxifen in metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group Study. Int J Cancer. 2000; 89: 111-7.

6. De Laurentiis M, Arpino G, Massarelli E, et al. A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. Clin Cancer Res. 2005; 11: 4741- 8.

7. Anderson H, Bulun S, Smith I, et al. Predictors of response to aromatase inhibitors. J Steroid Biochem Mol Biol. 2007; 106: 49-54.

8. Lipton A, Ali SM, Leitzel K, et al. Serum HER-2/neu and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen. J Clin Oncol. 2003; 21: 1967-72.

9. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. Ann Oncol. 2001; 12: 1527-32.

10. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. J Clin Oncol. 2005; 23: 5108-16.

11. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB- 2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2001; 19: 3808-16.

12. Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, et al. Biomarker changes during neoadjuvant

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-10-12]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1387.1.2.7.5]

anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer-a study from the IMPACT trialists. J Clin Oncol. 2005; 23: 2477-92.

13. Smith IE, Walsh G, Skene A, et al. A phase II placebo-controlled trial of neoadjuvant anastrozole alone or with gefitinib in early breast cancer. J Clin Oncol. 2007; 25: 3816-22.

14. Ellis MJ, Tao Y, Young O, et al. Estrogen-independent proliferation is present in estrogen-receptor HER2-positive primary breast cancer after neoadjuvant letrozole. J Clin Oncol. 2006; 24: 3019-25.

15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet. 1998; 351: 1451-67.

16. Paik S, Shak S, Tang G, et al. Expression of the 21 genes in the recurrence score assay and tamoxifen clinical benefit in the NSABP study B-14 of node negative, estrogen receptor positive breast cancer (abstract). J Clin Oncol. 2005; 23: 6s.

17. Dowsett M, Allred C, Knox J, et al. Relationship between quantitative estrogen receptor and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination Trial. J Clin Oncol. January 28, 2008 [epub ahead of print].

18. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al. Retrospective analysis of time to recurrence in the ATAC trial according to hormone receptor status: An hypothesis-generating study. J Clin Oncol. 2005; 23: 7512- 7517. Viale G, Regan MM, Maiorano E, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. J Clin Oncol. 2007; 25: 3846-52.

19. Ring A, Dowsett M. Mechanisms of tamoxifen resistance. Endocr Relat Cancer. 2004; 11: 643-58.

20. Rasmussen BB, Regan MM, Lykkesfeldt AE, et al. BIG 1-98 Collaborative and International Breast Cancer Study Groups. Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1-98 randomised trial. Lancet Oncol. 2008; 9: 23-8.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-10-12]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1387.1.2.7.5]