

38. Lovel CA, Stearman RS & Morrow JF, Transcriptional regulation of serum amyloid A gene expression. *J Biol Chem*, 1986; 261: 8453-8461.
39. Steel DM, Rogers JT, DeBeer MC & al, Biosynthesis of human acute phase serum amyloid A protein in vitro: the roles of mRNA accumulation, poly A tail shortening and translational efficiency. *Biochem J*, 1993; 291: 701-707.
40. Gollacher CJ & Basserman JL, Hepatic catabolism of serum amyloid A during an acute phase response and chronic inflammation. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1990; 194: 245-250.
41. Yakar S, Kaplan B, Livneh A & al, Direct evidence for SAA deposition in tissues during murine amyloidogenesis. *Scand J Immunol*, 1994; 40: 653-658.
42. Shainkin-Kestenbaum R, Winikoff Y, Zamlichman S & al, Degradation of amyloid A and serum amyloid A by red blood cell haemolysates in patients with familial mediterranean fever. *Eur J Clin Invest*, 1984; 14: 398-401.
43. Lavy G, Zucher-Franklin D & Franklin EC, Degradation of serum amyloid A protein by surface associated enzymes of human blood monocytes. *J Exp Med*, 1987; 165: 1020-1031.
44. Prelli F, Pras M, Shatzburg S & Frangione B, Characterization of high molecular weight amyloid A proteins. *Scand J Immunol*, 1991; 33: 783-786.
45. Pras M, Introductory talk to AA amyloidosis session. In: Kisilevsky R, Benson MD, Frangione B & al (ed), *Amyloid and Amyloidosis 1993 Proceeding of the VIIth International Symposium on Amyloidosis*. Kingston, Ontario, Canada: Parthenon Publishers, 1994, pp 29-28.

תוצריים אונקולוגיים כסמנטים בסרטן השד

יצחק חיימן, תמר פרץ, אנורם וויניק, יצחק לפשיץ, רועה ביטמן, פואד פרום,

חיים טולגנו, עמי בחליל, אריה דורוט,

האנט לינירובא, יוספה עז'נברג, ירושלים, המרכז לאוקולוגיה 'הרסה' עירכטום, ירושלים, האגף לכירורגיה פלורו ופואדי 'רומכט', חיפה,
פקולטה לרפואה של הטכניון, חיפה

Bishop וcoh' [4] הודיעו שהאגנים הניגל נגמרו ע"י דרוםיבריה עם גיטס תקין המופיעט בדנ"א כנורמי התאים באורוגניות הפונדקאי, ועל כן הם כונו פרוטאונקולוגים — גיטס עם פוטנציאל להחדרה סרטנית של התא. פרוטאונקולוגים מייצגים קבוצה גיטס תקנים, שהמשותף להם הוא יכולת לגורוד להשתנות תאים והפיקתם לחאר סרטן. מוכרם 4 סוגים העיקריים המתרחשים בפרוטאונקולוגים שבעיקוביהם מתרחשת ההתקמרה הסרטנית:

- 1) העברה של קרטי דנ"א מאזור לאזור על פני הכלורופור סולמי;
- 2) מוטואזיה, שנירועים במרקלאוטידים כבודדים ברצפי דנ"א ייחודיים;
- 3) שכפול-יתר של קרטי דנ"א למטר עותקים;
- 4) החדרה או חיסרין קרטי דנ"א [5].

גורםים ביולוגיים העשויים לעזרה בחיזוי תגובה לטיפוח סרטן השד

פרוגנוזת חוליה סרטן השד נעה בין לחיזוי בעורע מודדים ביולוגיים שונים של התא. יתרו-סיזאטה, עדין לא ניתן לנכון במדוריק את החגבה לטיפוח, ניתן להריך למודדים ביולוגיים של התא על מנת לפחות חווילות ביחס לרמת הסיכון וסוג הטיפול המערבי. אלות, יש לומר, כי גורם פרוגנומי בעל ערך עשיי לחיזוי מחייב רזע לחגבה לטיפוח, ולהיפך. רמות שאתיות גבוהות של קולטן לאסתוטוק (ER), קולטן לפרוגנטוקן (PgR), קלוטן אנדורגן (AR)

הקדמה

המודרתו השד שכיחה ביותר בקרב נשים בעולם המערבי. על פי נתוני האגודה האמריקאית למחלת סרטן חלו בארה"ב כמולה 189,000 חולות חדשות בשנת 1993, ובכך 44,000 נשים מתוך 1,400 חולות מורה, שאשה אחת מתן עשר מותה הסרטן אשר כשלב כלשהו בחיה [2].

היראותה ההמלחאה בישראל היא 65 חולות ל-100 נשים וכמעט מאובחנת כ-1,400 חולות חדשות מדי שנה. סרטן השד הוא הסיבת העיקרית להموت נשים בגילים 40-44-65, ונכזב בין שלוש הסיבות העיקריות להموت נשים עד גיל 65. שיעור ההמותה הסרטן שד בישראל מגיל 15' מקרי מותה לכל 100,000 נפש בשנה. בשנים האחרונות קיימת מגמת עלייה בשאלותה המחללה בקרב נשים בגילים 35-30 [3]. ב-1995 מוערך, ש-1,800 חולות תחולנה במחלה.

החשיבות של אחרור, סיוג והידרשות למיניטס סגוליטים לסרטן השד היא בשני שלבים: א' שלב איבוחן המחללה, סיוג השאת ווגדרה; ב' איתור בעור מודע של הסיכון להישנות המחללה והאפשרויות הטיפוליות בהמשך, כגון טיפול בקרינה ובכימותרפי. בוגוסף למידע החשוב בדרכו הסוג היסטוטופולוגי של השאת, קירשי לימפה גנגיביס כבית השחי, רמות הקולטנים לאסתורוגן, פרוגסטורין ואחרים, גודל השאת, מספר החלקות, מבנה הפלואורידי כרומוטומי של השאת ועוד. זהו מספר גיטס ומוצריו החלבוניים של השאת כבעל תפקיד אפשרי בתחזות המחללה ואפשריות להעורות בתוצאות חלבוניים אלה כסמנטים פרומוניטרים. גיטס אלו, המכונים אונקולוגים, זוהו לראשונה בוגני ורטון,

ערך המנגנון predictive value) של pS2

במחקר شامل 205 חולות סרטן שור היה שיעור החמוהה בקרוב חולות עם שאחותה בין החלבון pS2 כעישורית מהתומוהה בקרוב חולות עם שאחותה, שבחן לא הדרם pS2.k. הכל זה היה קיים לפחות ב-50% מהחלה לסרטן ולפרוגנוטון [11].
הויקה שבן pS2 ותגובה לטיפול מערכתי, אינה ברורה. במספר עבירות צוין, שנלוכחות pS2 המורכמת בזרה אנדוקרייני במקורה של הישות המחלתה [12]. Predinc וחב' [13] הוכיחו במחקר شامل 98 חולות, כי pS2 הוא גורם פרוגנוטטי טוב יותר לעומת ER.

Cathepsin-D

Cathepsin-D הוא חלבון פרוטואוליטי המשמש כפרוטזואה ליזומית וסמן לעלייה ברמות הפרוטואוליה התורחתית. בעבודות מספר מובאת הימילה ב-D-Cathepsin בטמן פרוגנוטטי רב-ערוך, והניתן, שערכים גבוהים מציעים על סיכון יהודות נסוך בחיסים [14]. הנתונים כבר קשר אפסרי בין-D-Cathepsin לבין כ-28% חולות תגובה לטיפול מערכתי. במחקר שנערך ב-1997 נמצאו ש-60% חולות סרטן שור גורמי, לא נמצא קשר בין סוג ומטען התגובה [12]. Cathepsin-D משמש כסמן לפירור גורמי יותר מאשר אמצעי ליניבר תגובה לטיפול הורמוני.

Damstrug וחב' [15] בדקו 89 תבשירים סרטניים מshed והראו של קורומן M2 של pS2 32000 מ-52000 של pS2.cathepsine-D. אין ערך חיווי לגבי התגובה או בהישנות לטיפול אנדוקרייני במרקם מתקדמת או מחליה המתולה. בחולות עם שאחותה בשד ומעורבות היצביט בקשר היליפה וכשלות רמות נסוכות של cathepsin-D ואשר טיפול בכימותרפייה משלימה, הרמה תקופת ההיוודות בהםים ארכאה יותר באופן מובהק בהשוואה לחולות עם רמות pS2 גבוהות.

(uPA) Urokinase-type plasminogen activator

בסדרה בת 171 חולות סרטן שור הרגמו ערכים גבוהים יותר של רמות uPA בשאותה ER-vc PgR-vc (<0.02%). אין לא נמצא מיתאמת טשטוחות בין-uPA ורמות ER או PgR או בין-uPA ורמות ER. בstrapotrofיה משלימה, הרמה תקופת ההיוודות בהםים ארכאה יותר. אין מובהק בהשוואה לחולות עם רמות uPA גבוהות. יותר לטיפול משלים.

חולבונטנים אחרים המושפעים ע"י אסטրוגן

נמצא מתחם חיוני מוכהק בין חלבון בעל משקל מולקולתי Mr-24,000 לכין נוכחות ER סרטן השד, אך למורות קשור זה לא הודה מיתאמת בין-uPA ובין-uPA גובהה לטיפול אנדוקרייני בקצבה בת 130 חולות [16].

עשויות לתגוזה בחזוי תגובה טובה לטיפול אנדוקרייני, בעוד שערך חיזובי של HER2/neu (c-erb-B2) Epidermal Growth Factor (EGF) מוחום מודד לריבוי מהיר R קילטן ל-75% שאותה ריתכן שרמות נוכחות של חן מצביעה על אפשרות גבורה לטיפול אנדוקרייני סרטן שור גורתי. שיעור של תא השאת ריתכן שרמות נוכחות של חן מצביעה על אפשרות גבורה לטיפול גורתי סרטן שור גורתיHER2/neu (c-erb-B2). מכך מובאים תגוזה טובה הרכבת גבורה והגבורת (ER+ PgR+) מ-50% מוחלות של חן גורתי, לכימותרפייה כמחלה גורתיות, בעוד שגובהו של חן MDR, ויתכן שגם הגבורה האונקוגן C-myc, עלולים לניבר גבורה גורתי. nogrowth קילטני אסטרוגן (PgR) בסרטן שור ריאומי מצביעה בדרכו על פרוגנזה חסיטה טובנה. ההבדל בין שאחותה ER+ vc ER-vc ביחס להגוזה של 5 שנים הוא יחסית קפוץ (10%-8%) [6]. כ-50% מוחלות הסרטן שור גורתי עם נוכחות קילטניות אין מוגבמת היכולת לטיפול הורמוני, בעוד שמספר השאותה שאין בעלות קולטנים המוגבמת לטיפול זה נסוך מאד ומכך, נוכחות ER+vc PgR מוחה מובא לקרי לתגוזה לטיפול, מסטרובים ובכלה גורתיים, כגון גנים אונקוגניים, גורמי גידלה וחלבונט. מופרשים ומשפעים בזרה, ניכרת על התגוזות שאחותה ביחס להחפשנות גורתיות, מידת ההשתנות החאית, עצם הגידלה והתקף חיות תינוקות לטיפול, כמו כן, אונקוגניים יכולם לקדם גורמי גידלה, קולטנים לנורמי גידלה, חלבונט של הנרען וגדרמי העתקה. לפיקח השובה הערכתן של השפעות בירוגוזות אלו לניבר פרוגנזה וגובהה לטיפול, כאשר חלבונט אלה ניתן למוריה כמותית.

קולטנים סטראידיים וחלבונטים הקשורים לאסתורוגנים ואנדודיגנים

טיפול אנדוקרייני משלים עליל וזר בחלות עם שאחותה ראשונית המכילות ומות נוכחות של קולטנים סטראידיים. במחלה גורתיות תלוי שיעור התגובה לטיפול אנדוקרייני במידה רכה בnocochot קולטנים סטראידיים, שכיחות הופעתם בכ-10% מוחלות של ER-vc PgR-vc, ER+ vc PgR+vc ב-50% ER+ vc ER-vc ב-75% ER+vc ER-vc (AR) מצביעה על סיכון טוב לתגוזה לטיפול אנדוקרייני, במוחה נוכחות דמה גבורה של פרוגנוטים. לעומת זאת, אין בnocochot קילטן סטראידי כדי לניבר גבורה לכימותרפייה [8].

החולבונט מסוג cathepsin-D, pS2, PgR וכןactivators ה-13 חלבונט המושפעים ע"י אסטרוגן [9].
בנתחום הורגום PgR נורם חיוי עצמאי לתגובה לטיפול אנדוקרייני וכמנבא אפשרי להיוודות בחיסים. 19 מ-21 חולות (90%) שגדיגו עליה ER+ PgR+ בביופסיה שנייה לאחר טיפול בטומוקסיפין, פירק וכן ממוצע בן 13 ימים, הגיעו יוביוקטיבית לטיפול אנדוקרייני מתחשן, בהשוואה ל-35% תגובה בקרוב 13 חולות, בהן לא הרגמו רמות PgR מוגברות [10]. ברם, גישה זו אינה מפעילה עקב סיוב מרכיב מרכיב החולות לבופסיה שנייה. כ-25%-50% מוחלות בשאותה בעלות קילטן סטראידי אין מביכות לטיפול הורמוני. לפיקח, ER+ PgR+ מוחה מונחים מוחלטים לתגובה להורמוני ונוחצים מדרים נוספים כדי לניבר בידור דיק את התגובה לטיפול במרקם הירשות.

טיפול ב-EGF-בנוכחות מוגברת של קולטנים ל-EGF והריל את EGF ציטופוטוקסית ה-*cisplatin*-cisplatin בתאי סרטן של צוואר הרותם. הנברר גם את הרגישות ל-*doxorubicin* בתאי קשך אונוריים. המוגברת המוגברת למוותה נחשפה כקשורה ישירות להשפעת EGF על הגדרילה.

ג' קולטנים זולות גדרילה ו- דמי אינטולין (IGF-1R) גורם הגדרילה דמי אינטולין-1 IGF-1R נקרא גם בשם somatomedin C הקולטן מורכב משני סוליפפטידים 135 קיד' חוויתאים - ייחירות ג' שהחבירו כליגר וונצ'ר שני מרכיבים חוויתאים - 90 קיד' תהייחיות ב' המכנות למוגברת התא ומכלול פעילות תיוחין' קינואה.

בורמי גדרילה דמי אינטולין (IGF-I ו- IGF-II) מהווים מיטוגנים חזקים לתאי סרטן השד [22]. נזקע לאסטרוגנים הם הנגורומים החזקים ביותר המפוזרים גדרילה *in vitro*. המוגברת על גדרילה מופעלת בעיקר באמצעות קולטני-1 IGF, כפי שנמצאה ב' 93%-67% ממרקם סרטן שד אונורי ראשוני [23]. אין כוון הסכמה לגבי ערך החיזור של IGF-R למשך נחונים המצביעים על קשר אפשרי בין רמות השאת של I-IGF או IGF-I-R לבין התגובה לטיפול מערכתי. מספר גורמים אנדרוקריניים, כגון: אנדויו-אסטרוגנים ואנאלוגיהם של מקבלי סומטוטסטין עשויים להשפיע על הפרשת I-IGF [17]. ברוב המאמרים מוגרגם חיסם שלילי בין רמת EGF-R לבין הקולטן הסטרואיד. ברוב העבודות מובא, שערך רמת EGF-R הקשור מושפעות עם שאותו בדרכם התמימות נמוכה. הרעות חולקות ביחס לערך החיזורי של EGF-R. בחמש מתוך חמש עבורות מוגרגם ערך חיזורי מושפעות ל-EGF-R לאחר מעקב של 1-4 שנים. דהיינו, לחולות עם שאותו שן EGF-R + ve הפגונהה מוגעה.

ג' קולטן לסומטוטסטין (SS-R) (SS-R) קשור לאחד הגורם לטיפול אנדוקריני משלים במרקם של היישנות המחללה. רק כ-8% של שחאות עם EGF-R + ve מצאו גורבה אובייקטיבית לטיפול הריאוני בטומוקסיפן בסרטן שד גורורי, לעומת 30% שחאות עם EGF-R -ve שנדרכו לטיפילול ($p < 0.05$). רק באתת מ-28 השאות EGF-R + ve EGF-R + ve צידינה תועבה אובייקטיבית. חולות עם שחאות ראשוניות שעשו EGF-R + ve EGF-R + ve הדרימו התפקחות מוגירה יותר של המחללה לאחר הטיפול האנדוקריני הראשון, מאשר אלו שהשתאות היו EGF-R -ve.

ד' EGF (Fibroblast Growth Factor) fibroblast growth factor mRNA להתקהחות של fibroblast growth factor מבוטא בערכיהם בגורמים ברקמות קבועות מאשר ברקמות קבועות בשד אונורי [28].

אונקוגנים וגנים מודכאים — Tumor suppressor genes שינויים בשלושה האונקוגנים c-erb-V2 INT-2, C-MYC ו- erb-INT-2, גורמים ברקמות קבועות מאשר ברקמות קבועות בשד אונורי [29].

גורם גחליה

כמו מהגורמים המוכבאים להלן מעורבים בוירוסות גורלו של סרטן השד, בעיקר בתפקיד אוטוקרני ופראקרני. אוכחן קולטנים לכלמה נורמי גדרילה בסרטן שד אונרי, לאחרונה נבדקו ארבעה קולטנים של גורם הגדרילה האפיזדרמי (EGF-R);

- א' קולטן של גורם הגדרילה האפיזדרמי (EGF-R);
- ב' קולטן של גורם הגדרילה-1 דמי האינטולין (IGF-1-R);
- ג' קולטן הסומטוטסטtin (SS-R);
- ד' (FGF) Fibroblast Growth Factor.

א' קולטן של גורם הגדרילה האפיזדרמי (EGF-R).

קולטן ה-EGF הוא גליקופרוטאין 170-kDa הנמצא בתאי שאת רכים, כולל שד. הפעלת הגן של EGFR מלולה בעליית ערכי mRNA וההלבון בתאי סרטן השד.

הקולטן נקבע כ-3% ממוקם סרטן שד ראשוני. ערכים גבוהים של הקולטן EGF קשורות לערכיהם "שליליים" של קולטן האסטרוגן. בחולות ללא הקולטן לאסתרוגן, הערך הגובה של הקולטן EGF קשור ישירות לתהוות נמוכה. קיים מספר דיווחים עלייה אימונוהיסטוכימית של הקולטן EGF.

הערך הממוצע של EGF-R המסתמן על 5,232 חולות בסרטן השד שנאספו כ-40 מחקרים נפרדים הוא 45% (כטוחות 91%-14%). ברוב המאמרים מוגרגם חיסם שלילי בין רמת EGF-R לבין הקולטן הסטרואיד. ברוב העבודות מובא, שערך רמת EGF-R הקשור מושפעות עם שחאות בדרכם התמימות נמוכה. הרעות חולקות ביחס לערך החיזורי של EGF-R. בחמש מתוך חמש עבורות מוגרגם ערך חיזורי מושפעות ל-EGF-R לאחר מעקב של 1-4 שנים. דהיינו, לחולות עם שחאות שן EGF-R + ve הפגונהה מוגעה.

Nicholson ו-ח' [18] מצאו, Sh-R קשור לחומר תגונה לטיפול אנדוקריני משלים במרקם של היישנות המחללה. רק כ-8% של שחאות עם EGF-R + ve מצאו גורבה אובייקטיבית לטיפול הריאוני בטומוקסיפן בסרטן שד גורורי, לעומת 30% שחאות עם EGF-R -ve שנדרכו לטיפילול ($p < 0.05$). רק באתת מ-28 השאות EGF-R + ve EGF-R + ve צידינה תועבה אובייקטיבית. חולות עם שחאות ראשוניות שעשו EGF-R + ve EGF-R + ve הדרימו התפקחות מוגירה יותר של המחללה לאחר הטיפול האנדוקריני הראשון, מאשר אלו שהשתאות היו EGF-R -ve.

במחקר מוקדם شامل 25 חולות שקיבלו טיפול כחדר ב- mitoxantrone, לא נמצא מילאומם בין צדב הקולטן EGF-R ו-הטבולה לטפלול, שכן הומן בו התקדמות המחללה או ההיזותריה חיימן [19].

Cantwell ו-ח' [20] ניתחו את הקשר שבין רמת ה-EGF-R לבין התגובה ל-ifosfamide ו-doxorubicin במרקם היישנות סרטן השד. נפתחה תגובה בקרב 9 מ' 10 חולות עם שחאות + ve ב-3 מ' 5 עם שחאות מושפעות. לרוכחות מעכבי גורילה של 5-hydroxy-4-hydroxyclophosphamide וכן fluorouracil לא היה השפעה לנבי' קשייה EGF ל-7-MCF-7 או רמת הקשייה של EGF ו-viblastine והויריד את רמת הקשייה של cisplatin.

הן ס Rb – אובון אלל על כרומוסום 13

אובון אלל על כרומוסום 13 נמצא ב-25% של חולות סרטן השד [32]. על האזורי הרכומוסומי זהה נמצא גם Rb על רצלאשונה כזר ברטינקובלאסטומה בתיקנות ע"י המבניטים "two-hit": אלל אחד עבר איבטול בתאי נבט בשאותו. האלל השני עבר גם הוא איבטול [33].

התוצר החלבוני של גן Rb מעכט חלוקת תאים ולכך עלול אי-ביטר גן Rb לגורוט לשאותו: רטינובלאסטומה, אופטואסוארכוקמה, מלאנומה, אפרוקומה של הרקמות הרכות ו עור. באדם עם מוטואציגית או נבט באיל אחד של גן Rb, נורמת שאת דק כאשר גפוע גם האיל השני בן Rb ע"י מוטואציגיה סימטרית או אובון אללי. לאחר מוטואציגיה בשני אללים גם Rb, אין מיזור חלבון Rb תקין ומכך נורמת חלוקת תאים לא מבוקרת ושוחיות מוגברת של סרטן.

C-erb-B-3

וילוי הגן C-erb-B-3 דוחה לאחרת ע"י Kraus וחב' [34]. האבל שיטפס של קולטני פקטורי הנדרילה עם פעילות תירוזין-קיינזה הלבנונית היה קולטן פקטורי הנדרילה האפרירומי. גן, והירוע גם כ' 1-c-erb-B-3, יכול להפחון לאונקון משונה, כאשר הוא מתבטא ביותר בתאי NIH3T3 בנווכחות הליגנד שלו, קרוב לוודאי ע"י הפעלה גירוי גדרילה חזק בתאיים מוחלקים. קולטני EGF מבוטאים בזורה במספר שאותות האדם ברמות משתנות המגירות לפ' 10-20 מאלו המצוויות בתאיים תקינים. זהה, לעיטם, מילודה של שאת גנית כבmasser שאותות ראש וגוזואר, מות ושותות גינקולוגיות, אך נראית כנשלטה ע"י שיעורן מוגבר בתאי סרטן-הדרן של האדם. דוגמאות מודרניות של שאותות גנית דוחו בעבר, והובילו לרמות נורמות מאד של תחכחות חלבונית [35]. גן c-erb-B-2 נתגלה ב-1985 באופן בלתי תלוי ע"י קבוצת Coussens L, Teresa I, Yang, Feng [36] (אשר צייר אותו Semba וחב'). גן זה מוחוס במיבתו לקולטן EGF והוא כל הנראה גם גן קולטן לפקטורי גדרילה, לילינדר שטום זהה. ביטורייתו של גן c-erb-B-2 (amplification) נקבע בכ-20 מסרטני שר, קיבה ושחלות ולעתיתם בסוגי שאותות אחרים [38].

במספר דיווחים צוין שביטורייתו של קולטני EGF או c-erb-B-2 הוא מזרד להפוגה קדרה במחלה, הדיטו, האבלת ההוירחות חיימ בקרוב חולות סרטן השד. Wright וחב' [39] הראו, שהלוב שעהם היה בסופו של דבר גורם נסיך באפי מהלך המחלת. מעניין, שעבורות יסודות הדיגמו, שליליות שונות של רמות התבטאות קולטני EGF c-erb-B-2-הן, יכולות ליצור יתר תאים מאיראים [40]. הגן c-erb-B-3 הוא חסר במשפחת הקולטן ל-EGF ו-c-erb-B-2. יתר כן, שתוכרו גן זה גם בעלי משמעות חיורות.

הן ס 563 – אובון אלל בכחמותם 1q

הן ס 563 מופיע כבעל תפקיד הסרטן השד. הגן נתגלה ב-1979 ע"י Lane ו-Crawford [41] בחלבון הקשור לאנטיגן T של נגיף simian 40. הגן ס 563 זהה ובודד ב-1982 ורואה בנוסעים ראשוניים כפעיל באופן שלטני בשינוי גו' בתאי NIH3T3. בעבדה אחרת הורגם שנ הפליג בשיטוף פעולה עם גן RAS מוטאנטי, בשינוי תאים

האונקון C-erb-B-2 (HER2/neu)

זה פרוטאין-טוקן עם פעילות תירוזין-קיינזה על גבי כרומוסום 1. הוא מודגם בacz'י ויקמת שד שUberה קיבוע בפורמלין C-erb-B-2 ושיקו כפארופין בשיטה אימונוהיסטוכימית. הגן חלבון של קרום התא המשכש כkoltan לגורמי (Epidermal Growth Factor) גדרה. לחלבון זה הומלוגו של הגבר (amplification) בכ-30% מקרצינונות השד, וחואר קשר בין הגבר גן לבן שאותות נזולות בעלות התכינויות יזרות. הגבר האונקון קשור להחפשטו גורחת מוקצת של סרטן השד. כמו כן נמצא שוגבר האתקינו C-erb-B-2 היה קשור לפוג comedo carcinoma, שאת פולשנית או מחלת Paget של השד.

בສידרה בת 1,000 שאותות סרטן שד של האדם נמצא הגבר בשכיחות סרטן HER2/neu לכדי 18.7% [30].

קיים מתחם בין רמות mRNA של c-erb-B-2 לבין הצבעה האימונוהיסטוכימית של ממברנת-2 c-erb-B-2. הגבר פעילות הגן כי c-erb-B-2 neu וביטוי תחרה של חלבון ה-2 c-erb-B-2-הן נמצאים במתחם עם שלב מתקדם של השאה ומצב שלילי של הקולטן לאסת્રוגן ופ્રોગ્સ્ટ્રોન. במיוחד בחולות עם קישרי למפה שנמצאו היבוט, הגבר פעילות הגן-2 c-erb-B-2 וביטורייתו של החלבון. מעאים ביחסו גורעה. הקשר ווקף יותר בחולות עם קישרי למפה שליליות. ביטורייתו של c-erb-B-2 הוא בכל המקרים של (ductal carcinoma in situ) בחאים גדולים, אך גודר שיימצא בתאי הקטנים של DCIS. בתחום הגודלים של DCIS מבחן 11,408 בתאי השאת מיטחות ובעל עטיפה גרעינית. בסקרים 20.6% שאותות סרטן שד לא נמצא בתDEL משמשות בין הגבר (20.6%) c-erb-B-2 [23].

קיים מתחם מעטס, אך סותרם באשר לעורף החיזורי של C-erb-B-2 להגנה לטפל אנדוקריני וכימותרפי. בבדיקה 126 חולות סרטן שד גורומי עם גבר של c-erb-B-2 והוכנה תגובה יורה לטיפול אנדוקריני ותגובה טוביה לטפל כימותרפי. הנס שהרצואה הפטופית לא הרימה הכלול בתקופת ההיווותה חיימ אחרי הפוגה [31].

C-myc

הגבר האונקון C-myc נמצא במספר שאותה. החלבון C-myc הוא חלבון גרעיני הקשור בוירוסות השיטוק של גנים אחרים הקשורים לנדרלת התא. למשל, שבטרטן השד הגבר C-myc mRNA כ-6-32% מהפקרים וביצורים גבוהים של C-myc. הגברת גן C-myc נמצאה ב-50, מעדכון קשורי למפה ותחזית גורה. ער כה לא זהה על גביה יאטונוהיסטוכימית של החלבון C-myc carcinomas, גיל מעל 50, מושם שחלבן בעל זמן מחזית חיים קצרה בסרטן השד, זאת, מושם שחלבן בעל גביה יאטונוהיסטוכימית של החלבון C-myc. מושם שחלבן גביה יאטונוהיסטוכימית עוביות קיבוע. השהיקמה עוביות קיבוע.

בקבוצה 1,000 מקרי סרטן השד בשלב ראשוני נמצא שיעור C-myc של 17.1% ומספר גביה יותר בשאותה בחולות שאחר כן פיתחו גוררות [30].

קליניים. מימצא מעין הוא אויבור הפטו-היגייניות ל-¹⁷p נשר עם BRCA1 geneupload.org/.cn. אטר הוא BRCA1 גן גודר נדון בסקרים נפרדים [47, 48]. גנים חוויתיים אשוב נספה. הנבדק שניים האחוריות, הראאניגונגדיס בשאטה עיי' צביעת תאי האנדודול בפקטור-8 related antigen.

לפיום, האצי לחולה בסרטן שדר ושוני או גורמי תליי במספר גורמים הקשורים ביניהם, ואף באלה שאינם תלויים זה בזאת, כגון תסבויות האוטו של החולות, משתנים המאטולוגיים, מאפיינים של שאחות וטוגבה לטיפול. ניתן למן חולות בעלות סיון גבוהה וגמוך כאמצעות מספר ב-ב-של גורמים פרוגנומטיים קלואיסים ומוגניים. אך עדין קשה לנבא בדיקת גובה לטיפול. תערעלין, יתכן, שנורם חוויתי בעל ערך יהווה גורם חיוי גורע יותר באשר לתגובה לטיפול להיפך.

אפשר לשמש בכמה גורמים לחווית התגובה, אללים אין המילוט דעים לגבי ערך מודית ה-ploidy measurement (ploidy). כעיה מרכזית היא הפעעה תינוגרת נרכשת להורמנטים או לתרופות. כעדי ש-60% מהשאות הראשונות מגיבות לטטומופין, שיעור התגובה יוזד ל-30%-45%. בטיפול ב-קע הריאון ול-15%-25% לטיפול אנדרוגרני.

יתכן, שקיים קשר בין התפוחות תינוגרת לתרופות ולהורמות מוניות בסרטן אשר בין מנגנונים ציטוטוקינטיים וציטוטוקינטיים מורכבים. שינויים אלה עשויים להתרחש ברמת הדנ"א ביצטרופי לסמה או בקרומי התא.

בעתיד צפיה הבנה רכה יותר של הבסיס המולקולרי של סרטן השור, דבר שיכיר לאבחן מוקדם יותר, חיוי ותהיית אמינים יותר וטיפול יעיל יותר.

ביבליוגרפיה

1. Schifeling DJ & Hammblin JE. Early diagnosis of breast cancer. universal screening is essential. Postgrad Med, 1991; 89: 55-56, 59-60, 62.
2. Threatt B. Early detection of breast cancer. JAMA, 1992; 267: 152-154.
3. Roisman I, Gimmon Z, Barak V & Durst AL. The appropriate diagnostic steps of proper clinical evaluation of breast lesions in the community. Harefuah, 1991; 120: 266-270.
4. Gullick WJ. New developments in the molecular biology of breast cancer. Eur J Cancer, 1990; 26: S09-S10.
5. Malka O, Gapas J & Cohen Y. Expression of the oncogene Her-2/neu as a prognostic factor in breast cancer. Harefuah, 1993; 124: 511-514.
6. Klijn JGM & Fockens JA. Prognostic factors in breast cancer. In: Goldhirsch A (ed). Endocrine Treatment of Breast Cancer, IV Monograph Series of the European School of Oncology. Berlin, Springer-Verlag, 1990, pp 17-25.
7. Santen RJ, Mann A, Harvey H & al. Endocrine treatment of breast cancer in women. Endocr Rev, 1990; 11: 221-265.
8. Klijn JGM. Clinical parameters and symptoms for the progression to endocrin independence of breast cancer. In: Bonsu PMJJ, Romijn JC & Schroder FH (eds). Mechanisms of Progression to Hormone-independent Growth in Breast and Prostatic Cancer.

תקניות. בתוצאה לכך נראה, שהגן המקורי שהיה בשימוש בניסויים אל, הכל מותאמת ששיפעלת אותו. מוגאות העבודה עברו נחיה מחודש ונראה, ש-¹⁷p מועל למעשה בכך סדכא שאותumor suppressor gene suppresor gene [42]. ¹⁷p תקין מעורב בהפסקת חולקה התאית, ואילו איבטול ה-¹⁷p מביא את התא התקין לנטייה להשתנות". Baker וחב' [43] הראו, שמחיקת אללים לזרע הקצה של

cordomatosum 17 מתרחשת בכ-75% מסוג סרטן בכוכבת ובלחולות. האזר המחוק הכליל את ה-¹⁷p אשר מושה לבромוסום 13.1 ק-¹⁷p בביי ארט. ככל התקין שנותר בשני הנבקים שוחרק בפרשות, אותו מותאמת בקידורים מורדים. סרטן שדר חיקת האלל לזרע הקצה של cordomatosum 17 מתרחשת בכ-50% מהנברקים.

Thompson וחב' [44] ניתחו התחבטות mRNA m-¹⁷p ואובדן חומר גנטי מהזרע הקצה של cordomatosum 17, ביציפיות סרטן השד. בדיקת VNTR שברצעה סיפה מירע בכ-69% של 76 גנות דנ"א. התוצאות שהועלו מראות, שכשליש מהנבקים הכליל ¹⁷p mRNA ו-ונית, שליש — רמות תקינות ושליש — רמות מוגבות, בהשוואה לדינומות שדר תקין. בנותם, אובדן הטרויזיטות מתרחש בכ-58% מהחולות שדוחות. אוביון תעפיק גן אחר היא בתאתה עם רמות גבירותו של התחבטות mRNA. הרבר מצירע שההתקן הנוצר יעבור מותאמת כפי שניצפה בשאות כוכבת ובלחולות. ניתן היה לצפות לאובדן התחבטות הגנטים באוטום החולות עם מעט או לא ¹⁷p mRNA. יותר מותאמיות מרכיבות עשוית להיות אחריאות לבן. תוצאות מרכיבות אלו עשוות המשך בדיקת דגימות קליניות, במוחדר לנוכחות מותאמיות.

ה-wild type (WT) של החלבון ¹⁷p מבועט בערכבים נוכחים ברוב המוחדר בתאים בריאים, ורקור נס לשינויו התא גם במאכרים.

ביטויו יותר של מותאנט ¹⁷p גורם לנירלה לא מכוררת של התא. הרבר הביא להנחה ש-¹⁷p הוא גן שאותו מודכו, אך המנגנון אינו ידוע. לאחרונה, שמו לב בכך, שאיבטול פעילות ¹⁷p הוא עצם בהתקחות של סרטן האדם.

Hassapoglidou ו-Disamandis [45] פיתחו שיטה לקביעה אם נורוגנים ל-¹⁷p בנזוק. סרטן שדר שעושים להיגרם 4 שינויים בקובנינגרציה של ¹⁷p [46]:

- 1) אלל "פרא" אחר, או deleted, או אל שעבור איבטול;
- 2) שני אללים deleted או שעבור איבטול;
- 3) אלל "פרא" אחד שעבור מותאמת;
- 4) אלל אחר deleted, או שעבור איבטול, אלל אחד שעבור מותאמת.

יתכן, שככל אחד מאובן הצורות דלעיל במצב ¹⁷p ישפייע על התנוגות השאות. כמו כן, שככל אחת מהמוגדרות של ¹⁷p מוחדר השפעה שונה על תהליכי גידול התא. סרטן שדר ראשוני צבירה אימונוהיסטוכימית חזקה של הגורען עם נורוגנים שונים כגון גנוגר ה-¹⁷p, כמו גנוגר הנגורי החדר-шибיטי 1801. שיעור הצביעה החיוותית הסרטן שר לצביעת ¹⁷p של הנרעין הוא 60%-50%. אימונוהיסטוכימיה של ביטויו יותר של ¹⁷p ומותאמיות נקדחת שמנצאו ב-²-מוחן 15 חולות הסרטן השדר מסוג carcinoma in-situ ductal, רבר המעי,

שהמוגדרת יכולה להוות עדר ראשוני בהתקחות סרטן השד. עד כה לא הושג מידע מספק בדבר הקשר בין ¹⁷p, מותאמית נקדחת, ביטויו יותר של ¹⁷p, אובדן הטרויזיטות ל-¹⁷p ומרכיבים

- Carnforth: The Parthenon Publishing Group, 1991, pp 11-19.
9. Horwitz KB, Wei LL, Sedlacek SM & d'Arville CN, Progestin action and progesterone receptor structure in human breast cancer: a review. *Recent Prog Horm Res*, 1985; 41: 249-316.
 10. Howell A, Harland RNL, Barnes DM & al, Endocrine therapy for advanced carcinoma of the breast: relationship between the effect of tamoxifen upon concentrations of progesterone receptor and subsequent response to treatment. *Cancer Res*, 1987; 47: 300-304.
 11. Foekens JA, Rio MC, Sequin P & al, Prediction of relapse and survival in breast cancer patients by pS2 protein status. *Cancer Res*, 1990; 50: 3832-3837.
 12. Klijn JGM, Berns PMJJ, Van Putten WLJ & al, The prognostic value of oncogene amplification and of tumor secretory proteins with respect to response to endocrine and chemotherapy in metastatic breast cancer. In: proceedings of the 28th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, San Diego, 17-19 May. *J Clin Oncol*, 1992; 11: 53 (abstr 37).
 13. Precline S, Spyros F, Prudhomme JF & al, Enzyme-linked immunosorbent assay of pS2 in breast cancers, benign tumors and normal breast tissues. Correlation with prognosis and adjuvant hormone therapy. *Cancer*, 1992; 69: 2116-2123.
 14. Rochefort H, Cathepsin-D in breast cancer: a tissue marker associated with metastasis. *Eur J Cancer*, 1992; 28A: 1780-1783.
 15. Damstrup L, Andersen J, Kufe DW & al, Immunocytochemical determination of the estrogen-regulated proteins M 24,000, M 52,000 and DF3 breast cancer associated antigen: clinical value in advanced breast cancer and correlation with estrogen receptor. *Ann Oncol*, 1992; 3: 71-77.
 16. Foekens JA, Schmitz M, Van Putten WLJ & al, Prognostic value of urokinase-type plasminogen activator (uPA) in 671 primary breast cancer patients. *Cancer Res*, 1992; 52: 6101-6105.
 17. Klijn JGM, Berns PMJJ, Schmitz PIM & al, The clinical significance of epidermal growth factor receptor (EGFR) in human breast cancer: a review on 5232 patients. *Endocr Rev*, 1992; 13: 3-18.
 18. Nicholson S, Wright C, Sainsbury JR & al, Epidermal growth factor receptor (EGFr) as a marker for poor prognosis in node-negative breast cancer patients: neu and tamoxifen failure. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1990; 37: 811-815.
 19. Harris AL, Epidermal growth factor receptor: a marker of early relapse in breast cancer: interactions with neu. *Eur J Cancer*, 1990; 26: 154 (abstr 29).
 20. Cantwell BMJ, Hennessy C, Millward MJ & al, Epidermal growth factor receptors and doxorubicin plus ifosfamide/mesna in recurrent breast cancer. *Lancet*, 1991; 337: 1417.
 21. Hanuske AR, Osborne CK, Chamness GC & al, Alteration of EGFR-receptor-binding in human breast cancer cells by antineoplastic agents. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1987; 23: 545-551.
 22. Osborne CK, Clemons DR & Arteaga CL, Regulation of breast cancer growth by insulin-like growth factors. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1990; 37: 805-809.
 23. Klijn JGM, Berns PMJJ, Bontenbal M & al, Clinical breast cancer, new developments in selection and endocrine treatment of patients. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1992; 43: 211-221.
 24. Lamberts SWJ, Krenning EP, Klijn JM & al, Clinical use of somatostatin analogs in the treatment of cancer. *Bailliere Clin Endocrinol Metab*, 1990; 3: 29-49.
 25. Cullen KJ, Lippman ME, Chow D & al, Insulin-like growth factor-II expression in MCF-7 cells induces phenotypic changes associated with malignant progression. *Mol Endocrinol*, 1992; 6: 91-100.
 26. Reubi JC, Waser B, Foekens JA & al, Somatostatin receptor autoradiography relationship to EGF receptors. *Int J of Cancer*, 1990; 46: 416-421.
 27. Foekens JA, Portengen H, van Putten WLJ & al, Prognostic value of receptors for insulin-like growth factor 1, somatostatin, and epidermal growth factor in human breast cancer. *Cancer Res*, 1989; 49: 7002-7009.
 28. Anandappa SY, Winstanley JH, Leinster S & al, Comparative expression of fibroblast growth factor mRNAs in benign and malignant breast disease. *Br J Cancer*, 1994; 69: 772-776.
 29. Jouanneau J, Moens G, Bourgeois Y & al, A minority of carcinoma cells producing acidic fibroblast growth factor induces a community effect for tumor progression. *Proc Natl Acad Sci (USA)*, 1994; 91: 286-290.
 30. Berens PMJJ, Klijn JGM, Van Staveren JL & al, Prevalence of amplification of the oncogenes c-myc, HER2/neu and int-2 in one thousand human breast tumors: correlation with steroid receptors. *Eur J Cancer*, 1992; 28: 697-700.
 31. Klijn JGM, Berens PMJJ, Van Putten WLJ & al, The prognostic value of oncogene amplification and of tumoral secretory patients with respect to response to endocrine and chemotherapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 1992; 11: 53 (abstr 37).
 32. Larsson C, Byström C, Skoog L & al, Genomic alterations in human breast carcinomas. *Genes Chromosom Cancer*, 1990; 2: 191-197.
 33. Lee WH, Bookstein R, Hong F & al, Human retinoblastoma susceptibility gene: cloning, identification, and sequence. *Science*, 1987; 235: 1394-1399.
 34. Kraus MH, Ifting W, Miki T & al, Isolation and characterisation of ERBB3, a third member of the ERBB/epidermal growth factor receptor family: evidence for overexpression in a subset of human mammary tumours. *Proc Natl Acad Sci (USA)*, 1989; 86: 9193-9197.
 35. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG & al, Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER 2/neu oncogene. *Science*, 1987; 235: 177-182.
 36. Sombra K, Kamata N, Toyoshima K & al, A v-erb B-related proto-oncogene, c-erb B-2, is distinct from the c-erb B-1/epidermal growth factor receptor gene and is amplified in a human salivary gland adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci (USA)*, 1985; 82: 6497-6501.
 37. Gullick WJ & Venter DJ, The c-erb B-2 gene and its expression in human tumors. In: Waxman J, Sikora K (eds). *The Molecular Biology of Cancer*, Oxford, Blackwell Scientific, 38-53, 1989.
 38. Wright C, Angus B, Nicholson S & al, Expression of c-erb B-2 oncogene: a prognostic indicator in human breast cancer. *Cancer Res*, 1989; 49: 2087-2090.
 39. Kokai Y, Myers JN, Wada T & al, Synergistic interaction of p185c-neu and the EGF receptor leads to transformation of rodent fibroblasts. *Cell*, 1989; 58: 287-292.
 40. Lane DP & Crawford LV, T-antigen in bound to a host protein in

- SV40 transformed cells. *Nature*, 1979; 278: 261-263.
42. *Finlay CA, Hinds PW & Levine AJ*, The p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell*, 1989; 57: 1083-1093.
 43. *Baker SJ, Fearon ER, Nigro JM & al*, Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. *Science*, 1989; 244: 217-221.
 44. *Thompson AM, Steel CM, Chetty U & al*, P-53 gene on mRNA expression and chromosome 17p allele loss in breast cancer. *Br J Cancer*, 1990; 61: 74-78.
 45. *Hassapoglou S & Diamandis EP*, Antibodies to the p53 tumor suppressor gene product quantified in cancer patient serum with a time-resolved immunofluorometric technique. *Clin Biochem*, 1992; 25: 445-449.
 46. *van de Vijver MJ*, Molecular genetic changes in human breast cancer. *Adv Cancer Res*, 1993; 61: 25-56.
 47. *Goldgar DE, Fields P, Lewis CM & al*, A large kindred with 17q-linked breast and ovarian cancer: genetic, phenotypic and genealogical analysis. *J Natl Cancer Inst*, 1994; 86: 200-209.
 48. *Porter DE, Steel CM, Cohen BB & al*, Genetic linkage analysis applied to unaffected women from families with breast cancer can discriminate high from low risk individuals. *Br J Surg*, 1993; 80: 138-1385.
 49. *Caffo O, Mahuta S, Bevilacqua P & al*, Invasive node negative breast carcinoma: multivariate analysis of the prognostic value of peritumoral vessel invasion compared with that of conventional clinico-pathologic features. *Anti Cancer Res*, 1994; 14: 2229-2235.