

بررسی مقایسه‌ای خصوصیات بالینی و پاتولوژیک سرطان‌های پستان دارای گیرنده HER2-low با سرطان‌های پستان دارای گیرنده HER2 منفی

دکتر نیوشا نظریان*، دکتر بیتا اسلامی**، دکتر فاطمه الهام کنی***، دکتر صدف علی پور****
دکتر عباس میرمالک***، دکتر رامش عمرانی پور*****

چکیده:

زمینه و هدف: سرطان‌های پستان دارای گیرنده HER2 نسبت به سایر انواع سرطان پستان رفتار تهاجمی و سرعت رشد بیشتری دارند. لذا وضعیت HER2 فاکتور تأثیرگذاری در پروگنوز و برنامه درمانی بیماران می‌باشد. اخیراً تفاوت موارد HER2 منفی، شامل سه گروه 0، 1 و 2+ بینابینی با نتیجه منفی در تست‌های FISH و یا CISH [In Situ Hybridization (ISH)]، مورد توجه قرار گرفته است. شواهد نشان داده که رفتار بیولوژیکی این تومورها ممکن است با هم متفاوت باشند. این مطالعه با هدف بررسی خصوصیات بالینی و پاتولوژیک در این سه گروه با تأکید بر خصوصیات تومور انجام شده است.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش مقطعی-تحلیلی، اطلاعات 3745 بیمار با HER2 منفی استخراج و متغیرهای کیفی با تست کای اسکوار و متغیرهای کمی پیوسته با توجه به نرمالیتی داده‌ها توسط تست مناسب، در 3 گروه بررسی شدند.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران $50/96 \pm 11/37$ بود. نتایج مقایسه بین 3 گروه نشان داد که بیماران گروه HER2 بینابینی و ISH منفی، جواناتر از دو گروه دیگر بودند ($P=0/030$). همچنین سائز توده پاتولوژیک در این بیماران کوچکتر و میانگین اندکس پرولیفراسیون ($Ki67\%$) آنها از دو گروه دیگر با تفاوت آماری واضح بیشتر بود ($P<0/001$). علاوه بر این، در بیماران HER2 بینابینی ISH منفی، گرید سه ($22/1\%$)، مارژین مثبت (9%) و متاستاز ($11/1\%$) بیشتری نسبت به دو گروه دیده شد. در نهایت میزان عود ($26/1\%$) و مرگ و میر ($24/7\%$) بیشتری در گروه HER2 بینابینی ISH منفی، گزارش شد. از طرفی بیشترین تعداد بارداری ($3/18 \pm 2/20$)، سابقه خانوادگی مثبت ($23/2\%$) و شاخص توده بدنی ($27/91 \pm 4/71$)، مربوط به HER2-2 صفر بود. در پاتولوژی بزرگترین سائز تومورها ($28/74 \pm 19/59$) و بیشترین درگیری غدد لنفاوی ($53/2\%$) و درگیری لنفوسکولار ($58/6\%$) در گروه HER2 صفر مشاهده شد. گروه HER2-low (یک مثبت)، با کمترین میزان گرید 3 ($13/7\%$)، مارژین مثبت ($4/3\%$) و کمترین میزان عود ($11/5\%$)، کم تهاجمی‌ترین گروه شناخته شد. برای گروه HER2 صفر و HER2-low، اکثراً شیمی درمانی ادجوانت انجام شده بود ($62/3\%$ و $51/3\%$) و برای گروه HER2 بینابینی ISH منفی، شیمی درمانی نئوادجوانت آمار بیشتری داشت (52%).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه به نظر می‌رسد که در میان 3 گروه HER2 منفی، بیماران با HER2 بینابینی ISH منفی، تهاجمی‌ترین و گروه HER2-low یک مثبت، پیش آگهی بهتری نسبت به سایر گروه‌ها داشته‌اند. یافته‌های این مطالعه توصیه می‌کند که بیماران با HER2 بینابینی و ISH منفی، تحت پیگیری‌های بیشتر و با فواصل کمتری قرار بگیرند.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، گیرنده HER2، HER2-low، HER2 بینابینی، عود

نویسندگان پاسخگو: دکتر رامش عمرانی پور
تلفن: 021-61192761

E-mail: omranipour@tums.ac.ir

نویسندگان پاسخگو: دکتر بیتا اسلامی

تلفن: 021-61192761

E-mail: dr.bes.96@gmail.com

doi: [10.22034/ij.s.2025.738039](https://doi.org/10.22034/ij.s.2025.738039)

* پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

** استادیار مرکز تحقیقات بیماری‌های پستان، پژوهشکده سرطان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

*** استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران، بیمارستان بوعلی

**** استاد گروه جراحی سرطان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان جامع بانوان آرش

***** استاد گروه جراحی سرطان، انستیتو کانسر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان امام خمینی (ره)

تاریخ وصول: 1404/01/26

تاریخ پذیرش: 1404/04/21

زمینه و هدف

گیرنده 2 فاکتور رشد اپیدرمی انسانی (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; HER2) در سرطان پستان یک نمونه از بیومارکهای تومور با پیامدهای پیش آگهی و درمانی قابل توجه است. تقویت ژن HER2 و بیان بیش از حد آن در 20 تا 25 درصد سرطانهای پستان بدخیم اولیه رخ می‌دهد. این زیرگروه متمایز سرطان پستان با یک فوتوتیپ تهاجمی همراه بوده و تمایل بالاتری به متاستاز داشته و پاسخ‌دهی متفاوت به درمان‌های هورمونی و شیمی‌درمانی دارد.¹

تقریباً نیمی از بیماران سرطان پستان HER2 منفی، درجاتی از بروز HER2 را در آزمایش رنگ آمیزی هیستوشیمی (Immunohistochemistry; IHC) نشان می‌دهند و HER2-low نام می‌گیرند و شامل مواردی هستند که در IHC به عنوان 1+ و یا موارد 2+ که در آزمایش FISH یا CISH (ISH; In Situ Hybridization) منفی گزارش شده‌اند، می‌باشند. به نظر می‌رسد که خصوصیات بالینی و پاتولوژیک در بیماران HER2-low با بیمارانی که در IHC اولیه تحت عنوان HER2 منفی دسته‌بندی شده‌اند، متفاوت باشد.

مطالعات نشان داده‌اند که تومورهای HER2-low حدود 45 الی 55% از تومورهای پستان را تشکیل می‌دهند و فقط 30 الی 40% بیماران HER2 منفی (صفر) هستند. در حالیکه حدود 65% از بیماران مبتلا به سرطان پستان نوع لومینال از نوع HER2-low هستند، در نوع سه گانه منفی، حدود یک سوم موارد HER2-low هستند. مطالعات اخیر به طور گسترده ویژگی‌های بالینی، آسیب شناسی و مولکولی تومورهای HER2-low را بررسی کرده‌اند و نتایج نشان می‌دهد که ممکن است تفاوت‌های بیولوژیکی بالقوه بین بیماری هورمون استروژن رسپتور مثبت، HER2-low و هورمون استروژن رسپتور مثبت، HER2 صفر وجود داشته باشد.^{2,3}

داده‌های موجود در مورد اهمیت پیش آگهی تومورهای با بیان HER2-low متناقض است. چندین مطالعه ارتباطی را با پیامد بدتر در مراحل اولیه و پیشرفته نشان داده‌اند.⁴⁻⁶ در مطالعه Rossi و همکارانش، بیماران HER2 بینابینی FISH منفی، در مقایسه با بیماران HER2 صفر و یک مثبت، بقاء عاری از بیماری (Disease Free Survival; DFS) بدتری را نشان دادند.⁴ این بیماران در مقایسه با بیماران HER2 مثبت

نیز، بقاء عاری از بیماری بدتری داشتند. همچنین میزان تومورهای بزرگ با گرید سه و میزان اندکس پرولیفراتیو (Ki67%) بالا و درگیری غدد لنفاوی در گروه با HER2 بینابینی FISH منفی در مقایسه با دو گروه دیگر بالاتر بود.⁴ در دو مطالعه دیگر، بیماران با HER2 بینابینی ISH منفی را با رفتار تهاجمی‌تر و بقاء کمتر در مقایسه با HER2 منفی‌ها معرفی کردند.^{5,6}

اما در سال‌های اخیر برخی از مطالعات پروگنوز بهتری را برای بیماران HER2-low در مقایسه با HER2 منفی مطرح کردند. در مطالعه Horisawa و همکارانش، در 4918 بیمار سرطان پستان، خصوصیات بالینی و پروگنوز بیماران HER2-low با HER2 منفی را بطور گذشته‌نگر مقایسه گردید. در گروه HER2-low 58% بیماران رسپتور مثبت بودند در حالیکه در گروه HER2 منفی 13/9% بیماران رسپتور هورمونی مثبت داشتند و حتی بدون در نظر گرفتن وضعیت رسپتور هورمونی، پروگنوز بیماران HER2-low بهتر از بیماران HER2 منفی بود.⁷

Denkert و همکارانش در سال 2021، 1098 بیمار HER2-low را با 1212 بیمار HER2 منفی مقایسه کرده و نشان دادند که بیماران HER2-low پاسخ کامل پاتولوژیک کمتری نسبت به نیوآدجوانت کموتراپی دادند (29 در مقابل 39 درصد)؛ در این مطالعه بقاء بیماران HER2-low طولانی‌تر از بیماران HER2 منفی بود (83/4 در مقایسه با 76/1 درصد، بقاء عاری از بیماری سه ساله).³

در مطالعه Russo و همکارانش که بر روی 391 بیمار HER2-low سرطان پستان انجام شد، در طول 6 سال پیگیری، بقاء کلی بیماران HER2-low طولانی‌تر از HER2 منفی بود.⁸ در مطالعه دیگری (Almstedt et al.) نیز بر روی 351 بیمار مبتلا به سرطان پستان لنف نود منفی، پیش آگهی بیماران HER2-low بهتر از HER2 منفی بود.⁹

با توجه به نتایج مطالعات ذکر شده، به نظر می‌رسد تصمیم‌گیری در زمینه پیش آگهی و تفاوت‌های بالینی در زیر گروه‌های HER2 منفی، به مطالعات بیشتر در جمعیت‌های مختلف و با حجم نمونه‌های بیشتر دارد. لذا این مطالعه با هدف بررسی تفاوت‌های بالینی و پاتولوژیک بیماران سرطان پستان با زیر گروه HER2-low با HER2 صفر طراحی شده است.

مواد و روش‌ها

کلیه بیماران مبتلا به سرطان پستان مهاجم که در بخش‌های جراحی پستان فعال دانشگاه علوم پزشکی تهران و کلینیک خصوصی نویسنده مسئول از سال 1393 تا 1402 درمان شدند و وضعیت گیرنده‌های هورمونی استروژن و پروژسترون آن‌ها مثبت و گیرنده HER2 آنها صفر، 1+ و 2+ بودند، وارد مطالعه شدند.

بیمارانیکه وضعیت HER2 آنها ناشناخته بود و یا در IHC اولیه به عنوان HER2 بینابینی یا 2+ شناخته شده بودند ولی آزمایش تکمیلی FISH و یا CISH در آنها انجام نشده بود و یا اطلاعات آن موجود نبود و نیز موارد متاستاتیک از مطالعه خارج شدند.

متغیرهای استخراج شده از بیماران مورد مطالعه شامل تاریخ تشخیص بیماری، خصوصیات دموگرافیک (سن بیمار در زمان تشخیص، سن منارک، سابقه بارداری و سن منوپوز، شاخص توده بدنی (Body Mass Index; BMI)، خصوصیات پاتولوژیک (گرید تومور، مرحله بیماری، تهاجم عروقی، میزان اندکس پرولیفراتیو، تعداد لنف نود مثبت)، سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان پستان یا تخمدان در بستگان درجه 1، وضعیت گیرنده HER2 در IHC، نتیجه FISH یا CISH در بیماران با HER2 بینابینی، محل تومور و نوع جراحی پستان و درگیری مارژین، شیمی درمانی ادجوانت و نتوآدجوانت و وضعیت عود و یا متاستاز در فرد و محل متاستاز می‌باشد.

این طرح تحقیقاتی (کد طرح 63080-417-3-1401) در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران مورد بررسی قرار گرفت و پس از اخذ موافقت از کمیته اخلاق با کد اخلاق IR.TUMS.IKHC.REC.1401.353، تمامی اطلاعات جمع‌آوری گردیده و بر اساس اصول اخلاقی هلسینکی به صورت محرمانه و بدون اسم مشخص نگهداری و تجزیه تحلیل گردید.

کلیه داده‌ها وارد نرم افزار SPSS، ورژن 23 گردید و در آنالیز آماری خصوصیات دموگرافیک، بالینی و پاتولوژیک، در بین 3 گروه (HER2 صفر، یک مثبت و دو مثبت ISH منفی) با یکدیگر مقایسه شد. متغیرهای کمی پیوسته بصورت میانگین $\pm$ انحراف معیار و متغیرهای کیفی طبقه‌بندی شده بصورت تعداد (درصد) گزارش شدند. متغیرهای کمی پیوسته از نظر توزیع آماری نرمال توسط تست Kolmogorov-Smirnov بررسی شدند. با توجه به نرمالیتی متغیرها، مقایسه بین دو گروه توسط آزمون‌های پارامتری و یا غیرپارامتری انجام شد. مقایسه بین متغیرهای کمی پیوسته بین سه گروه غیر وابسته این مطالعه توسط تست Kruskal-Wallis و مقایسه بین متغیرهای دسته‌بندی شده توسط تست Chi-Square و یا آزمون دقیق فیشر انجام شد. میزان مقدار احتمال زیر 0/05 به عنوان تفاوت آماری واضح برای هر یک از متغیرها در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از 3745 بیماری که وارد مطالعه شده‌اند، 47/8% بیماران HER2 منفی و 52/2% بیماران HER2-low بودند. در جدول 1 هر سه گروه HER2 صفر و یک و دو مثبت ISH منفی، از نظر فاکتورهای سن، اندکس توده بدنی، سن شروع قاعدگی، تعداد بارداری و تعداد ماه‌های شیردهی با یکدیگر مقایسه شده‌اند. از آنجایی که داده‌های کمی توزیع نرمال نداشتند براساس تست آماری Kruskal-Wallis، در همه موارد متغیرهای ارزیابی شده بجز سن منارک، بین سه گروه اختلاف آماری معناداری یافت شد. گروه HER2 منفی یا صفر، سن و شاخص توده بدنی، تعداد بارداری و میزان شیردهی بیشتری داشتند. از طرفی در بیماران گروه HER2 دو مثبت ISH منفی، تومورهای بزرگتری در پاتولوژی و میزان اندکس پرولیفراتیو بالاتری گزارش شد ($P < 0/001$).

جدول 1- مقایسه متغیرهای کمی مطالعه در بین سه گروه بیماران بر اساس میانگین و انحراف معیار

متغیر	میانگین $\pm$ انحراف از معیار			مقدار احتمال *
	HER2 منفی	HER2 +1	HER2 +2 ISH منفی	
سن	11/37 $\pm$ 50/74	11/97 $\pm$ 51/58	12/05 $\pm$ 50/25	0/042
شاخص توده بدنی	4/71 $\pm$ 27/91	4/75 $\pm$ 27/1	4/88 $\pm$ 26/98	0/017
سن منارک	1/62 $\pm$ 13/19	1/46 $\pm$ 13/33	1/65 $\pm$ 13/44	0/221
تعداد بارداری	2/20 $\pm$ 3/18	1/93 $\pm$ 2/80	1/73 $\pm$ 2/61	0/004
کل مدت شیردهی (ماه)	41/96 $\pm$ 47/32	38/93 $\pm$ 41/05	39/11 $\pm$ 38/04	0/029
سایز تومور در سونوگرافی	20/22 $\pm$ 19/78	14/31 $\pm$ 21/31	14/63 $\pm$ 21/75	0/028
سایز تومور در پاتولوژی	19/59 $\pm$ 28/74	14/32 $\pm$ 23/35	14/96 $\pm$ 22/80	<0/001
میزان اندکس پرولیفراسیون	16/55 $\pm$ 20/85	15/03 $\pm$ 20/13	17/16 $\pm$ 23/97	<0/001

* مقدار احتمال بر اساس تست آماری Kruskal-Wallis-test تعیین شده است.

نظر سابقه خانوادگی مثبت سرطان پستان و تخمدان، گروه HER2 دو مثبت، کمترین سابقه فامیلی را داشتند و نیز بالاترین درصد متاستاز در این گروه دیده شد. درمان ادجوانت کموتراپی در گروه HER2 منفی‌ها فراوان تر انجام شده است. این درحالی است که کموتراپی نئوآدجوانت در گروه HER2 بینابینی ISH منفی، بیشتر صورت گرفته بود.

بر اساس جدول 3، بیماران HER2 دو مثبت ISH منفی، بالاترین درصد عود (26/1%) و بالاترین میزان مورتالیتی (24/7%) را داشتند.

در جدول 2 مقایسه متغیرهای طبقه‌بندی شده در 3 گروه نشان داده شده است. درصد بیماران مارژین مثبت در گروه HER2 دو مثبت ISH منفی بالاتر بوده و تعداد بیشتری از این بیماران گرید بالاتری داشتند، ولی غدد لنفاوی آگزایلا در 13% موارد درگیر بوده که کمترین بین سه گروه می‌باشد. بیشترین درگیری غدد لنفاوی آگزایلا، مربوط به گروه HER2 صفر می‌باشد به طوری که 72/5% (715 نفر از 986) موارد مثبت را به خود اختصاص داده بود. بالاترین درصد درگیری لنفووسکولار، در گروه HER2 صفر و سپس گروه دو مثبت دیده شد. از

جدول 2- مقایسه متغیرهای طبقه‌بندی شده در بین سه گروه بیماران بر اساس فراوانی و درصد

مقدار احتمال	فراوانی (درصد)			متغیر	
	HER2 +2 منفی ISH	HER2 +1	HER2 منفی		
<0/001	(%9) 50	(%4/3) 50	(%7/2) 113	درگیر	مارژین
	(%91) 504	(%95/7) 1124	(%92/8) 1454	آزاد	
<0/001	(%13/4) 75	(%16/8) 196	(%53/2) 715	درگیر	وضعیت
	(%86/6) 486	(%83/2) 974	(%46/8) 629	آزاد	غدد لنفاوی
<0/001	(%49/9) 279	(%49/2) 513	(%58/6) 850	مثبت	تهاجم عروقی
	(%42/9) 240	(%49/7) 518	(%41/2) 597	منفی	میکروسکوپی
	(%7/2) 40	(%1/1) 11	(%0/2) 3	مشکوک	
<0/001	(%10/8) 59	(%17/5) 206	(%20/4) 316	I	گرید تومور
	(%67/2) 368	(%68/8) 811	(%62/9) 975	II	
	(%22/1) 121	(%13/7) 162	(%16/8) 260	III	
<0/001	(%15/4) 89	(%22/7) 275	(%23/2) 350	دارد	سابقه خانوادگی
	(%84/6) 488	(%77/3) 934	(%76/8) 1156	ندارد	درجه یک
<0/001	(%11/1) 31	(%7/7) 76	(%5/1) 75	دارد	متاستاز
	(%88/9) 249	(%92/3) 916	(%94/9) 1401	ندارد	
<0/001	(%41/1) 125	(%51/3) 457	(%62/3) 816	ادجوانت	کموترابی
	(%52) 158	(%27/5) 245	(%22/8) 299	نئوادجوانت	
	(%6/9) 21	(%21/2) 189	(%14/8) 194	انجام نشده	

جدول 3- مقایسه متغیرهای مربوط به پیگیری بیماران در بین سه گروه بیماران بر اساس فراوانی و درصد

متغیر	فراوانی (درصد)			مقدار احتمال
	HER2 منفی	HER2 +1	HER2 +2 منفی ISH	
عود	داشت	133 (19/1%)	37 (11/5%)	24 (26/1%)
	نداشت	562 (80/9%)	285 (88/5%)	68 (73/9%)
وضعیت حیات	زنده	529 (76/1%)	277 (87/1%)	64 (75/3%)
	فوت شده	166 (23/9%)	41 (12/9%)	21 (24/7%)

بحث و نتیجه گیری

مطالعه حاضر به بررسی خصوصیات کلینیکوپاتولوژیک و بقای بیماران HER2-low در مقایسه با HER2 منفی می پردازد. به طور خلاصه بیماران گروه HER2 دو مثبت ISH منفی، تومورهای تهاجمی تر با اندکس پرولیفراتیو بالاتر و عود بیشتر و بقای کمتر داشتند. درحالی که گروه HER2 منفی یا صفر با تومورهای بزرگتر و درگیری غدد لنفاوی بیشتر، بقای بهتری نسبت به HER2 دو مثبت ISH منفی، داشتند و گروه HER2 یک مثبت از نظر بقاء بهترین گروه بودند. بیماران هورمون مثبت HER2-low از درمان های آنتی HER2 مانند هرسپتین سود نبرده و براساس مطالعات اخیر مانند مطالعه Destiny-B04 ممکن است از داروهای ADC (Antibody Drug Conjugates) سود ببرند. به طوری که دریافت تراستوزومب دروکستکان (Trastuzumab Deruxtecan) در این بیماران بقای کلی را حدود دو برابر افزایش داده است.¹⁰ لذا شناخت بهتر بیولوژی بیماران HER2-low از نظر پیش آگهی و درمانی اهمیت بالینی دارد.

در مطالعه حاضر بیماران HER2-low 52/2% بیماران ساب تایپ لومینال را تشکیل می دهند. از آنجا که فقط

بیماران رسپتور مثبت وارد مطالعه شدند، برخلاف سایر مطالعات ارتباط بین HER2-low و رسپتور هورمونی قابل ارزیابی نیست. در حالی که مطالعات متعددی شیوع بالاتر HER2-low را در بیماران رسپتور هورمونی مثبت نسبت به بیماران رسپتور هورمونی منفی نشان داده اند.

در مطالعه Schettini و همکارانش، اطلاعات کلینیکوپاتولوژیک و PAM50 بر روی 3689 بیمار HER2 منفی انجام شد، بیماران HER2-low با سن بالاتر و درگیری غدد لنفاوی همراه بودند، ولی پروگنوز بدتری نداشتند.² درحالی که در مطالعه حاضر درگیری غدد لنفاوی در گروه HER2 منفی بالاتر از HER2 یک و دو مثبت بود.

در مطالعه Won و همکارانش، HER2-low در گروه هورمون رسپتور مثبت با سائز تومور بالاتر و گرید بالاتر و درگیری لنفووسکولار کمتری همراه بوده،¹¹ در حالی که در مطالعه حاضر، سائز تومور در گروه HER2 منفی بالاتر از HER2 یک مثبت و دو مثبت بوده است (28/7 در مقایسه با 23/3 و 22/8 میلی متر). هرچند HER2 دو مثبت و ISH منفی، علیرغم سائز کمتر، بالاترین اندکس پرولیفراتیو را داشتند و میانگین اندکس پرولیفراسیون آن ها 23/9 درصد بود که شاید نشانگر رفتار تهاجمی این تومورها و پروگنوز بدتر آن ها باشد. در مطالعه دیگری، گروه HER2-low میزان

معیارهای ورود به آنالیز بوده و وارد مطالعه شدند. در مراحل اولیه بیماری HER2-low با افزایش بقاء کلی و بقا بدون بیماری همراه بود. بهبود و میزان بقاء کلی هم در هورمون مثبت‌ها و هم در هورمون منفی‌ها دیده شد، در حالیکه بقاء بدون بیماری فقط در زیر گروه هورمون مثبت مشاهده شد. در تمام بیماران، وجود HER2-low در مقایسه با HER2 منفی سبب کاهش پاسخ کامل پاتولوژیک به شیمی درمانی نئوادجوانت گردید و در بیماران متاستاتیک نیز میزان بقاء کلی را چه در بیماران هورمون مثبت و چه هورمون منفی بهبود بخشید.²³

در متاآنالیز دیگر توسط Ergun و همکارانش²⁰ مطالعه رتروسپکتیو شامل 636,535 بیمار بررسی شدند. بیماران HER2-low، 67/5% بیماران گروه هورمون مثبت و 48/6% بیماران گروه هورمون منفی را تشکیل می‌دادند. در آنالیز فاکتورهای کلینیکی و پاتولوژیک، درصد بیماران پره منوپوز در گروه هورمون مثبت، در HER2 منفی بالاتر بود و نیز بیماران گرید سه، زیر 50 سال، تومور سایز بزرگتر (T3&T4) در گروه هورمون منفی، در HER2 منفی‌ها بیشتر بودند. در هر دو گروه هورمون منفی و هورمون مثبت، HER2-low سبب افزایش بقاء کلی و بقاء بدون بیماری گردید.²⁰

در مطالعه حاضر درصد عود و متاستاز در بیماران HER2-low بخصوص در گروه HER2 دو مثبت ISH منفی، بسیار بالاتر بود، به طوری که 26/1% بیماران HER2 دو مثبت ISH منفی و 19/1% بیماران HER2 منفی و 11/5% بیماران HER2 یک مثبت عود بیماری را تجربه کرده‌اند. همچنین مرگ و میر بیماران HER2 دو مثبت ISH منفی بالاتر از HER2 منفی و یک مثبت بود.

در حالیکه تفاوت در پروگنوز بین HER2 صفر و HER2-low در بسیاری از مطالعات مطرح شده است،^{3و8و9و13و17و25} اغلب مطالعات پس از دخیل کردن فاکتور رسپتور هورمونی تفاوتی در پروگنوز نیافته‌اند.^{2و4و15و18و25-27} بنظر می‌رسد در حال حاضر مدارک کافی برای تلقی کردن گروه HER2-low بعنوان یک ساب تایپ متفاوت بیولوژیک وجود ندارد.

بطور کلی در بیماری استروژن رسپتور مثبت، بهتر است وضعیت HER2-low به عنوان یک عامل پیش آگهی یا عامل پیش بینی مستقل برای تعیین اینکه بیمار از شیمی درمانی نئوادجوانت سود می‌برد یا خیر، در نظر گرفته نشود.²⁸ یک متا آنالیز نشان داد که HER2 صفر در مقایسه با

اندکس پرولیفراسیون بسیار پایین‌تری نسبت به گروه HER2 منفی داشتند اما در آنالیز چند متغیره پروگنوز و بقای کلی این بیماران بهتر نبود.¹²

تفاوت در سایز و گرید تومور و میزان اندکس پرولیفراسیون و وضعیت غدد لنفاوی در بسیاری از مطالعات بین تومورهای HER2 صفر و HER2-low مطرح شده است.^{2و3و14و18} اما در همه مطالعات ثابت نبوده¹⁴⁻¹⁷ و به وضعیت رسپتور هورمونی وابسته بوده است.^{2و3و11و18}

تفاوت ژنومیک (PAM50) نیز بین HER2-low و HER2 منفی در بسیاری از مطالعات گزارش شده است.^{2و3و18} اما بطور عمده تحت تأثیر وضعیت رسپتور هورمونی بوده و صرفاً در گروه هورمون مثبت این اختلاف اندکی معنادار بوده است.² در مطالعه Agostinetti و همکارانش، به بررسی ساب تایپ اینترنسیک بیماران HER2-low پرداختند و تست PAM50 را در 410 بیمار HER2-low انجام دادند. تعداد بیماران HER2 مثبت در میان بیماران HER2-low بیشتر از HER2 منفی بود و بالاترین درصد در میان بیماران HER2-low هورمون مثبت رویت شد، ولی این مطالعه نتوانست تفاوت واضحی در میزان بقاء عاری از بیماری و بقا کلی بیماران HER2-low در مقایسه با بیماران غیر HER2-low نشان دهد.¹⁹

نتایج متناقضی در مورد بقای بیماران HER2-low در متون وجود دارد. در متاآنالیز با حجم نمونه 636,535 بیمار، بقای بهتری در بیماران HER2-low در مقایسه با HER2 منفی بدون در نظر گرفتن وضعیت رسپتور استروژن گزارش شده است.²⁰ در مطالعه Almstedt و همکارانش، با 351 بیمار HER2 منفی، بقای بدون بیماری 15 ساله و بقای کلی در بیماران HER2-low بالاتر از HER2 منفی‌ها بود.⁹

برخلاف دو مطالعه ذکر شده قبلی، در دو مطالعه Tarantino و Yung با بررسی به ترتیب 232 بیمار و 415 بیمار HER2 منفی، تفاوتی در بقای دو گروه (HER2 منفی و HER2-low) گزارش نشد.^{22و21} مطالعه Denkert بقای بدون بیماری بالاتری را در گروه HER2-low سه گانه منفی نشان داد ولی در گروه HER2-low هورمون مثبت، اختلاف معناداری پیدا نکرد.³

در یک مرور سیستماتیک و متاآنالیز توسط Molinelli در مورد ارزش پروگنوستیک HER2-low، 1916 مطالعه بررسی و نهایتاً 42 مطالعه شامل 1,797,175 بیمار، دارای

بحال از نظر بالینی اهمیت نداشته، لذا در تعدادی از گزارش‌های پاتولوژی افتراقی بین صفر و یک داده نشده که منجر به حذف این بیماران از مطالعه گردید و حتی ممکن است، این فقدان اهمیت بالینی در گزارشات پاتولوژی صفر و یک موجود نیز بی‌تاثیر نبوده باشد. همچنین اطلاعات مربوط به HER2 در بیمارانی که تحت کموتراپی قبل از عمل قرار گرفتند و باقیمانده تومور آن‌ها ناچیز و یا صفر بوده، فقط براساس بیوپسی سوزنی اولیه در نظر گرفته شده و بر روی تومور اولیه تکرار نشده است.

در مجموع یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که بیماران HER2-low گروه ناهمگنی می‌باشند که در میان آنها HER2-low یک مثبت بهترین پیش‌آگهی و گروه بینابینی ISH منفی تهاجمی‌ترین رفتار را دارند. انجام مطالعه با استانداردهای جدید پاتولوژی و حجم نمونه بالاتر و با پیگیری دقیق و طولانی مدت بیماران می‌تواند نتایج قابل اعتمادتری بدهد.

HER2-low با پاسخ کامل پاتولوژیک بالاتری همراه بوده و در ساب آنالیز هورمون مثبت‌ها و سه گانه منفی‌ها نیز، HER2 صفر مطلوب‌تر از HER2-low بود.²⁹

در مطالعه حاضر، شیمی درمانی ادجوانت در گروه HER2 منفی‌ها و شیمی درمانی نئوادجوانت در گروه HER2 بینابینی ISH منفی بیشتر انجام شده است. به نظر می‌رسد این تفاوت می‌تواند ناشی از سائز بزرگتر تومور و تمایل به درمان جراحی در گروه HER2 منفی از یک سو و طبیعت تهاجمی‌تر تومور در بیماران HER2 دو مثبت ISH منفی و ضرورت کم کردن مرحله تومور پیش از انجام جراحی، از سوی دیگر باشد.

مطالعه حاضر علیرغم حجم نمونه مناسب و چند مرکزی بودن که نقطه قوت اصلی آن می‌باشد، دارای محدودیت‌هایی است. بزرگترین محدودیت این مطالعه فقدان اطلاعات مربوط به پیگیری بیماران و اطلاعات مربوط به بقاء در همه بیماران می‌باشد. از آنجا که افتراق بین HER2 صفر و HER2-low تا

References:

1. Ravdin PM, Chamness GC. The c-erbB-2 proto-oncogene as a prognostic and predictive marker in breast cancer: a paradigm for the development of other macromolecular markers-a review. *Gene*. 1995 Jun 14; 159(1): 19-27.
2. Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, Paré L, Pascual T, Conte B, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPJ breast cancer*. 2021; 7(1): 1.
3. Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, Link T, Blohmer J-U, Just M, et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *The Lancet Oncology*. 2021; 22(8): 1151-61.
4. Rossi V, Sarotto I, Maggiorotto F, Berchialla P, Kubatzki F, Tomasi N, et al. Moderate immunohistochemical expression of HER-2 (2+) without HER-2 gene amplification is a Negative prognostic factor in early breast cancer. *The Oncologist*. 2012; 17(11): 1418-25.
5. Eggemann H, Ignatov T, Burger E, Kantelhardt EJ, Fettke F, Thomssen C, et al. Moderate HER2 expression as a prognostic factor in hormone receptor positive breast cancer. *Endocrine-related cancer*. 2015; 22(5): 725-33.
6. Ignatov T, Eggemann H, Burger E, Fettke F, Costa SD, Ignatov A. Moderate level of HER2 expression and its prognostic significance in breast cancer with intermediate grade. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Jun; 151(2): 357-64. doi: 10.1007/s10549-015-3407-2. Epub 2015 Apr 30. PMID: 25926338.
7. Horisawa N, Adachi Y, Takatsuka D, Nozawa K, Endo Y, Ozaki Y, Sugino K, Kataoka A, Kotani H, Yoshimura A, Hattori M. The frequency of low HER2 expression in breast cancer and a comparison of prognosis between patients with HER2-low and HER2-Negative breast cancer by HR status. *Breast Cancer*. 2022 Mar 1: 1-8.
8. Russo C, Voutsadakis IA. Characteristics, clinical differences and outcomes of breast cancer patients with Negative or low HER2 expression. *Clinical breast cancer*. 2022 Jun 1; 22(4): 391-7.
9. Almstedt K, Heimes AS, Kappenberg F, Battista MJ, Lehr HA, Krajnak S, Lebrecht A, Gehrmann M, Stewen K, Brenner W, Weikel W. Long-term prognostic significance of HER2-low and HER2-zero in node-Negative breast cancer. *European Journal of Cancer*. 2022 Sep 1; 173: 10-9.
10. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, Tsurutani J, Ueno NT, Prat A, Chae YS, Lee KS. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jul 7; 387(1): 9-20.
11. Won HS, Ahn J, Kim Y, Kim JS, Song JY, Kim HK, Lee J, Park HK, Kim YS. Clinical significance of HER2-low expression in early breast cancer: a nationwide study from the Korean Breast Cancer Society. *Breast Cancer Research*. 2022 Mar 21; 24(1): 22.
12. Sato A, Maeda Y, Matsumoto A, Ikeda T, Jinno H. Clinicopathological features and prognosis of breast cancer with low HER2 status evaluated by fluorescence in situ hybridization. *Oncology Letters*. 2024 Dec 6; 29(2): 92.
13. Zhou S, Liu T, Kuang X, Zhen T, Shi H, Lin Y, et al. Comparison of clinicopathological characteristics and response to neoadjuvant chemotherapy between HER2-low and HER2-zero breast cancer. *The Breast*. 2023; 67: 1-7.
14. Di Cosimo S, La Rocca E, Ljevar S, De Santis MC, Bini M, Cappelletti V, Valenti M, Baili P, de Braud FG, Folli S, Scaperrotta G. Moving HER2-low breast cancer predictive and prognostic data from clinical trials into the real world. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2022 Sep 26; 9: 996434.
15. De Moura Leite L, Cesca MG, Tavares MC, Santana DM, Saldanha EF, Guimarães PT, Sá DD, Simões MF, Viana RL, Rocha FG, Loose SK. HER2-low status and response to neoadjuvant chemotherapy in HER2 Negative early breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2021 Nov; 190(1): 155-63.
16. Xu H, Han Y, Wu Y, Wang Y, Li Q, Zhang P, Yuan P, Luo Y, Fan Y, Chen S, Cai R. Clinicopathological characteristics and prognosis of HER2-low early-stage breast cancer: a single-institution experience. *Frontiers in oncology*. 2022 Jun 16; 12: 906011.
17. Mutai R, Barkan T, Moore A, Sarfaty M, Shochat T, Yerushalmi R, et al. Prognostic impact of HER2-low expression in hormone receptor positive early breast cancer. *The Breast*. 2021; 60: 62-9.
18. Van den Ende NS, Smid M, Timmermans A, van Brakel JB, Hansum T, Foekens R, Trapman AM, Heemskerk-Gerritsen BA, Jager A, Martens JW, van Deurzen CH. HER2-low breast cancer shows a lower immune response compared to HER2-Negative cases. *Scientific reports*. 2022 Jul 28; 12(1): 12974.
19. Agostinetto E, Rediti M, Fimereli D, Debien V, Piccart M, Aftimos P, Sotiriou C, de Azambuja E. HER2-low breast cancer: molecular characteristics and prognosis. *Cancers*. 2021 Jun 5; 13(11): 2824.
20. Ergun Y, Ucar G, Akagunduz B. Comparison of HER2-zero and HER2-low in terms of clinicopathological factors and survival in early-stage breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer treatment reviews*. 2023 Apr 1; 115: 102538.
21. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, et al. HER2-low breast cancer: pathological and clinical landscape. *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38(17): 1951-62.

22. Yang M, Sun J, Liu L, Kong X, Lin D, Zhou H, Gao J. Clinicopathological characteristics of HER2-low breast cancer: A retrospective study. *Scientific reports*. 2023 Jul 31; 13(1): 12382.
23. Molinelli C, Jacobs F, Agostinetti E, Nader-Marta G, Ceppi M, Bruzzone M, Blondeaux E, Schettini F, Prat A, Viale G, Del Mastro L. Prognostic value of HER2-low status in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO open*. 2023 Aug 1; 8(4): 101592.
24. Wang W, Zhu T, Chen H, Yao Y. The impact of HER2-low status on response to neoadjuvant chemotherapy in clinically HER2-Negative breast cancer. *Clinical and Translational Oncology*. 2023 Jun; 25(6): 1673-81.
25. Zhang G, Ren C, Li C, Wang Y, Chen B, Wen L, Jia M, Li K, Mok H, Cao L, Chen X. Distinct clinical and somatic mutational features of breast tumors with high-, low-, or non-expressing human epidermal growth factor receptor 2 status. *BMC medicine*. 2022 Apr 29; 20(1): 142.
26. Chen M, Chen W, Liu D, Chen W, Shen K, Wu J, Zhu L. Prognostic values of clinical and molecular features in HER2 low-breast cancer with hormonal receptor overexpression: features of HER2-low breast cancer. *Breast Cancer*. 2022 Sep; 29(5): 844-53.
27. Shao Y, Yu Y, Luo Z, Guan H, Zhu F, He Y, Chen Q, Liu C, Nie B, Liu H. Clinical, pathological complete response, and prognosis characteristics of HER2-low breast cancer in the neoadjuvant chemotherapy setting: a retrospective analysis. *Annals of surgical oncology*. 2022 Dec; 29(13): 8026-34.
28. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Annals of Oncology*. 2019; 30(10): 1541-57.
29. De Moraes FC, de Castro Ribeiro CH, Pessôa FD, Chaves JR, de Souza AP, Di Felipe Ávila Alcantara D, Imbiriba MM, Magalhães MC, Burbano RM. Pathologic response rates in HER2-low versus HER2-zero early breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research*. 2025 Mar 15; 27(1): 39.