Współczesna Onkologia (2002) vol. 6: 5; 279–287

W ostatnich latach dokonano ogromnego postępu w zrozumieniu molekularnych zaburzeń prowadzących do rozwoju raka piersi oraz występujących w jego przebiegu. Spośród nowych markerów molekularnych największe zainteresowanie wzbudza rodzina receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (HER), w tym szczególnie HER2. Jego wzmożoną ekspresję lub amplifikację wykazano u 10–40 proc. chorych na raka piersi. Wydaje się, że nadekspresja HER2 jest w raku piersi istotnym wskaźnikiem bardziej agresywnego przebiegu choroby. Powiązanie wyniku badania HER2 z konwencjonalnymi wskaźnikami rokowniczymi pozwoli – być może – na wyselekcjonowanie grupy chorych o szczególnie złym rokowaniu. Nadekspresja lub amplifikacja HER2 stanowi najważniejszy wskaźnik skuteczności leczenia trastuzumabem – przeciwciałem monoklonalnym przeciw HER2. Rola tego markera jako czynnika predykcyjnego w odniesieniu do innych metod leczenia systemowego jest nadal nie w pełni wyjaśniona. Dotychczasowe badania sugerują, że u chorych HER2+ schematy zawierające antracykliny przynoszą większy zysk terapeutyczny niż schemat CMF. Uważa się także, że stan HER2 może stanowić wskaźnik oporności na leczenie hormonalne.

Słowa kluczowe: rak piersi, HER2, czynnik rokowniczy, czynnik predykcyjny.

Znaczenie rokownicze i predykcyjne HER2 w raku piersi

Prognostic and predictive significance of HER2 in breast cancer

Liliana Krasińska, Jacek Jassem

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku

WSTĘP

W ciągu ostatnich dwóch 10-leci dokonano ogromnego postępu w rozpoznaniu molekularnych zaburzeń prowadzących do przemiany nowotworowej. Oprócz tego, że mają znaczenie rokownicze w odniesieniu do leczenia konwencjonalnego, mogą one wytyczać nowe kierunki leczenia przeciwnowotworowego. Duże zainteresowanie wzbudza rodzina receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (HER), których wzmożoną ekspresję lub amplifikację wykazano w różnych nowotworach nabłonkowych, w tym także w raku piersi [1].

Rodzina HER odgrywa ważną rolę w regulacji wzrostu i różnicowania komórki. Zalicza się do niej 4 protoonkogeny (*EGFR/HER1/erbB-1, HER2/erbB-2, HER3/erbB-3 i HER4/erbB-4*). Kodują one glikoproteiny, składające się z zewnątrzkomórkowej domeny wiążącej ligand, lipofilnego segmentu przezbłonowego oraz wewnątrzkomórkowej domeny o aktywności kinazy tyrozynowej z C-końcowym fragmentem zawierającym miejsce fosforylacji. Zidentyfikowano różne ligandy aktywujące poszczególne receptory HER, jednakże nie wykazano do tej pory żadnego ligandu wiążącego się bezpośrednio z HER2. Co ciekawe jednak, w odpowiedzi na ligand powierzchniowe monomery receptorów HER tworzą homo- lub heterodimery z takim samym lub innym członkiem rodziny HER. HER2 może ulec stabilizacji i transaktywacji w obrębie heterodimerów z HER1 lub HER3 przez ligandy swoiste dla tych receptorów [2, 3]. Zjawisko to umożliwia udział HER2 w przenoszeniu sygnału nawet przy nieobecności ligandu właściwego dla tego receptora. Co więcej, heterodimery zawierające HER2 cechują się szczególnie wysokim potencjałem przewodzenia sygnału w porównaniu z innymi homo- lub heterodimerami [2, 4]. Zjawisko to mogłoby tłumaczyć tak znamienną rolę HER2 w kształtowaniu fenotypu onkogennego.

Badania *in vitro* oraz doświadczenia na zwierzętach wskazują, że amplifikacja i nadekspresja genu *HER2* odgrywają znaczącą rolę w transformacji nowotworowej, nowotworzeniu oraz tworzeniu przerzutów. Amplifikację i/lub nadekspresję HER2 stwierdza się w 10–40 proc. raków piersi [2, 5–9]. Te 2 zjawiska prowadzą do 10- do 100-krotnego zwiększenia liczby monomerów receptora HER2 na powierzchni komórki [2].

In recent years, there has been increased understanding of molecular aberrations responsible for or accompanying breast carcinogenesis. Particular attention is paid to human epidermal growth factor receptor family including HER2. Increased expression or amplification of HER2 has been demonstrated in 10–40% of breast cancer patients. This feature is associated with more aggressive tumor behaviour, expressed by shortened time to progression and overall survival, mainly in node-positive patients. Studies of HER2 status and prognosis in node-negative patients have yielded conflicting results. It is suggested that combining HER2 measurement with other conventional prognostic markers, such as tumor size, histologic grade, steroid receptor and nodal status, will allow for selecting high risk patients. Although HER2 overexpression is the most important predictor of trastuzumab treatment efficacy, its predictive role for other systemic therapies still remains controversial. Available studies indicate a benefit from anthracycline-based schedules irrespective of HER2 status. In contrast, in some studies CMF has proven less effective in HER2 positive tumors. There is also some evidence that HER2 status is a possible indicator of hormone resistance. However, the clinical data are contradictory and there are studies, which analysed large numbers of patients and found no significant association or even a trend toward an association between HER2 status and response to hormonal therapy. This issue will only be resolved with large-scale, long-term prospective studies. Possible prognostic/predictive significance of HER2 status necessitates the development of an accurate and consistent method of its assessment. Numerous techniques have been used, predominantly based on HER2 overexpression or gene amplification. In most studies to date, HER2 status has been determined

Szereg doniesień wskazuje, że nadekspresja HER2 jest w raku piersi wskaźnikiem bardziej agresywnego przebiegu choroby. Zmiany w HER2 współwystępują także z innymi czynnikami rokowniczymi, takimi jak stopień złośliwości histologicznej, typ histopatologiczny, nieobecność receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PR) oraz zajęcie węzłów chłonnych [7]. Sugeruje się także, że stan HER2 w raku piersi może być przydatny w wyborze schematu leczenia chemicznego i hormonalnego.

Z uwagi na potencjalnie duże znaczenie kliniczne oceny stanu HER2 konieczne jest wprowadzenie najbardziej wiarygodnej metody jego oceny, względnie łatwej w użyciu i dostępnej w codziennej praktyce. Rozwiązanie tego problemu staje się szczególnie istotne w perspektywie upowszechnienia się celowanego leczenia przeciwko HER2, z zastosowaniem humanizowanych przeciwciał monoklonalnych (trastuzumab). Obecnie najczęściej stosowana jest metoda immunohistochemiczna (IHC), jednakże coraz częściej pojawiają się opinie, że może ona zostać zastąpiona przez fluorescencyjną hybrydyzację *in situ* (FISH), zwłaszcza gdy ta ostatnia zostanie zautomatyzowana.

ZNACZENIE ROKOWNICZE HER2

Podstawowe czynniki rokownicze w raku piersi określane są za pomocą standardowych metod klinicznych i patologicznych. Należą do nich wielkość guza, liczba zajętych węzłów chłonnych, typ i stopień złośliwości histologicznej oraz stan receptorów estrogenowych i progesteronowych [13]. Obecnie poszukuje się jednak nowych czynników rokowniczych, które pozwoliłyby wyodrębnić grupy wysokiego ryzyka, wymagające bardziej agresywnego leczenia. Ma to szczególne znaczenie u chorych bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych. Mimo że w grupie tej u 30 proc. chorych po potencjalnie radykalnym leczeniu miejscowo-regionalnym dochodzi do nawrotu choroby, kryteria doboru do leczenia uzupełniającego są nadal przedmiotem dyskusji. Pośród czynników rokowniczych rozważane są m.in. różne markery molekularne, w tym szczególnie HER2.

Już kilkanaście lat temu wykazano, że amplifikacja genu HER2 u chorych zarówno z cechą N+, jak i N- jest silnym i niezależnym czynnikiem związanym z krótszym czasem do nawrotu, a u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych – także z czasem całkowitego przeżycia [5]. W cytowanej pracy wpływ HER2 na czas do nawrotu choroby i czas przeżycia był podobny do wpływu obecności przerzutów do węzłów chłonnych. W kolejnym badaniu tych samych autorów obejmującym 526 chorych, amplifikacja genu *HER2* ponownie okazała się niezależnym czynnikiem związanym z krótszym czasem do nawrotu i czasem całkowitego przeżycia tylko w podgrupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych [14].

Wyniki późniejszych badań nie zawsze pokrywały się z przedstawionymi powyżej, zatem rokownicza wartość stanu HER2 nie była powszechnie akceptowana. W 1998 roku opublikowano metaanalizę 47 badań, obejmujących 15 248 chorych, której celem było określenie związku pomiędzy HER2 a rokowaniem w raku piersi [15]. Analiza ta wykazała, że stan HER2 był niezależnym czynnikiem rokowniczym w 60 proc. tych badań, w których udział wzięło 67 proc. ogółu chorych. Większość dużych badań (>300 chorych) włączonych do tej metaanalizy potwierdziło niekorzystny wpływ HER2 na rokowanie u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych. Dlatego uważa się obecnie, że amplifikacja lub nadekspresja HER2 związana jest z gorszym rokowaniem u chorych

retrospectively using fresh frozen or paraffin embedded tissue employing immunohistochemistry. It is the most widely used and practical assay, available in most laboratories and routinely used for selection to trastuzumab therapy. Recent studies have demonstrated the superiority of FISH method and its standard application has been suggested. However, a minority of pathology laboratories are set up to assay HER2 status using FISH and it is also relatively time consuming and complicated to perform.

Key words: breast cancer, HER2, prognostic factor, predictive factor.

z cechą N+. Stwierdzono ponadto, że rokowanie pogarsza się wraz ze wzrostem liczby zamplifikowanych kopii genu *HER2* [7]. Bardziej kontrowersyjne jest rokownicze znaczenie HER2 u chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych. Istnieją badania, w których wykazano niekorzystny wpływ tej zmiany [16-18], jednakże w innych takiej zależności nie obserwowano [5, 6, 14, 19].

Niezależnie od tych rozbieżności, obecnie stan HER2 uważa się za niekorzystny czynnik rokowniczy we wszystkich stopniach zaawansowania raka piersi. Powiązanie wyniku badania HER2 z konwencjonalnymi wskaźnikami rokowniczymi, takimi jak wielkość guza, stopień złośliwości histologicznej czy stan węzłów chłonnych, najpewniej pozwoli na wyodrębnienie grupy chorych szczególnie wysokiego ryzyka.

ZNACZENIE PREDYKCYJNE HER2

Wiele uwagi poświęca się obecnie próbie określenia czynników, które pozwoliłyby przewidzieć odpowiedź raka piersi na stosowane leczenie. Wynika to z rosnącej potrzeby wyodrębnienia spośród chorych o podobnym rokowaniu podgrup o wysokim i niskim prawdopodobieństwie uzyskania korzyści z leczenia poszczególnymi metodami leczenia systemowego.

Liczne badania próbowały określić wartość stanu HER2 jako czynnika pozwalającego przewidzieć odpowiedź raka piersi na stosowane leczenie. Wyniki tych badań często były sprzeczne, a ich interpretacja trudna i dyskusyjna. Obecnie nie ulega wątpliwości, że nadekspresja HER2 stanowi najważniejszy wskaźnik skuteczności leczenia trastuzumabem, natomiast jej rola jako czynnika predykcyjnego w stosunku do innych metod leczenia systemowego jest nadal nie w pełni wyjaśniona.

HER2 A ODPOWIEDŹ NA CHEMIOTERAPIĘ

W ciągu kilkunastu ostatnich lat przeprowadzono szereg badań, których celem było określenie przydatności oceny HER2 w wyborze pomiędzy schematem CMF (cyklosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl) a schematami zawierającymi antracykliny.

Wyniki wczesnych badań [19, 20] sugerowały, że guzy wykazujące nadekspresję HER2 są oporne na chemioterapię wg schematu CMF, w odróżnieniu od guzów z brakiem lub minimalną ekspresją tego onkogenu. Ostatnio ukazały się jednak badania podważające wartość oznaczania HER2 w celu wyboru schematu chemioterapii uzupełniającej [12, 21]. Wykazano w nich, że skuteczność chemioterapii uzupełniającej CMF w nowotworach HER2+ i HER2- była podobna. Zakwestionowano tym samym hipotezę oporności guzów HER2+ na chemioterapię nie zawierającą antracyklin. Sugerowano różne przyczyny uzyskania tak odmiennych wyników. Badania Gusterson i wsp. [19] oraz Allred i wsp. [20] były przeprowadzone retrospektywnie. Z kolei analizy późniejsze, przeprowadzone na materiale pochodzącym z badań randomizowanych, są wtórne i ich bezpośrednim celem nie było określenie wartości predykcyjnej ekspresji białka HER2. Z tego powodu ich moc statystyczna może nie być wystarczająca. Dodatkowo, metody laboratoryjne oraz ocena wyników nie były standaryzowane i mogą one nie być powtarzalne.

Pierwsze doniesienia sugerujące szczególną korzyść związaną z zastosowaniem antracyklin w guzach z nadekspresją HER2 pochodzą z badania CALGB 8869 (*Cancer and Leukemia Group B*), w którym oceniano wpływ podnoszenia dawek w schemacie CAF (cyklofosfamid, doksorubicyna i 5-fluorouracyl) [22]. Korzyść związaną ze stosowaniem najwyższych dawek CAF odniosły chore HER2+, w odróżnieniu od

chorych HER2-. Wyniki te skłoniły do rozszerzenia analizy badania oryginalnego [10]. W powiększonej w ten sposób grupie chorych uzyskano potwierdzenie znamiennie wyższej odpowiedzi nowotworów HER2+ na intensywne leczenie CAF. Ponieważ w badaniu tym podnoszono dawki wszystkich trzech cytostatyków, nie można było jednoznacznie rozstrzygnąć, którego z leków dotyczy obserwowany efekt. Wysunięto jednakże hipotezę, że związek pomiędzy ekspresją HER2 a dawką CAF zależy swoiście od doksorubicyny. Hipotezę tę zdaje się potwierdzać badanie Paik i wsp. (Protokół 11 NSABP, *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*) [11]. Chorzy w tym badaniu byli losowo przydzieleni do dwóch grup, z których jedna otrzymywała jako leczenie uzupełniające melfalan i 5-fluorouracyl (PF), a druga ten sam schemat z doksorubicyną (PAF). U chorych HER2+ leczonych wg schematu PAF obserwowano 40-procentowe zmniejszenie ryzyka nawrotu i 34-procentowe zmniejszenie ryzyka zgonu, w porównaniu z chorymi otrzymującymi PF, podczas gdy w grupie chorych HER2- skuteczność obu schematów była podobna.

Względną skuteczność schematów zawierających antracykliny u chorych HER2+ wydaje się także potwierdzać badanie Paik i wsp. [23]. Przeprowadzono w nim retrospektywną analizę chorych leczonych w ramach *Protokołu 15 NSABP*, porównującego skuteczność chemioterapii uzupełniającej składającej się z 4 cykli AC (doksorubicyna, cyklofosfamid) lub 6 cykli CMF. Stwierdzono nieznamienne wydłużenie czasu całkowitego przeżycia oraz przeżycia wolnego od choroby wśród chorych HER2+ leczonych wg schematu AC w porównaniu z CMF, podczas gdy nie obserwowano takiej zależności w grupie chorych HER2-. Przeciwnie – stwierdzono, że u tych chorych schemat AC był nieco mniej skuteczny niż CMF. Wysunięto 2 hipotezy, mające tłumaczyć uzyskane wyniki. Według pierwszej z nich, współzależność pomiędzy stanem HER2 a stosowanym leczeniem może być wtórna do wybiórczej wrażliwości na doksorubicynę w grupie HER2+. Z drugiej strony, ta zależność może wynikać z ogólnej oporności guzów HER2+ na chemioterapię, która jest przełamywana przez zastosowanie agresywniejszych schematów.

Dotychczasowe badania sugerują zatem, że schematy zawierające antracykliny przynoszą większy zysk terapeutyczny chorym HER2+. Co ważne, wyniki żadnego z badań nie sugerowały zwiększonej oporności guzów HER2+ na leczenie antracyklinami. Natomiast przy wyborze schematu leczenia u chorych HER2- mogą być rozważane zarówno CMF, jak i AC.

Podkreśla się konieczność przeprowadzenia nowych badań randomizowanych, porównujących optymalne schematy konwencjonalne z nowymi, o potencjalnie większej aktywności, np. opartymi na taksanach. Przykładem tego typu prób może być badanie Konecny i wsp. [41], w którym wykazano większą skuteczność leczenia epirubicyną z paklitakselem w porównaniu z epirubicyną i cyklofosfamidem u chorych na rozsianego raka piersi, wykazującego amplifikację genu *HER2*. Szczególną podatność raków piersi HER2+ na leczenie taksanami sugerowano już wcześniej [43], jednakże kolejne badanie nie potwierdziło tej obserwacji [42]. Przyszłe badania muszą zatem objąć wystarczająco duże liczby chorych, co pozwoli na bardziej wiarygodne określenie zależności pomiędzy stanem HER2 a skutecznością stosowanego leczenia.

Leczenie hormonalne

Uzupełniające leczenie tamoksyfenem jest postępowaniem standardowym u kobiet po menopauzie z pierwotnym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów steroidowych (ER). W tej grupie tamoksyfen wydłuża całkowity czas przeżycia oraz czas przeżycia wolnego od nawrotu. Z tego powodu duże zainteresowanie wzbudzają przyczyny niepowodzeń leczenia tym preparatem. Dane doświadczalne i kliniczne sugerują istnienie powiązania pomiędzy szlakami molekularnymi HER2 i receptora estrogenowego. Badania laboratoryjne wykazały, że wprowadzenie do estrogenozależnych komórek raka piersi licznych kopii genu *HER2* powoduje, że wzrost tych komórek staje się niezależny od hormonów, zmniejsza się w nich liczba receptorów estrogenowych i maleje wrażliwość na tamoksyfen [24, 25]. Z drugiej strony stwierdzono, że w komórkach raka piersi ER+ dochodzi do szybkiego obniżenia poziomu HER2-mRNA i poziomu białka HER2 pod wpływem 17-estradiolu [25–27]. Natomiast tamoksyfen znosił to działanie; pod jego wpływem obserwowano zwiększoną ekspresję HER2 w komórkach ER+ [24,26]. Z tego powodu badano szlak molekularny HER2 pod kątem jego wpływu na utratę wrażliwości na tamoksyfen. Wysunięto hipotezę, że HER2 może stanowić wskaźnik oporności na ten lek. W celu jej sprawdzenia podjęto ponowną analizę kilku badań, przyjmując ją jako wtórny punkt końcowy. Niektóre wyniki wskazywały, że stan HER2 decydował o oporności na leczenie tamoksyfenem w zaawansowanym raku piersi [28–30]. W przedstawionej na kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (*American Society of Clinical Oncology, ASCO*) w 2000 roku metaanalizie 7 badań stwierdzono oporność na tamoksyfen rozsianych raków piersi, wykazujących nadekspresję HER2 (względne ryzyko progresji choroby wynosiło 2,46) [31]. Nadal jednakże nierozstrzygnięte pozostaje zagadnienie uzupełniającego leczenia tamoksyfenem we wczesnym raku piersi z nadekspresją HER2.

Ostatnio ukazały się wyniki kilku retrospektywnych analiz, oceniających związek pomiędzy stanem HER2 a odpowiedzią na leczenie hormonalne w randomizowanych badaniach klinicznych. Berry i wsp.

[32] oceniali związek pomiędzy ekspresją HER2 a skutecznością leczenia tamoksyfenem u chorych ER+ i z przerzutami do węzłów chłonnych, otrzymujących w badaniu CALBG 8541 uzupełniającą chemioterapię wg schematu CMF. Dodany do chemioterapii tamoksyfen znacząco wydłużył czas całkowitego przeżycia oraz czas przeżycia wolnego od choroby, niezależnie od stanu HER2. Zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby lub śmierci przy stosowaniu tamoksyfenu wynosiło 32 proc. u chorych z nadekspresją HER2 i 39 proc. przy prawidłowej ekspresji tego białka. Knoop i wsp. [33] analizowali wpływ ekspresji HER2 na wyniki uzupełniającego leczenia tamoksyfenem u chorych ER+ w randomizowanym badaniu DBCG 77c (*Danish Breast Cancer Cooperative Group*). Ich wyniki ponownie nie potwierdziły hipotezy, że HER2 stanowi niezależny czynnik, pozwalający przewidzieć korzyść z leczenia tamoksyfenem.

Przeciwne wyniki uzyskano natomiast w badaniu *Naples GUN* [34], w którym wykazano, że nadekspresja HER2 jest związana z opornością na tamoksyfen. Co więcej, u chorych z nadekspresją HER2 i bez przerzutów do węzłów chłonnych, wyniki uzupełniającego leczenia tamoksyfenem były gorsze w porównaniu z chorymi nie otrzymujących tego preparatu.

W badaniu Ellis i wsp. [9] po raz pierwszy prospektywnie oceniano związek pomiędzy ekspresją HER2 a odpowiedzią nowotworu na indukcyjne leczenie hormonalne. Autorzy ci porównywali letrozol z tamoksyfenem u chorych z fenotypem guza ER+ i/lub PR+. Stwierdzono znamiennie wyższą skuteczność letrozolu u chorych ER+ HER1+ i/lub HER2+ (w badaniu przeprowadzono połączoną analizę grupy wykazującej nadekspresję HER1 i/lub HER2): 60 proc. odpowiedzi na letrozol w porównaniu z 41 proc. przy zastosowaniu tamoksyfenu (p=0,0004). Ponadto w nowotworach ER+ wykazujących nadekspresję HER1 i/lub HER2 uzyskano wyższy odsetek odpowiedzi na letrozol niż w guzach ER+ ale bez ekspresji HER1 i HER2 (p=0,02). Wyniki badania Ellisa należy oceniać ostrożnie (liczba chorych HER2+ była niewielka – łącznie 39). Sugerują one jednak, że w wybranych podgrupach chorych można by było osiągnąć lepsze wyniki stosując w leczeniu uzupełniającym letrozol zamiast tamoksyfenu.

PODSUMOWANIE

Wydaje się, że stan HER2+ jest wskaźnikiem złego rokowania – stwierdza się go w nowotworach bardziej agresywnych, w których czas całkowitego przeżycia oraz czas przeżycia wolnego od choroby są krótsze w porównaniu z nowotworami HER2-. W raku piersi stan HER2+ może być związany z opornością na niektóre konwencjonalne metody leczenia, jak i zwiększoną wrażliwością na antracykliny. Określenie stanu HER2 może mieć zatem istotną wartość kliniczną. Konieczne jest jednak przeprowadzenie dużych badań klinicznych, w których stan HER2 oznaczany będzie prospektywnie, a badanie tak zaprojektowane, by z odpowiednią mocą statystyczną możliwe było udzielenie jednoznacznych odpowiedzi na zagadnienia poznane dotychczas dzięki analizom podgrup w badaniach przeprowadzonych w innym celu.

PIŚMIENNICTWO

1. Hynes NE, Stern DF. *The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer.* Biochem Biophys Acta 1994; 1198: 165-84.
2. 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.
3. Sienkiewicz-Kozłowska R, Głogowska I, Pieńkowski T i wsp. *Znaczenie kliniczne ekspresji receptora Her-2/neu oraz skuteczności i tolerancji leczenia trastuzumabem w raku piersi.* Nowotwory 2001; 51: 277-88.
4. Cooke T, Reeves J Lannigan A, Stanton P. T*he value of the human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) as a prognostic marker.* Eur J Cancer 2001; 37: S3-S10.
5. 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.
6. Rosen PP, Lesser ML, Arroyo CD, et al. *Immunohistochemical detection of HER2/neu in patients with axillary lymph node negative breast carcinoma.* Cancer 1995; 75: 1320-6.
7. Pauletti G, Dandekar S, Rong HM, et al. *Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2/neu alteration in human breast cancer: a direct comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry.* J Clin Oncol 2000; 18: 3651-64.
8. Lebeau A, Deimling D, Kaltz C, et al. *HER-2/neu analysis in archival tissue samples of human breast cancer: comparison of immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization.* J Clin Oncol 2001; 19: 354-63.
9. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. *Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than Tamoksifen 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.
10. Thor AD, Berry DA, Budman DR, et al. *ErbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer.* J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1346-70.
11. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, et al. *HER2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-15.* J Natl Cancer Inst 2000; 92: 1991-8.
12. Menard S, Valagussa P, Pilotti S, et al. *Response to cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in lymph node-positive breast cancer according to HER2 overexpression and other tumor biologic variables.* J Clin Oncol 2001; 19: 329-35.
13. Olszewski W. *Patomorfologiczne czynniki prognostyczne.* W: *Onkologia kliniczna.* Red. Maciej Krzakowski; Borgis ® Wydawnictwo Medyczne, wyd. 1; Warszawa 2001; 263-5.
14. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. *Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian carcinoma.* Science 1989; 244: 707-12.

15. Ross JS i Fletcher JA. *The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy.* Stem Cells 1998; 16: 413-28.
16. Seshardi R, Firgaira FA, Horsfall DJ, et al. *Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer.* J Clin Oncol 1993; 11: 1936-42.
17. Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME, et al. *neu/erbB2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer.* J Clin Oncol 1998; 16: 1340-9.
18. Press MF, Bernastein L, Thomas PA, et al. *HER2/neu gene amplification characterized by florescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas.* J Clin Oncol 1997; 15: 2894-904.
19. Gusterson BA, Gelber RD, Goldfish KN, et al. *Prognostic significance of c-erbB2 expression in breast cancer.* J Clin Oncol 1992; 10: 1049-56.
20. Allred DC, Clark GM, Tandon AK, et al. *HER-2/neu in node-negative breast cancer: prognostic signifficance of overexpression influenced by the presence of in situ carcinoma.* J Clin Oncol 1992; 10: 599-605.
21. Miles DW, Harris WH, Gillett CE, et al. *Effect of c-erbB (2) 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.
22. 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 Eng J Med 1994; 330: 1260-6.
23. Paik S, Bryant J, Park Ch, et al. *erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer.* J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1361-70.
24. Benz CC, Scott GK, Sarup JC, et al. *Estrogen-dependent, tamoksifen-resistant tumorigenic growth of MCF-7 cells transfected with HER2/neu.* Breast Cancer Res Treat 1993; 24: 85-95.
25. Antoniotti S, Taverna D, Maggiora P, et al. *Oestrogen and epidermal growth factor down-regulate erbB-2 oncogene protein expression in breast cancer cells by different mechanisms.* Br J Cancer 1994; 70: 1095-101.
26. Warri AM, Laine AM, Majasuo KE, et al. *Estrogen suppression of erbB2 expression is associated with increased growth rate of ZR-75-1 human breast cancer cells in vitro and in nude mice.* Int J Cancer 1991; 49: 616-23.
27. Read LD, Keith D, Slamon DJ, et al. *Hormonal modulation of HER-2/neu protooncogene messenger ribonucleic acid and p185 protein expression in human breast cancer cell lines.* Cancer Res 1990; 50: 3947-51.
28. Leitzel K, Teramoto Y, Konrad K, et al. *Elevated serum c-erbB-2 antigen levels and decreased response to hormone therapy of breast cancer.* J Clin Oncol 1995; 13: 1129-35.
29. Wright C, Nicholson S, Angus B, et al. *Relationship between c-erbB-2 protein product expression and response to endocrine therapy in advanced breast cancer.* Br J Cancer 1992; 65: 118-21.
30. Yamauchi H, O'Neil A, Gelman R, et al. *Prediction of response to antiestrogen therapy in advanced breast cancer patients by pretreatment circulating levels of extracellular domain of the HER-2/c-neu protein.* J Clin Oncol 1997; 15: 2518-25.
31. De Laurentis M, Arpino G, Massarelli E, et al. *A metaanalysis of the interaction between Her2 and the response to endocrine therapy (ET) in metastatic breast cancer (MBC).* ASCO 2000; 19: Abstrakt 301.
32. Berry DA, Muss HB, Thor AD, et al. *HER-2/neu and p53 expression versus Tamoxifen resistance in estrogen receptor-positive, node-positive breast cancer.* J Clin Oncol 2000; 18: 3471-9.
33. Knoop AS, Bentzen SM, Nielsen MM, et al. *Value of epidermal growth factor receptor, HER2, p53 and steroid receptors in predicting the efficacy of Tamoxifen in high-risk postmenopausal breast cancer patients.* J Clin Oncol 2001; 19: 3376-84.
34. Bianco AR, De Laurentis M, Carlomabno C, et al. *HER2 overexpression predicts adjuvant tamoxifen (TAM) failure for early breast cancer (EBC): Complete data at 20 yr of the Naples GUN randomized trial.* ASCO 2000, Abstrakt 289

ADRES DO KORESPONDENCJI
lek. med. Liliana Krasińska
Klinika Onkologii i Radioterapii AMG
81-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7
tel. 058 349 22 70
fax 058 349 22 70
e-mail: lilianak@poczta.onet.pl