

## افق‌های پزشکی فردی در درمان سرطان پستان: مقاله مروری

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۵/۰۴/۲۷ ویرایش: ۱۳۹۵/۰۹/۱۸ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۹/۲۹ آنلاین: ۱۳۹۵/۰۹/۳۰

سرطان پستان، که ناشی از تجمع جهش‌های ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی می‌باشد، یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ‌ومیر ناشی از سرطان می‌باشد. تشخیص و درمان مرسوم سرطان پستان بر اساس تخمین پروگنوز با استفاده از ویژگی‌های آناتومیک سرطان (سیستم TNM) و یافته‌های بالینی می‌باشد، اما مطالعات نشان داده‌اند که پاسخ افراد در برابر این درمان‌ها متفاوت است و برخی از بیماران پس از درمان همچنان عود را تجربه می‌کنند. این مساله نشان‌دهنده این است که تغییرات مولکولی پیش از هر گونه تغییر فنوتیپی و بالینی و پاتولوژیک رخ می‌دهند و ارزیابی‌های مولکولی در کنار یافته‌های بالینی و پاتولوژی متمرکز خواهد بود. بنابراین بررسی‌های ژنومی و مولکولی و نقش درمان‌های هدف‌دار بر اساس ژنوم فردی بیش از پیش پررنگ‌تر شده است. امروزه پیشرفت در پزشکی فردی با استفاده از پروفایل مولکولی ویژه هر فرد از طریق پژوهش ژنتیکی انسان تا حد زیادی امکان‌پذیر شده است. در زمینه پزشکی فردی، هدف نهایی این مطالعات فراهم کردن مجموعه‌ای از مارکرهاست که می‌تواند برای ارزیابی ریسک بیماری در حال پیشرفت در طول زندگی هر فرد در حضور متغیرهای مختلف محیطی استفاده شود. این علم نوین این امکان را فراهم ساخته که با شناخت مارکرها، اختصاصی و اهداف ویژه درمانی و به‌وسیله درمان‌های اختصاصی و هدف‌دار با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و مولکول‌های ویژه مانند تراستوزوماب و تاموکسیفن، در زمینه درمان افراد مبتلا به سرطان پستان گام بلندی برداشته شود. در این مقاله مروری قصد داریم کاربردهای مختلف پزشکی فردی در زمینه تشخیص و درمان سرطان پستان مورد بررسی قرار دهیم.

**کلمات کلیدی:** پزشکی فردی، سرطان پستان، درمان هدف‌دار.

علی حسینی برشته<sup>۱</sup> اد

دانش سلطانی<sup>۲</sup>

نگار ویسی<sup>۳</sup>

محمد خادمی<sup>۲</sup>

محمد حسین مدرسی<sup>۴\*</sup>

۱- گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

۲- مرکز پژوهش‌های علمی دانشجویان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۳- بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

۴- گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، خیابان پورسینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی.

تلفن: ۰۲۱-۸۹۸۳۰۰۵

E-mail: modaresi@razi.tums.ac.ir

بیماران مبتلا به سرطان به این شیوه‌ی دارو درمانی پاسخ مناسب نداده‌اند، یعنی سه‌چهارم بیماران سرطانی به روش‌های مرسوم درمانی پاسخ مناسبی نمی‌دهند و خطر عود همچنان برای آن‌ها وجود دارد که نشان از هتروژنیسیته بسیار بالای بیماری و دخیل بودن مکانیسم‌های مولکولی اختصاصی و منحصر به هر نوع تومور می‌باشد. بنابراین هر فرد خاص بر اساس ژنوتیپ خاص پاسخ منحصری به درمان نشان می‌دهد. شواهد نشان داده که بخش اساسی تنوع پاسخ درمانی بر اساس ژنتیک مشخص می‌شود و همچنین سن، جنس، تغذیه و عوامل محیطی

درمان سرطان طیفی از روش‌ها را شامل می‌شود، از درمان‌های غیراختصاصی مانند جراحی، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی تا درمان‌های اختصاصی و هدف‌دار که در حیطه پزشکی فردی می‌باشد.<sup>۱</sup> پزشکی فردی یک فصل نوین در پزشکی است که با استفاده از پروفایل ژنتیکی فرد موجب گرفتن تصمیماتی می‌شود که متخصصین مربوطه را در پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری راهنمایی می‌کند.<sup>۲</sup> درمان استاندارد سستی "یک دوز الگوی مناسب و ثابت برای همه" برای رسیدن به درمان بالینی به‌طور کامل موثر نبوده است.<sup>۳</sup> بالغ بر ۷۵٪

پیشرفت در پزشکی فردی از طریق پژوهش ژنتیکی انسان منجر به شناسایی طیف وسیعی از مارکرهای مولکولی برای غربالگری بیماری و ارزیابی پروگنوستیک شده است.

برنامه‌های تحقیقاتی موفق پزشکی فردی نه تنها به راهکارهایی برای پیشرفت و معتبر ساختن بیومارکرها نیاز دارد، بلکه به هماهنگی این تلاش‌ها با کشفیات دارویی و پیشرفت‌های بالینی نیز نیاز دارد. زمانی که این تفاوت‌های مولکولی شناخته شدند، پیشرفت‌های درمانی با استفاده از این داده‌ها برای شناسایی افرادی که سود بردن از یک استراتژی مداخله‌ای در آن‌ها محتمل‌تر است، ارتقا داده می‌شود. به‌عنوان نمونه افزایش بیان HER2 در سرطان پستان یک بیومارکر مفید است که بر اساس آن می‌توان تصمیم گرفت که آیا درمان ضد HER2 در این بیمار می‌تواند موثر واقع شود یا خیر. ارزیابی افزایش بیان HER2 به‌وسیله روش‌های ELISA و ایمونوهیستوشیمی و ایمونوفلورسانس صورت می‌گیرد. در زمینه پزشکی فردی، هدف نهایی این مطالعات فراهم کردن مجموعه‌ای از مارکرهاست که می‌تواند برای ارزیابی ریسک بیماری در حال پیشرفت در طول زندگی هر فرد در حضور متغیرهای مختلف محیطی استفاده شود.<sup>۱۱-۱۳</sup>

سرطان یکی از اساسی‌ترین مشکلات حوزه سلامت در سراسر جهان است. تغییرات ژنتیکی سبب ایجاد، پیشرفت و متاستاز سرطان می‌شوند، بنابراین شناخت این تغییرات نه تنها سبب افزایش درک ما از مکانیسم‌های پایه‌ای سرطان می‌شود بلکه سبب گسترش درمان‌های خاص در این حیطه می‌گردد. در این بین، سرطان پستان که ناشی از تجمع پیشرونده‌ی جهش‌های ژنی متعدد همراه با اختلالات اپی‌ژنتیک ژن‌های مهم است قابل توجه می‌باشد.<sup>۱۴</sup>

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در زنان و دومین علت مرگ ناشی از سرطان می‌باشد. هر ساله حدود یک میلیون زن در سراسر جهان با این سرطان تشخیص داده می‌شوند. از سال ۱۹۹۸ میزان مرگ‌ومیر ناشی از سرطان ۲٪ به ازای هر سال کاهش یافته است. این میزان کاهش، مدیون پیشرفت در روش‌های غربالگری و دسترسی به روش‌های درمانی بهتر می‌باشد.<sup>۱۵</sup>

عواملی که در رخداد سرطان پستان دخیل هستند شامل استعداد ژنتیکی، عوامل محیطی و سبک زندگی (الگوهای رفتاری، تغذیه، ورزش) می‌باشند که نحوه تعامل این عوامل با هم تعیین‌کننده ابتلا به سرطان

نقش کمک‌کننده مهمی دارند.<sup>۱۶-۱۸</sup> اگرچه به‌طور عمده انتخاب درمان برای بیماران مبتلا به سرطان بر اساس تخمین پروگنوز با استفاده از ویژگی‌های آناتومیک سرطان (سیستم TNM) می‌باشد، اما این روش انتخاب درمانی برای پزشکی فردی به‌کار نمی‌رود. تصمیم درمانی در این روش نوین بر اساس ویژگی‌های بیولوژیکی و مولکولی می‌باشد.<sup>۱۹</sup> بنابراین لازم است بر روی درمان‌های موثر زیرجمعیت‌های کوچک‌تر بیماران تمرکز کرد که همان فنوتیپ بیماری را نشان دهند اما توسط پروفایل‌های ژنتیکی خاص مشخص می‌شوند. بدین سبب رویکردها بر آن است تا به‌وسیله‌ی پزشکی فردی دروازه‌ای جدید به‌منظور درمان بالینی سرطان گشوده شود. در این روند پیش از هر گونه اقدامات درمانی باید سابقه خانوادگی و پروفایل ژنتیکی بیمار مورد ارزیابی قرار گیرد. وجود واریانت‌های متفاوت متابولیزه‌کننده داروها روند درمانی را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

در واقع هدف پزشکی فردی کاربرد یک داروی مناسب با دوزاژ صحیح برای یک بیمار مناسب (از نظر ژنوتیپی) در زمان مناسب و با حداقل سمیت می‌باشد.<sup>۲۰</sup>

با وجود روش‌های درمانی پیشرفته‌ای که در درمان سرطان وجود دارد، به‌دلیل اینکه هر نوع تومور بیولوژی خاص خود را دارد و مسیرهای پیام‌دهی متفاوتی در رخداد تومورهای خاص نقش دارند و همچنین ژن‌های متابولیزه‌کننده که واریانت‌های متفاوتی را کدگذاری می‌کنند دارای پلی‌مورفیسم (چندشکلی) می‌باشند، پاسخ‌های متفاوتی را در افراد مختلف نسبت به درمان مشاهده می‌شود، بنابراین استفاده از درمان‌های هدف‌دار پزشکی فردی ضروری می‌نماید.<sup>۲۱</sup> در واقع کلید موفقیت پزشکی فردی در سرطان همانند دیگر بیماری‌ها شناخت مسیرهای مولکولی تومورها می‌باشد.<sup>۲۲</sup>

شناسایی ژن‌های دخیل در سرطان و مسیرهای سلولی مرتبط با تومور دخیل در رشد سلولی سبب شده است تا پژوهش‌گران دید بهتری از پاتوژنز تومور داشته باشند که این خود سبب افزایش کاربرد درمان‌های هدف‌دار شده است. درمان‌های هدف‌دار که در حیطه پزشکی فردی قرار دارد بر روی مهار پروتئین‌های توموری و مسیرهای انتقال پیام دخیل در رشد سلولی تمرکز می‌کند. اساس این نوع درمان مهار رسپتورهای فاکتور رشد، مهار آنژیوژنز و القای آپوپتوز در سلول‌های توموری می‌باشد که با استفاده از آنتی‌بادی‌های منوکلونال و مهارکننده‌های مولکول‌های کوچک محقق می‌شود.<sup>۲۳</sup>

و هدف‌های خاصی است که به‌وسیله روش‌های مختلف شناسایی می‌شوند. در سرطان پستان به‌طور عمده دو هدف درمانی در نظر گرفته می‌شود، رسپتور استروژنی و رسپتور فاکتور رشد انسانی (HER) که به‌طور کامل توضیح داده خواهد شد.<sup>۱۸،۱۷</sup>

یکی از داروهای مهمی که در مبتلایان سرطان پستان تجویز می‌شود داروی تاموکسیفن (Tamoxifen) می‌باشد که فقط بیماران با گیرنده استرویدی مثبت پاسخ مناسبی به آن می‌دهند. این دارو بیش از ۳۰ سال است به‌عنوان داروی پس از عمل جراحی به بیماران مراحل اولیه سرطان پستان و همچنین نوع متاستازی سرطان پستان تجویز می‌شود.<sup>۱۹</sup>

تاموکسیفن با عملکردی مشابه استروژن، مانع اثر استروژن بر رسپتورهای خود می‌شود. استرادیول با اتصال به رسپتور استروژن (ER) سبب افزایش فاکتور فعال‌کننده نوع یک (AF-1) می‌شود. سپس ER باند شده با استرادیول با یک ER دیگر دایمریزه شده و سبب فعال شدن AF-2 می‌شود. سپس کمپلکس دایمریزه شده وارد هسته می‌شود و در آنجا با اتصال به عناصر رسپتور استروژن سبب افزایش رونویسی و تقسیم سلولی می‌گردد. تاموکسیفن هم از همین مسیر عمل می‌کند، اما کمپلکس تاموکسیفن-ER فقط توانایی فعال کردن AF-1 را دارد و AF-2 غیرفعال می‌ماند. بنابراین رونویسی و تقسیم سلولی کاهش می‌یابد.

پس همان‌طور که گفته شد شناسایی ER+ می‌تواند استفاده از این نوع درمان را امکان‌پذیر کند.<sup>۱۵</sup> تاموکسیفن تحت تاثیر آنزیم CYP2D6 قرار گرفته و به دو فرم فعال تر ۴-هیدروکسی تاموکسیفن و اندوکسیفن تبدیل می‌شود که از نظر بیولوژیکی وابستگی آن‌ها نسبت به گیرنده استرویدی در حدود ۳۳ برابر تاموکسیفن می‌باشد. از نظر بالینی اندوکسیفن نسبت به ۴-هیدروکسی تاموکسیفن از اهمیت بالاتری برخوردار است، زیرا با وجود وابستگی برابر هر دو ترکیب نسبت به گیرنده‌های استرویدی، غلظت پلاسمایی اندوکسیفن پنج تا ۱۰ برابر ۴-هیدروکسی تاموکسیفن می‌باشد.

پس از فعال شدن، این ترکیبات به گیرنده استرویدی سلول متصل و مانع اتصال استروید و تحریک رشد و تقسیم سلول می‌شود و نقش تحریکی استروید را خنثی می‌کند. CYP2D6 واریانت‌های مختلفی دارد. در صورتی که بیمار واریانت متابولیزه‌کننده کند یا واریانت معیوب را داشته باشد، در صورت درمان با تاموکسیفن خطر

پستان است. تلاش برای کنترل سرطان پستان بر اساس ژنوم انسانی بایستی هم در سطح جمعیت و هم در سطح فردی متمرکز شود تا سبب پیشرفت در استراتژی‌های درمانی جدید شود و از میزان ناتوانی و مرگ‌ومیر ناشی از بیماری بکاهد.<sup>۱۶</sup>

تشخیص زودهنگام از اهمیت بسیار زیادی در کاهش مرگ‌ومیر برخوردار است. با این حال در سرطان پستان فقدان یک روش تشخیصی کافی مانعی در برابر این مهم است. با این وجود تشخیص زودهنگام، پیش‌آگهی دقیق و پیش‌بینی پاسخ به درمان برای بهبود مراقبت‌های سرطان پستان ضروری می‌باشد. روش فعلی مورد استفاده برای شناسایی تومورهای سینه، خوش‌خیم و یا بدخیم، ماموگرافی است. اقدامات پیشگیری‌کننده‌ای مانند غربالگری ماموگرافی در جمعیت‌های زیادی مرسوم گشته است.

همان‌طور که گفته شد درمان‌های مرسوم در این بیماران به‌دلیل تفاوت‌های بیولوژیکی و ژنتیکی در افراد پاسخ‌های متفاوتی را در بر دارد و ممکن است موفقیت‌آمیز نباشد و پس از درمان همچنان احتمال عود بالا بماند. بنابراین به‌کار بردن درمان‌های هدف‌دار پزشکی فردی یک امر ضروری است.

در طی دهه‌های گذشته درک ما از مکانیسم‌های مولکولی دخیل در پیشرفت سرطان پستان افزایش یافته است که سبب گسترش تعداد زیادی از بیومارکرهای ژنومی برای استفاده کلینیکی و درمان‌های هدف‌دار پزشکی فردی شده است.

به‌عنوان نمونه شناخت جهش در ژن‌های BRCA1 و BRCA2 که سبب افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان می‌شوند، سبب افزایش شناخت ما نسبت به اساس ژنتیکی این سرطان و همچنین ارایه راهکارهای درمانی هدف‌دار شده است. رسپتور استروژن هم از جمله بیومارکرهای مفید است که اولین هدف درمانی از میان هدف‌های زیادی که برای این بیماری مطرح می‌شود، می‌باشد. این رسپتور به‌وسیله رنگ‌آمیزی ایمنووهیستوشیمی شناسایی و مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. حدود ۷۵٪ از کیس‌های جدید مبتلا به سرطان پستان از نظر این رسپتور مثبت هستند. با تمام این شرایط، به‌کارگیری پزشکی فردی در سرطان پستان به‌دلیل تفاوت‌های ژنتیکی افراد، متفاوت بودن استعداد ژنتیکی و فاکتورهای محیطی و عوامل تعدیل‌کننده از دشواری‌هایی برخوردار می‌باشد.<sup>۱۷</sup>

کاربرد درمان‌های هدف‌دار در پزشکی فردی بر اساس بیومارکرها

انسانی علیه HER2 ساخته شد و کارآزمایی بالینی در این زمینه شروع به کار کرد. در سال ۱۹۹۸ تراستوزوماب (Trastuzumab) که نام تجاری آن هرسپتین (Herceptin) می باشد برای استفاده در زنان مبتلا به سرطان پستان فرم مناسباتیک و HER+ و همچنین در مراحل اولیه سرطان پستان همراه با کموتراپی هر هفته یا سه هفته یکبار به تنهایی یا به همراه کموتراپی تجویز می شود. با روش ایمونوهیستوشیمی رستپورهای HER2 شناسایی و میزان بروز آنها بر اساس درصد سلول‌هایی که رنگ آمیزی می شوند تعیین می شود.<sup>۲۵</sup>

HER2 از خانواده فاکتورهای رشد اپیدرمال انسانی است که دارای چهار جزو می باشد. انواع HER یک، سه و چهار در آنژیوژنز و رشد سلولی دخیل اند. این سه نوع یک قسمت متصل به لیگاند دارند که با اتصال به فاکتورهای رشد سبب فعالیت تیروزین کیناز و به دنبال آن فعال شدن آبشاری از واسطه‌های داخل سلولی می شود که سبب رشد و ماندگاری سلولی می شوند. HER2 به همراه یکی از دیگر اعضای این خانواده دایمریزه شده و سبب راه انداختن آبشار داخل سلولی می شوند.<sup>۲۵</sup>

چند مکانیسم برای عملکرد تراستوزوماب (Trastuzumab) وجود دارد که مهمترین آنها اثر ایمنی به وسیله فعال کردن سیتوتوکسیسته سلولی وابسته به آنتی بادی می باشد که سبب تخریب سلول‌های HER+2 می شود.<sup>۱۵</sup>

داروی تراستوزوماب در واقع آنتی بادی مونوکلونال اختصاصی می باشد که به گیرنده HER-2 بر سطح سلول‌های سرطانی پستان متصل شده و مانع اتصال EGF به آن و تحریک رشد می شود و از این طریق مانع رشد سلول می شود. این دارو پیش و پس از جراحی ماستکتومی تجویز می شود.<sup>۲۶</sup> بدیهی است این دارو در بیمارانی موثر خواهد بود که افزایش بیان HER-2 را داشته باشند. تراستوزوماب سبب ایجاد عوارضی که در کموتراپی دیده می شود مانند ریزش مو، سرکوب مغز استخوان، تهوع و استفراغ نمی شود. این دارو علاوه بر افزایش حساسیتی که با اولین تزریق ایجاد می کند، سبب ایجاد عوارضی مانند کاردیوتوکسیسته می شود. بنابراین ارزیابی قلبی در طول درمان و پس از آن الزامی می باشد.<sup>۲۷</sup> تجویز تراستوزوماب پس از درمان اولیه سبب کاهش عود بیماری تا ۵۰٪ می شود.<sup>۲۵</sup>

در برخی از زنان مبتلا به فرم مناسباتیک سرطان پستان مقاومت

عود همچنان بالا می باشد. واریانت‌های فنوتیپی شایع آنزیم CYP2D6 به چهار دسته تقسیم می گردند:

متابولیزه کننده ضعیف (Poor metabolizer, PM)، متابولیزه کننده متوسط (Intermediate metabolizer, IM)، متابولیزه کننده شدید (Extensive metabolizer, EM) و متابولیزه کننده خیلی شدید (Ultra rapid metabolizer).<sup>۲۸</sup> افرادی که حاوی ژنوتیپ‌های (IM/IM, IM/PM, PM/PM) هستند فاقد دوزاژ کافی آنزیم جهت متابولیز دارو هستند. تاکنون بیش از ۱۰۰ واریانت آلی این آنزیم شناسایی شده است.

نوع طبیعی ژن (Wild-type) ژنوتیپ CYP2D6\*1 می باشد که آنزیم متابولیزه کننده شدید (EM) را کد می کند. ژنوتیپ‌های \*3, \*4, \*5 and \*6 CYP2D6 پروتیین‌های غیرعملکردی سنتز می کنند و جزو متابولیزه کننده‌های کند (PM) محسوب می شوند، در واقع در حدود ۹۷-۹۳٪ متابولیزه کننده‌های کند شامل این ژنوتیپ‌ها هستند که از میان آنها ۷۰٪ CYP2D6\*4 عامل ۷۰٪ متابولیزه کننده‌های کند جمعیت سفیدپوست می باشد.

همچنین به طور عمده ژنوتیپ‌های \*9, \*10, \*17 and \*41 CYP2D6 آنزیم‌هایی با فعالیت کاهش یافته بیان می کنند و افراد دارای این ژنوتیپ‌ها متابولیزه کننده متوسط (IMs) به شمار می آیند.<sup>۲۹</sup> در نتیجه تعیین ژنوتیپ CYP2D6 پیش از شروع درمان با تاموکسیفن می تواند پاسخ به درمان را پیش بینی کند و در صورتی که بیمار حاوی واریانت متابولیزه کننده کند یا متوسط باشد داروی رالوکسیفن (Raloxifene) می تواند جایگزین مناسبی باشد.<sup>۳۰</sup> با این وجود پژوهش‌های اخیر پیشنهاد می کنند که ژنوتیپ CYP2D6 نباید به تنهایی به عنوان راهنمای تجویز تاموکسیفن مورد استفاده قرار گیرد و فاکتورهای دیگر نیز بایستی مدنظر قرار گیرند و بایستی بیمارانی که به درمان با تاموکسیفن پاسخ مثبت می دهند از نظر دیگر آل‌ها نیز مورد ارزیابی قرار گیرند.<sup>۳۱</sup>

فولوسترانت (Fulvestrant) داروی دیگری است که با اتصال به ER از فعال شدن هر دو نوع AF جلوگیری می کند.<sup>۱۵</sup>

دومین هدف درمانی در سرطان پستان پروتیین HER2 می باشد. HER2 متعلق به خانواده‌ای متشکل از چهار تیروزین کیناز داخل غشایی می باشد که سبب رشد، تمایز و بقای سلول‌ها می شود.<sup>۱۵</sup> افزایش بیان ژن HER2 و تولید زیاد از حد پروتیین آن در ۱۵-۵٪ از تومورهای پستان اتفاق می افتد. در سال ۱۹۹۲ آنتی بادی مونوکلونال

پنج دسته تقسیم می‌شوند که هر کدام درمان‌های هدف‌دار خود را دارا می‌باشند. این گروه‌ها عبارتند از:

- ۱- Basal-like TNBC (BL-TNBC) -۲ Mesenchymal-like
- ۳- TNBC (ML-TNBC), Immune associated TNBC (I-TNBC)
- ۴- Luminal/apocrine TNBC (LA-TNBC), HER2-enriched
- ۵- TNBC (HER2e-TNBC). از نظر درمانی هر گروه به یک یا چند کلاس دارویی تقسیم می‌شود و در هر کلاس دارویی یک یا چند دارو قرار می‌گیرد.<sup>۳۳</sup>

نتیجه‌گیری: پزشکی فردی در درمان سرطان به‌معنای دادن یک داروی خاص و به‌جا به یک بیمار خاص در زمان خاص و درست و با دوز و برنامه خاص و درست می‌باشد. بنابراین این روش، نظریه یک داروی خاص و یک واحد استاندارد برای همه بیماران را رد می‌کند. همان‌طور که گفته شد انتخاب درمان برای بیماران مبتلا به سرطان به‌طور معمول با استفاده از ویژگی‌های آناتومیک تومور می‌باشد اما تصمیم درمانی در پزشکی فردی بر اساس ویژگی‌های بیولوژیکی و مولکولی می‌باشد.

سرطان پستان بهترین نمونه برای کاربرد پزشکی فردی در درمان سرطان است. شناسایی بیومارکرها در پروسه درمان این سرطان بسیار اهمیت دارد. بیومارکرهای توموری تفاوت بیولوژیکی بین سرطان و وضعیت نرمال را مشخص می‌کنند. شناسایی دو گیرنده یعنی گیرنده استروژن و گیرنده فاکتور رشد اپیدرمال انسانی به‌عنوان اهداف درمانی نقش مهمی در پیشرفت کاربرد پزشکی فردی در درمان سرطان پستان داشته است.

همچنین مطالعات گسترده‌ای بر روی کاربرد این نوع از درمان بر روی بیماران TNBC صورت گرفته و داروهای متنوعی برای آن‌ها معرفی شده‌اند. بنابراین پزشکی فردی از همه جهات نقش مهمی را در درمان و جلوگیری از پیشرفت بیماران مبتلا به سرطان پستان در پزشکی رو به رشد ایفا می‌کند. اگرچه جهت نیل به درمان مطلوب و هرچه موثرتر این سرطان، نیاز به شناخت و رمزگشایی مسیرهای مولکولی اختصاصی درگیر در آن می‌باشد. انتظار می‌رود در آینده نزدیک با ارتقای دانش پاتولوژی مولکولی و شناخت مسیرهای متفاوت و متنوع دخیل در رخداد سرطان پستان، پانل‌های تخصصی و منحصر به فرد جهت تشخیص به‌موقع و درمان انحصاری هر نوع تومور به‌طور روزافزونی مورد استفاده قرار گیرد.

نسبت به تراستوزوماب به‌وجود می‌آید و بیماری پس از درمان عود می‌کند. بنابراین نیاز به داروهای جایگزین وجود دارد. لاپاتینیب (Lapatinib) یک مولکول کوچک فعال است که سبب مهار تیروزین کیناز HER2 و گیرنده فاکتور رشد اپیدرمال می‌شود (EGFR) می‌شود. پژوهش‌هایی نشان داده‌اند که این دارو در ترکیب با کاپسیتابین (Capecitabine) سبب کاهش پیشرفت بیماری تا ۵۱٪ شده است. همچنین در مطالعاتی نشان داده شده که این مولکول می‌تواند سبب افزایش فعالیت تراستوزوماب شود که این اثر می‌تواند بر روی سلول‌های مقاوم به تراستوزوماب نیز اعمال شود.<sup>۲۹،۳۸</sup>

پرتوزوماب (Pertuzumab) نیز از طریق مهار دایمریزه شدن HER2 با سایر انواع، عمل مهارتی خود را ایفا می‌کند که تنها در صورتی به‌عنوان دارو مورد تایید است که در ترکیب با تراستوزوماب و کموتراپی با تاکسان باشد.<sup>۱۵</sup>

تغییرات اپی‌ژنتیکی به‌وجود آورنده سرطان شایع‌تر از تغییرات ژنوم می‌باشند. مطالعات زیادی بر روی کاربرد پزشکی فردی در تغییرات اپی‌ژنتیکی صورت نگرفته است اما به‌نظر می‌رسد این نوع از درمان می‌تواند در سرطان‌هایی که تغییرات اپی‌ژنتیکی آن‌ها مشخص شده موثر باشد. تشخیص بیومارکرهای پیش‌بینی‌کننده پاسخ به کموتراپی بخشی از پزشکی فردی به‌حساب می‌آید. متیلاسیون BRCA1 یکی از این موارد است که با افزایش پاسخ به سیس‌پلاتین (Cisplatin) در سرطان پستان Triple-negative (گیرنده HER2، استروژن و پروژسترون) همراه است. هدف اصلی درمان اپی‌ژنتیک هدف قرار دادن پروتئین‌های ویژه فردی است که اپی‌ژنوم سرطان را تنظیم می‌کنند.<sup>۳۰</sup>

۲۰ تا ۲۵٪ از زنان مبتلا به سرطان پستان دارای فنوتیپ Triple-negative (سه‌گانه منفی) (TNBC) هستند یعنی فاقد ریسپتورهای استروژن (ER)، پروژسترون (PR) و HER2 می‌باشند. این نوع از سرطان دارای الگوی تهاجمی بدتر، انتخاب درمانی محدودتر و پروگنوز بدتر می‌باشد، بنابراین شناسایی و تشخیص بیومارکرها از اهمیت بالایی برخوردار است.

درمان هدف‌دار در این بیماران شامل استراتژی‌هایی برای مهار آنژیوژنز، گیرنده فاکتور رشد اپیدرمال و دیگر کینازها می‌باشد، اگرچه این نوع از درمان در این بیماران به‌دلیل نداشتن اهداف درمانی مناسب برای این داروها تاثیر کمی دارد.<sup>۳۳،۳۱</sup> بیماران مبتلا به TNBC بر اساس ویژگی‌های بروز ژن، عملکردهای بیولوژیکی و یافته‌های کلینیکی به

## References

- Wayteck L, Breckpot K, Demcester J, De Smedt SC, Raemdonck K. A personalized view on cancer immunotherapy. *Cancer Lett* 2014;352(1):113-25.
- Burke W, Trinidad SB, Press NA. Essential elements of personalized medicine. *Urol Oncol* 2014;32(2):193-7.
- Rosenblum D, Peer D. Omics-based nanomedicine: the future of personalized oncology. *Cancer Lett* 2014;352(1):126-36.
- Olopade OL, Grushko TA, Nanda R, Huo D. Advances in breast cancer: pathways to personalized medicine. *Clin Cancer Res* 2008;14(24):7988-99.
- Verma M. Personalized medicine and cancer. *J Pers Med* 2012;2(1):1-14.
- Meyer JM, Ginsburg GS. The path to personalized medicine. *Curr Opin Chem Biol* 2002;6(4):434-8.
- Hayes DF, Schott AF. Personalized medicine: genomics trials in oncology. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2015;126:133-43.
- Mancinelli L, Cronin M, Sadée W. Pharmacogenomics: the promise of personalized medicine. *AAPS Pharm Sci* 2000;2(1):E4.
- Ginsburg GS, Willard HF. Genomic and personalized medicine: foundations and applications. *Transl Res* 2009;154(6):277-87.
- Cho S-H, Jeon J, Kim SI. Personalized medicine in breast cancer: a systematic review. *J Breast Cancer* 2012;15(3):265-72.
- Molidor R, Stum A, Maurer M, Trajanoski Z. New trends in bioinformatics: from genome sequence to personalized medicine. *Exp Gerontol* 2003;38(10):1031-6.
- Kalia M. Biomarkers for personalized oncology: recent advances and future challenges. *Metabolism* 2015;64(3 Suppl 1):S16-21.
- Carrigan P, Krahn T. Impact of biomarkers on personalized medicine. *Handb Exp Pharmacol* 2016;232:285-311.
- Tan IB., Tan P, and. Tean T.B, Personalized Medicine in Cancer.
- Russell CA. Personalized medicine for breast cancer: it is a new day! *Am J Surg* 2014;207(3):321-5.
- Murria R, Palanca S, de Juan I, Alenda C, Egoavil C, Seguí FJ, et al. Immunohistochemical, genetic and epigenetic profiles of hereditary and triple negative breast cancers. Relevance in personalized medicine. *Am J Cancer Res* 2015;5(7):2330-43.
- Luo L, Dong LY, Yan QG, Cao SJ, Wen XT, Huang Y, et al. Research progress in applying proteomics technology to explore early diagnosis biomarkers of breast cancer, lung cancer and ovarian cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(20):8529-38.
- Rosa M. Advances in the molecular analysis of breast cancer: pathway toward personalized medicine. *Cancer Control* 2015;22(2):211-9.
- Jung JA, Lim HS. Association between CYP2D6 genotypes and the clinical outcomes of adjuvant tamoxifen for breast cancer: a meta-analysis. *Pharmacogenomics* 2014;15(1):49-60.
- Karle J, Bolbrinker J, Vogl S, Kreutz R, Denkert C, Eucker J, et al. Influence of CYP2D6-genotype on tamoxifen efficacy in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139(2):553-60.
- Berry D. CYP2D6 genotyping and the use of tamoxifen in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(17):1267-9.
- Dowsett M, Forbes JF, Bradley R, Ingle J, Aihara T, Bliss J, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015;386(10001):1341-52.
- Brauch H, Schwab M. Prediction of tamoxifen outcome by genetic variation of CYP2D6 in post-menopausal women with early breast cancer. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77(4):695-703.
- Johnson JA, Hamadeh IS, Langaec TY. Loss of heterozygosity at the CYP2D6 locus in breast cancer: implications for tamoxifen pharmacogenetic studies. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(2).
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659-72.
- Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist* 2009;14(4):320-68.
- Dokmanovic M, Wu WJ. Monitoring trastuzumab resistance and cardiotoxicity: a tale of personalized medicine. *Adv Clin Chem* 2015;70:95-130.
- Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(26):2733-43.
- Konecny GE, Pegram MD, Venkatesan N, Finn R, Yang G, Rahmeh M, et al. Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER-2-overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells. *Cancer Res* 2006;66(3):1630-9.
- Yan W, Herman JG, Guo M. Epigenome-based personalized medicine in human cancer. *Epigenomics* 2016;8(1):119-33.
- Anders CK, Carey LA. Biology, metastatic patterns, and treatment of patients with triple-negative breast cancer. *Clin Breast Ca* 2009;9(Suppl 2):S73-S81.
- Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(8):1275-81.
- Le Du F, Eckhardt BL, Lim B, Litton JK, Moulder S, Meric-Bernstam F, et al. Is the future of personalized therapy in triple-negative breast cancer based on molecular subtype? *Oncotarget* 2015;6(15):12890-908.

## Horizons of personalized medicine in breast cancer treatment: *review article*

Ali Hosseini Bereshneh Ph.D.<sup>1,2</sup>  
Danesh Soltani M.D., M.P.H.<sup>2</sup>  
Negar Veisi M.D.<sup>3</sup>  
Mohammad Khademi M.D.<sup>2</sup>  
Mohammad Hossein Modarressi  
M.D., Ph.D.<sup>4\*</sup>

1- Department of Medical Genetics,  
School of Medical Sciences, Tarbiat  
Modares University, Tehran, Iran.

2- Students' Scientific Research  
Center (SSRC), Tehran University  
of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Imam Reza Hospital, Kerman-  
shah University of Medical Scienc-  
es, Kermanshah, Iran.

4- Department of Medical Genetics,  
School of Medicine, Tehran Univer-  
sity of Medical Sciences, Tehran,  
Iran.

\* Corresponding author: Department of  
Medical Genetics, School of Medicine,  
Tehran University of Medical Sciences,  
Poorsina St., Tehran, Iran.  
Tel: +98 21 88983005  
E-mail: modaresi@razi.tums.ac.ir

### Abstract

Received: 17 Jul. 2016 Revised: 08 Dec. 2016 Accepted: 19 Dec. 2016 Available online: 20 Dec. 2016

Breast cancer that is caused by the accumulation of genetic and epigenetic alterations, is one of the main causes of death resulted from cancer. Various therapeutic approaches have been introduced for this cancer and the traditional diagnosis and treatment is based on the prognosis estimation using cancer anatomic features (TNM system) and clinical results, but studies show different responses of these treatments and recurrence after those in some patients. This diversity is resulted by the differences in biological and molecular characteristics. So genomic and molecular studies became more important and the role of targeted treatment based on an individual's genome was highlighted. Today, the progression in personalized medicine using specific individual genome profile has been possible. The ultimate goal of such studies, in the setting of the personalized medicine, is providing markers which can be used to risk assessment of progressing disease. This new science cause great development in the treatment of breast cancer by recognition of specific markers and application of targeted therapy. Trastuzumab and tamoxifen are the most common monoclonal antibodies applied in these patients depends on their biological and molecular profile. The good response to tamoxifen is seen only in patients with estrogen receptor (ER+) which inhibits the binding of estrogen to its receptor. Defect in the metabolizer enzyme of tamoxifen (CYP2D6), which convert it to the active forms, results in the increased risk of recurrence after treatment. Fulvestrant is another monoclonal antibody which its effect is similar to tamoxifen. Trastuzumab suppresses the cell growth by binding inhibition of epidermal growth factor to HER2 receptors. In the metastatic form of disease, the patients may show resistance to trastuzumab, so lapatinib is suitable alternative in these cases. Pertuzumab combination with trastuzumab and chemotherapy with taxane blocks the dimerization of HER2 with another form of HER receptors. The application of personalized medicine in triple negative phenotype is limited due to the lack of appropriate targets and biomarkers, it makes necessary to do further studies. The aim of this review was to describing the different aspects of personalized medicine and introducing the most important biomarkers and targets in the treatment of breast cancer.

**Keywords:** breast cancer, personalized medicine, targeted treatment.