

ναι η μέθοδος των μικροσυστοιχιών DNA, προωθήθηκε η ταξινόμηση των καρκίνων του μαστού σε ομάδες με διαφορετική μοριακή ταυτότητα συνδυάζοντας την έκφραση διαφόρων υποδοχέων με άλλες παραμέτρους, όπως είναι η βαθμολογία του όγκου (grade). Οι διαφορετικές μοριακές ταυτότητες σχετίζονται με διαφορετική πρόγνωση και διαφορετική ανταπόκριση στις διαθέσιμες συμπληρωματικές θεραπείες για τον καρκίνο του μαστού αποτελώντας κατ' αυτόν τον τρόπο μία σημαντική εξέλιξη προς την κατεύθυνση της εξατομίκευσης της θεραπείας. Οι ομάδες που έχουν προταθεί βάσει των μοριακών χαρακτηριστικών του όγκου είναι οι εξής<sup>14, 15, 16, 17, 18, 19</sup>:

1. Basal – like: Αυτός ο μοριακός υπότυπος αντιστοιχεί στο 10-20% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού. Πρόκειται για όγκους αρνητικούς σε ER, PR και HER2-neu. Έτσι, στην κλινική πράξη συχνά ταυτίζονται με την ομάδα των τριπλά αρνητικών όγκων. Ωστόσο δεν πρόκειται για πλήρη ταύτιση, καθώς έχει περιγραφεί διαφοροποίηση μεταξύ των ανοσοϊστοχημικά ανιχνευόμενων τριπλά αρνητικών όγκων και των μοριακά ανιχνευόμενων Basal-like όγκων που αγγίζει μέχρι και το 30%<sup>20</sup>. Ο καρκίνος του μαστού που ταξινομείται στον basal-like υπότυπο έχει γενικά κακή πρόγνωση, εμφανίζεται σε μικρή ηλικία και χαρακτηρίζεται από χαμηλή διαφοροποίηση. Επίσης, παρουσιάζουν σε υψηλότερο ποσοστό προσβολή λεμφαδένων καθώς και πιθανότητα υποτροπής.
2. Luminal A: Είναι όγκοι θετικοί σε ER και PR και αρνητικοί σε HER2-neu, ενώ συνήθως εμφανίζουν χαμηλό grade (δηλαδή υψηλή διαφοροποίηση). Αυτός ο υπότυπος είναι ο συχνότερος, αντιστοιχεί στο 50-60% των καρκίνων του μαστού και γενικώς έχει καλή πρόγνωση. Λόγω της θετικότητας όσον αφορά τους ορμονικούς υποδοχείς, η επικουρική θεραπεία αυτού του υπότυπου στηρίζεται κυρίως στην χρήση ταμοξιφαίνης ή νεώτερων SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators – Εκλεκτικοί Τροποποιητές των Υποδοχέων Οιστρογόνων) αλλά και στη χρήση αναστολέων αρωματάσης.
3. Luminal B: Αυτός ο υπότυπος, που εμφανίζεται στο 10-20% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού, χαρακτηρίζει όγκους κυρίως θετικούς σε ER και αρνητικούς σε HER2, που παρουσιάζουν όμως υψηλότερη έκφραση δεικτών κυτταρικού πολλαπλασιασμού (ki-67) σε σχέση με τον Luminal A υπότυπο ή όγκους θετικούς σε ER και HER. Ωστόσο υπάρχει και ένα ποσοστό, περίπου 6%, όγκων που ταξινομούνται μοριακά στον υπότυπο Luminal B αλλά είναι αρνητικοί τόσο για ER όσο και για HER. Έτσι, αυτός ο υπότυπος έχει γενικώς χειρότερη πρόγνωση από τον Luminal A και ανταποκρίνεται στην

ορμονική (αντιοιστρογονική) θεραπεία σε μικρότερο βαθμό.

4. ERBB2/HER2+: Πρόκειται για όγκους που εκφράζουν τον υποδοχέα HER2-neu, είναι γενικώς χαμηλής διαφοροποίησης, κακής πρόγνωσης αλλά η ανάπτυξη και εξέλιξη των μονοκλωνικών αντισωμάτων που δεσμεύουν τον υποδοχέα HER2-neu, κατά τα τελευταία χρόνια έχει οδηγήσει στη βελτίωση της αντιμετώπισής τους.
5. Normal breast-like. Αυτός ο υπότυπος εμφανίζεται σε 5-10% των καρκίνων του μαστού, ενώ η ύπαρξή του αμφισβητείται από πολλούς ερευνητές. Γενικά είναι τριπλά αρνητικοί όγκοι που έχουν υψηλή διαφοροποίηση και ενδιάμεση πρόγνωση.
6. Claudin-low: Πρόκειται για όγκους που χαρακτηρίζονται από την χαμηλή έκφραση πρωτεϊνών των διακυτταρικών συνδέσεων όπως η E-cadherin. Γενικώς είναι τριπλά αρνητικοί όγκοι, ωστόσο υπάρχει περίπου σε 20% μη ταύτιση των όγκων που ταξινομούνται ανοσοϊστοχημικά ως τριπλά αρνητικοί με τους όγκους που ταξινομούνται μοριακά ως Claudin-low. Σε αυτόν τον υπότυπο ταξινομείται το 12-14% των καρκίνων του μαστού. Χαρακτηρίζονται από χαμηλή διαφοροποίηση και γενικά κακή πρόγνωση.

Τέλος, υπάρχουν και άλλες προσεγγίσεις σχετικά με τον μοριακό διαχωρισμό των καρκίνων του μαστού που λαμβάνουν υπόψη την έκφραση ανδρογονικών υποδοχέων και την πιθανή ανταπόκριση, συνεπώς, σε αντιανδρογονική θεραπεία, σε τριπλά αρνητικούς όγκους με αποτέλεσμα την θέσπιση περαιτέρω υποκατηγοριών.

### **Βιβλιογραφία**

1. Edge SB BD, Compton CC et al. (2010) *AJCC Cancer Staging Manual*. Springer, New York.
2. Edge SB and Compton CC. (2010) *The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM*. *Ann Surg Oncol*; 17 1471-4.
3. Tavassoli F DP. (2003) *WHO-Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs*. IARC Press, Lyon
4. Seetharam S and Fentiman IS. (2009) *Paget's disease of the nipple*. *Womens Health (Lond Engl)*; 5 397-402.
5. Khan SA and Badve S. (2001) *Phyllodes tumors of the breast*. *Curr Treat Options Oncol*; 2 139-47.
6. Meyer JS, Alvarez C, Milikowski C, Olson N, Russo I, Russo J, Glass A, Zehnbauer BA, Lister K, Parwaresch R, et al. (2005) *Breast carcinoma malignancy grading by Bloom-Richardson system vs proliferation index: reproducibility of grade and*

- advantages of proliferation index. Mod Pathol; 18 1067-78.*
7. Elston CW and Ellis IO. (2002) *Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up.* C. W. Elston & I. O. Ellis. *Histopathology* 1991; 19; 403-410. *Histopathology*; 41 151-2, discussion 52-3
  8. Simpson JF, Gray R, Dressler LG, Cobau CD, Falkson CI, Gilchrist KW, Pandya KJ, Page DL, and Robert NJ. (2000) *Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189.* *J Clin Oncol*; 18 2059-69.
  9. Singletary SE and Connolly JL. (2006) *Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual.* *CA: a cancer journal for clinicians*; 56 37-47; quiz 50-1.
  10. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, Borgen PI, Clark G, Edge SB, Hayes DF, et al. (2002) *Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer.* *J Clin Oncol*; 20 3628-36.
  11. Singletary SE, Greene FL, and Breast Task F. (2003) *Revision of breast cancer staging: the 6th edition of the TNM Classification.* *Semin Surg Oncol*; 21 53-9.
  12. Murthy V and Chamberlain RS. (2011) *Recommendation to revise the AJCC/UICC breast cancer staging system for inclusion of proven prognostic factors: ER/PR receptor status and HER2 neu.* *Clin Breast Cancer*; 11 346-7.
  13. Murthy V and Chamberlain RS. (2011) *Further expansion of the AJCC/UICC breast cancer staging system to encompass unique problems in the developing world.* *Ann Surg Oncol*; 18 Suppl 3 S278-80.
  14. Prat A and Perou CM. (2011) *Deconstructing the molecular portraits of breast cancer.* *Mol Oncol*; 5 5-23
  15. Malhotra GK, Zhao X, Band H, and Band V. (2010) *Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers.* *Cancer Biol Ther*; 10 955-60.
  16. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, and Pietersen JA. (2011) *Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies.* *J Clin Invest*; 121 2750-67.
  17. Eroles P, Bosch A, Perez-Fidalgo JA, and Lluch A. (2012) *Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways.* *Cancer Treat Rev*; 38 698-707.
  18. Farmer P, Bonnefoi H, Becette V, Tubiana-Hulin M, Fumoleau P, Larsimont D, Macgrogan G, Bergh J, Cameron D, Goldstein D, et al. (2005) *Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis.* *Oncogene*; 24 4660-71.
  19. Fioretti FM, Sita-Lumsden A, Bevan CL, and Brooke G. (2014) *Revising the role of*

- the androgen receptor in breast cancer. J Mol Endocrinol.*
20. Kreike B, van Kouwenhove M, Horlings H, Weigelt B, Peterse H, Bartelink H, and van de Vijver MJ. (2007) Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res; 9 R65.*



# Ρεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και καρκίνος του μαστού

22

Αλέξανδρος Σωτηριάδης

## Ο μαστός στην εμμηνόπαυση

Οι πόροι και κυψελίδες των νέων γυναικών κάτω από την επίδραση διαφόρων ορμονών, περιλαμβανομένων των οιστρογόνων και της προγεστερόνης, είναι σχετικά ενεργείς και καταλαμβάνουν σημαντικό μέρος του συνολικού όγκου του μαστού. Με την εμμηνόπαυση και την απόσυρση αυτών των ορμονών, οι αδένες και οι πόροι υφίστανται ατροφικές μεταβολές με συνέπεια τα λιποκύτταρα να αποτελούν πλέον την πλειοψηφία των κυττάρων στον μαστό. Για τον λόγο αυτό, ο μετεμμηνοπαυσιακός μαστός εμφανίζεται σχετικά διαφανής απεικονιστικά, εφόσον η γυναίκα δεν λαμβάνει θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης<sup>1</sup>.

## Επίδραση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης

Γενικά θεωρείται ότι κάθε κύτταρο του μαστού έχει συγκεκριμένης διάρκειας περίοδο δραστηριότητας, μετά από την οποία υφίσταται είτε απόπτωση είτε περαιτέρω μίτωση, και αυτός ο μιτωτικός/αποπτωτικός ρυθμός μετέχει, μεταξύ των άλλων, και στη διαμόρφωση της πιθανότητας για καρκίνο του μαστού. Είναι γνωστό από καιρό ότι τα οιστρογόνα αυξάνουν τον ρυθμό των μιτώσεων στον ιστό τόσο των πόρων όσο και των κυψελίδων. Ο ρόλος των προγεσταγόνων είναι περισσότερο αμφιλεγόμενος, ωστόσο υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι η μιτωτική δραστηριότητα αυξάνει στην εκκριτική φάση του κύκλου, και θεωρείται ότι τελικά αυξάνουν και αυτά τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού<sup>1</sup>.

Στα τελευταία χρόνια τονίζεται η σημασία της μαστογραφικής πυκνότητας, η οποία καθορίζεται από τη σχετική ποσότητα επιθηλιακού ιστού, συνδετικού ιστού και λίπους στον μαστό, ως σημαντικού και ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου για καρκίνο του μαστού. Βρέθηκε ότι, μετά από ένα έτος θεραπείας η μαστογραφική πυκνότητα αυξάνει κατά 8% σε γυ-

ναίκες που λαμβάνουν μόνο οιστρογόνα και κατά 25% σε γυναίκες που λαμβάνουν συνδυασμένη ΘΟΥ. Η αντίστοιχη αύξηση για περισσότερα από 5 έτη θεραπείας είναι 22% και 39%<sup>2</sup>.

Μελέτη στην οποία εξετάστηκαν δείγματα από το μαστό υγιών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών πριν και 6 μήνες από την έναρξη ΘΟΥ έδειξε ότι η παρατεταμένη χορήγηση συνδυασμένης ΘΟΥ, και σε μικρότερο βαθμό οιστραδιόλης, αλλά όχι τιμπολόνης, σχετίζεται με μεταβολές στην έκφραση γονιδίων που δυνητικά ενέχονται στον καρκίνο του μαστού<sup>3</sup>.

### **Συνδυασμένη ορμονική θεραπεία και καρκίνος του μαστού**

Η συζήτηση για την πιθανή σχέση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης με τον καρκίνο του μαστού άνοιξε το 1997, όταν η ομάδα για τους Ορμονικούς Παράγοντες στον Καρκίνο του Μαστού (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer) συνέλεξε επιδημιολογικά στοιχεία από 52.000 γυναίκες με καρκίνο του μαστού και 108.000 χωρίς καρκίνο, οι οποίες περιλαμβάνονταν σε 51 μελέτες από 21 χώρες. Βρέθηκε ότι ο κίνδυνος για καρκίνο του μαστού αύξανε με τη λήψη ΘΟΥ, ανάλογα με τη διάρκεια της λήψης, ελαττώνονταν με τη διακοπή, και πρακτικά η επίδραση της ΘΟΥ μηδενίζονταν 5 χρόνια μετά τη διακοπή<sup>4</sup>. Ωστόσο, πολύ μεγαλύτερη αίσθηση προκλήθηκε το 2002, όταν η μελέτη Women's Health Initiative (WHI), μία κλινική μελέτη περισσότερων από 16.600 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών στις ΗΠΑ, ανέδειξε αυξημένο κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα μυοκαρδίου και καρκίνο του μαστού σε γυναίκες που έπαιρναν θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνο και προγεσταγόνο (αύξηση x1.26) σε σχέση με εκείνες που πήραν εικονικό φάρμακο<sup>5</sup>. Ένα χρόνο αργότερα η ανησυχία αυξήθηκε ακόμη περισσότερο με τη δημοσίευση της Million Women Study από το Ηνωμένο Βασίλειο, η οποία παρακολουθώντας 1.084.000 γυναίκες 50-64 ετών για 5 χρόνια βρήκε ότι η λήψη ΘΟΥ αύξανε την πιθανότητα καρκίνου μαστού κατά 66% (σχετικός κίνδυνος 1.66) και την πιθανότητα θανάτου από καρκίνο του μαστού κατά 22% (σχετικός κίνδυνος 1.22). Η αύξηση του κινδύνου αφορούσε τόσο στην ΘΟΥ μόνο με οιστρογόνο (σχετικός κίνδυνος 1.30) όσο και στην τιμπολόνη (σχετικός κίνδυνος 1.45), κυρίως όμως στη συνδυασμένη ΘΟΥ (οιστρονόνο + προγεσταγόνο, σχετικός κίνδυνος 2.00)<sup>6</sup>. Παρόμοια με τη μελέτη του Collaborative Group, η αύξηση του κινδύνου βρέθηκε ότι αφορούσε μόνο σε τρέχουσες χρήστριες ΘΟΥ και εξαφανιζόταν σταδιακά μετά τη διακοπή της<sup>7</sup>.

Ως αντίδραση σε αυτές τις δημοσιεύσεις ελαττώθηκε σημαντικά η χρήση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, και λίγα χρόνια αργότερα

παρατηρήθηκε μείωση στην επίπτωση του καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σε μία μελέτη από τον Καναδά η ελάττωση της συνταγογράφησης ΘΟΥ από 13% των γυναικών κατά το έτος 2002 σε 5% στις αρχές του 2005 συνοδεύτηκε από ελάττωση της επίπτωσης καρκίνου του μαστού κατά περίπου 10% (από 296/100.000 σε 268/100.000 γυναίκες ηλικίας 50-69 ετών) στο ίδιο χρονικό διάστημα<sup>8</sup>. Παρόμοια επίδραση αναφέρθηκε και στις ΗΠΑ<sup>9,10</sup>, και σε άλλες χώρες, και αφορούσε στον ορμονοευαίσθητο καρκίνο, ο οποίος είναι και ο συχνότερος τύπος σε γυναίκες που λαμβάνουν ΘΟΥ.

Η ελάττωση της επίπτωσης του καρκίνου του μαστού με τη διακοπή της ΘΟΥ θεωρήθηκε ως μία ακόμη στατιστική ένδειξη για τη σχέση μεταξύ ΘΟΥ και καρκίνου, ο αιτιοπαθογενικός μηχανισμός ωστόσο δεν είναι απόλυτα σαφής. Γνωρίζουμε ότι σε πειραματικούς ανθρώπινους καρκίνους μαστού, θετικούς για υποδοχείς τόσο οιστρογόνων όσο και προγεστερόνης (ER+ και PR+), υπάρχουν μικροί πληθυσμοί καρκινικών βλαστοκυττάρων ER(-) και PR(-). Είναι πιθανό ότι σε μερικές γυναίκες που είναι υποψήφιες για ΘΟΥ υπάρχει μία δεξαμενή μη ανιχνευσιμων προδιηθητικών κυττάρων, και το προγεστερονικό συστατικό της ΘΟΥεπανεργοποιεί καρκινικά βλαστοκύτταρα αρνητικά για υποδοχείς σε τέτοιους λανθάνοντες όγκους. Αφού επανακτούν υποδοχείς, τα καρκινικά κύτταρα επεκτείνονται με τη μιτογόνο δράση των οιστρογόνων<sup>11</sup>. Κατά μία εναλλακτική διατύπωση, η λήψη συνδυασμένης ΘΟΥ μπορεί να επιταχύνει τον πολλαπλασιασμό κυττάρων τα οποία έχουν ήδη υποστεί γενετική βλάβη<sup>12</sup>, αν και θεωρητικά τα οιστρογόνα μπορεί να επιταχύνουν και την απόπτωση γενετικά βεβλαμμένων κακοήθων κυττάρων<sup>13</sup>. Όταν σταματά η ΘΟΥ, η προκαρκινογόνος της επίδραση σταματά αμέσως, και μπορεί ακόμη και να αντιστρέφεται<sup>14</sup>.

Πρόσφατα μία ομάδα από το Πανεπιστήμιο του Cape Town εξέτασε τις μελέτες που είχαν αναφέρει στατιστική συσχέτιση μεταξύ ΘΟΥ και καρκίνου του μαστού, και εφάρμοσε σε αυτές στατιστικά και βιολογικά κριτήρια, προκειμένου να στηρίξει την ύπαρξη και βιολογικής σχέσης. Μέσα από μία σειρά 5 δημοσιεύσεων οι συγγραφείς κατέληξαν ότι «με βάση τις καταγεγραμμένες τάσεις στην επίπτωση καρκίνου του μαστού μετά από την ελάττωση της χρήσης ΘΟΥ, τα οικολογικά στοιχεία είναι πολύ περιορισμένα προκειμένου είτε να υποστηρίξουν είτε να απορρίψουν την πιθανότητα η ΘΟΥ να προκαλεί καρκίνο του μαστού»<sup>14</sup>.

## **SERMs και καρκίνος του μαστού**

Οι εκλεκτικοί τροποποιητές των υποδοχέων οιστρογόνων (selective

estrogen receptor modulators – SERMs) είναι μία ομάδα δομικά διαφορετικών μορίων που αλληλεπιδρούν με ενδοκυττάριους υποδοχείς οιστρογόνων στα όργανα-στόχους, δρώντας ως αγωνιστές ή ανταγωνιστές. Η ταμοξιφαίνη, η οποία αρχικά προοριζόταν για αντισυλληπτικό αλλά απέτυχε σε αυτό το ρόλο, πλέον χρησιμοποιείται στη θεραπεία όλων των σταδίων καρκίνου του μαστού, ως χημειοπροφύλαξη σε γυναίκες υψηλού κινδύνου για καρκίνο του μαστού, και επιπλέον έχει κάποια ευμενή επίδραση στην οστική πυκνότητα και στα επίπεδα των λιπιδίων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η ραλοξιφαίνη, η οποία αρχικά προοριζόταν για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού αλλά απέτυχε σε αυτό τον ρόλο, είναι ο μόνος διεθνώς εγκεκριμένος SERM για την πρόληψη και θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης και των καταγμάτων των σπονδύλων. Η οσπεμιφαίνη, λασοφοξιφαίνη, βαζεδοξιφαίνη και αρζοξιφαίνη, οι οποίες αποτελούν νέους SERMs με πιθανώς μεγαλύτερη δραστηριότητα και αποτελεσματικότητα από την προηγούμενη γενιά, δοκιμάζονται για την πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης<sup>15</sup>.

Σε ό,τι αφορά στην επίδραση των SERMs στον καρκίνο του μαστού, πολλαπλές προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες έδειξαν ελάττωση του κινδύνου διηθητικού ή μη διηθητικού οιστρογονοεξαρτώμενου καρκίνου. Από τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα αυτών των μελετών, συνολικά η ταμοξιφαίνη φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο για οιστρογονοεξαρτώμενο καρκίνο του μαστού κατά 48%, ενώ για τη ραλοξιφαίνη αναφέρονται ποσοστά 55-75%, ανάλογα και με τη διάρκεια της λήψης (συνιστώνται τα 5 έτη). Η ραλοξιφαίνη και η ταμοξιφαίνη ελαττώνουν τον κίνδυνο διηθητικού οιστρογονοεξαρτώμενου καρκίνου του μαστού σε παρόμοιο βαθμό, αλλά η ραλοξιφαίνη έχει μικρότερη τοξικότητα από την ταμοξιφαίνη, ειδικά στη μήτρα. Και οι δύο ουσίες σχετίζονται με αγγειοκινητικά συμπτώματα, μυϊκά άλγη, διαταραχή στον έλεγχο της κύστης και θρομβοεμβολικά επεισόδια, ενώ η ταμοξιφαίνη αυξάνει τον κίνδυνο για σχετίζεται με μικρότερη πιθανότητα για θρομβοεμβολική νόσο, καλοήθεις παθήσεις της μήτρας και καταρράκτη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες<sup>16</sup>.

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση (ταμοξιφαίνη, ραλοξιφαίνη, αρζοξιφαίνη και λασοξιφαίνη, συνολικά 306.000 ανθρωποέτη παρακολούθησης) βρέθηκε ότι η χορήγηση SERMs σχετίζεται με ελάττωση της επίπτωσης καρκίνου του μαστού κατά 38% μέσα στα πρώτα 10 έτη παρακολούθησης (για τον ER+ καρκίνο η μείωση είναι >50%), με το κόστος περίπου του διπλασιασμού της πιθανότητας θρομβοεμβολικών επεισοδίων (σχετικός κίνδυνος 1.73). Η μείωση του κινδύνου με τη λήψη SERMs αφορά

αποκλειστικά στον οιστρογονοεξαρτώμενο καρκίνο, χωρίς καμία επίδραση στους ER(-) όγκους<sup>17</sup>.

### **Η χρήση ΘΟΥ σε γυναίκες μετά από καρκίνο του μαστού.**

Η εντατική θεραπεία έχει βελτιώσει την επιβίωση στον καρκίνο του μαστού, με το κόστος όμως της αύξησης των παρενεργειών (π.χ. αγγειοκινητικά συμπτώματα, δυσμενής επίδραση στη σεξουαλική λειτουργία) από την πρόωρη επέλευση της εμμηνόπαυσης λόγω της χημειοθεραπείας και/ή της ορμονοθεραπείας. Με δεδομένη τη συσχέτιση της ΘΟΥ με τον ίδιο τον καρκίνο του μαστού, η καταπολέμηση αυτών των συμπτωμάτων βασίζεται πρωτίστως σε μη φαρμακευτικές προσεγγίσεις ή σε φαρμακευτικές αλλά μη ορμονικές θεραπείες. Έτσι, για τα αγγειοκινητικά συμπτώματα προτείνεται η χρήση βενλαφαξίνης, γαβαπεντίνης ή κλονιδίνης, ενώ για την κολπική ξηρότητα και τη δυσπαρέυνεια προτείνονται λιπαντικά του κόλπου, κυρίως όμως τοπική οιστριόλη, η οποία φαίνεται ασφαλής αν χρησιμοποιηθεί για λιγότερες από 6 εβδομάδες<sup>18</sup>.

Τα δεδομένα από τη χορήγηση ΘΟΥ σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία για καρκίνο του μαστού δεν είναι εξίσου σαφή με τα ευρήματα σε ασυμπτωματικές εμμηνόπαυσιακές γυναίκες. Υπάρχουν στοιχεία που δεν αναδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής<sup>19,20</sup>, και πρόσφατα δημοσιεύτηκε τυχαίοποιημένη μελέτη από τη Σουηδία (N=378) η οποία δεν ανέδειξε αύξηση του κινδύνου<sup>21</sup>, σε αντίθεση με άλλη, επίσης σουηδική μελέτη η οποία είχε δείξει αυξημένο κίνδυνο<sup>22</sup>, πιθανώς λόγω της μεγαλύτερης περιεκτικότητας της ΘΟΥ σε προγεσταγόνο. Η τιμολόνη φαίνεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής σε γυναίκες με φυσιολογική οστική πυκνότητα, και για αυτό η χορήγησή της αντενδείκνυται<sup>23</sup>.

Συνολικά, σήμερα υπάρχει επιφυλακτικότητα για τη χρήση ΘΟΥ σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία για καρκίνο του μαστού, με πιθανές εξαιρέσεις όπως (α) BRCA(+) γυναίκες μετά από ER(-) καρκίνο μαστού που αναπτύσσουν έντονα κλιμακτηριακά συμπτώματα λόγω ωθηκεκτομής, εφόσον όμως πρώτα έχουν ενημερωθεί πλήρως, και κατά προτίμηση, αφού έχει προηγηθεί μαστεκτομή<sup>18</sup>, ή (β) γυναίκες με έντονα συμπτώματα μετά από ER(+) καρκίνο, εφόσον λαμβάνουν ταμοξιφένη<sup>24</sup>.

### **Βιβλιογραφία**

1. Wren BG. *The breast and the menopause. Baillieres clinical obstetrics and*

- gynaecology*. 1996;10(3):433-47.
2. Carmona-Sanchez E, Cuadros Lopez JL, Cuadros Celorrio AM, Perez-Roncero G, Gonzalez Ramirez AR, Fernandez Alonso AM. Assessment of mammographic density in postmenopausal women during long term hormone replacement therapy. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2013;29(12):1067-70.
  3. Sieuwerts AM, De Napoli G, van Galen A, Kloosterboer HJ, de Weerd V, Zhang H, et al. Hormone replacement therapy dependent changes in breast cancer-related gene expression in breast tissue of healthy postmenopausal women. *Molecular oncology*. 2011;5(6):504-16.
  4. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*. 1997;350(9084):1047-59.
  5. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002;288(3):321-33.
  6. Beral V, Million Women Study C. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(9382):419-27.
  7. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, Stefanick ML, Manson JE, Gass M, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *The New England journal of medicine*. 2009;360(6):573-87.
  8. De P, Neutel CI, Olivotto I, Morrison H. Breast cancer incidence and hormone replacement therapy in Canada. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(19):1489-95.
  9. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *The New England journal of medicine*. 2007;356(16):1670-4.
  10. Jemal A, Ward E, Thun MJ. Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among U.S. women. *Breast cancer research : BCR*. 2007;9(3):R28.
  11. Horwitz KB, Sartorius CA. Progestins in hormone replacement therapies reactivate cancer stem cells in women with preexisting breast cancers: a hypothesis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(9):3295-8.
  12. Seeger H, Wallwiener D, Kraemer E, Mueck AO. Comparison of possible carcinogenic estradiol metabolites: effects on proliferation, apoptosis and metastasis of human breast cancer cells. *Maturitas*. 2006;54(1):72-7.
  13. Mueck AO, Seeger H. 2-Methoxyestradiol--biology and mechanism of action.

- Steroids*. 2010;75(10):625-31.
14. Shapiro S, Farmer RD, Stevenson JC, Burger HG, Mueck AO, Gompel A. Does hormone replacement therapy (HRT) cause breast cancer? An application of causal principles to three studies. *The journal of family planning and reproductive health care / Faculty of Family Planning & Reproductive Health Care, Royal College of Obstetricians & Gynaecologists*. 2013;39(2):80-8.
  15. Maximov PY, Lee TM, Jordan VC. The discovery and development of selective estrogen receptor modulators (SERMs) for clinical practice. *Current clinical pharmacology*. 2013;8(2):135-55.
  16. Vogel VG. Update on raloxifene: role in reducing the risk of invasive breast cancer in postmenopausal women. *Breast cancer*. 2011;3:127-37.
  17. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2013;381(9880):1827-34.
  18. Lammerink EA, de Bock GH, Schroder CP, Mourits MJ. The management of menopausal symptoms in breast cancer survivors: case-based approach. *Maturitas*. 2012;73(3):265-8.
  19. Dew J, Eden J, Beller E, Magarey C, Schwartz P, Crea P, et al. A cohort study of hormone replacement therapy given to women previously treated for breast cancer. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 1998;1(2):137-42.
  20. Marsden J, Baum M, Sacks NP. Hormone replacement therapy in women with previous breast cancer. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 1998;9(1):32-8.
  21. Fahlen M, Fornander T, Johansson H, Johansson U, Rutqvist LE, Wilking N, et al. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. *European journal of cancer*. 2013;49(1):52-9.
  22. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(7):475-82.
  23. Bundred NJ, Kenemans P, Yip CH, Beckmann MW, Foidart JM, Sismondi P, et al. Tibolone increases bone mineral density but also relapse in breast cancer survivors: LIBERATE trial bone substudy. *Breast cancer research : BCR*. 2012;14(1):R13.
  24. Kwan K, Ward C, Marsden J. Is there a role for hormone replacement therapy after breast cancer? *The journal of the British Menopause Society*. 2005;11(4):140-4.



# Νεότερα δεδομένα στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού

23

Κωνσταντίνος Δίνας, Σταμάτιος Κασμάς

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί τη συχνότερη κακοήθεια του γυναικείου φύλου. Αφορά το 8-12% του γυναικείου πληθυσμού και η επιβίωση του, που φτάνει και το 80% συνολικά, εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, κυριότεροι από τους οποίους είναι το στάδιο στο οποίο βρίσκεται η νόσος όταν διαγιγνώσκεται, το είδος του όγκου και το ορμονικό του προφίλ. Η ευαισθητοποίηση απέναντι στη νόσο, η καθιέρωση προγραμμάτων πληθυσμιακού ελέγχου με διενέργεια μαστογραφίας και η πρόοδος που έχει συντελεστεί στις απεικονιστικές, διαγνωστικές και θεραπευτικές μεθόδους έχει οδηγήσει στη συνολική βελτίωση της επιβίωσης αλλά και της ποιότητας ζωής σε ασθενείς σε προχωρημένα στάδια της νόσου<sup>1</sup>.

## ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού είναι κυρίως χειρουργική. Στόχος είναι η αφαίρεση ολόκληρου του όγκου σε υγιή όρια και η πρόληψη της τοπικής και συστηματικής επέκτασης της νόσου. Παλαιότερα, η αντιμετώπιση του καρκίνου περιλάμβανε την αφαίρεση ολόκληρου του μαστού μαζί με τον μείζονα θωρακικό μυ και αφαίρεση των σύστοιχων μασχαλιαίων λεμφαδένων (ριζική μαστεκτομία). Στη συνέχεια εφαρμόστηκαν λιγότερο ριζικές τεχνικές, όπως η τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή, όπου γίνεται αφαίρεση του μαστού έως την περιτονία του μείζονα θωρακικού μυός, καθώς επίσης και αφαίρεση των μασχαλιαίων λεμφαδένων. Η ολική μαστεκτομή, όπου αφαιρείται μόνον ο μαστός χωρίς όμως να γίνει λεμφαδενικός καθαρισμός της μασχάλης, δεν έχει ουσιαστική εφαρμογή στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού εκτός από ειδικές περιπτώσεις. Η προσπάθεια διατήρησης του δέρματος (με ή

χωρίς τη θηλή και τη θηλαία άλω) έχει ειδικά πεδία εφαρμογής κυρίως στις περιπτώσεις που επιλέγεται να γίνει άμεση αποκατάσταση του μαστού.

Σήμερα, σε όγκους στα αρχικά στάδια συστήνεται διενέργεια χειρουργείου με παραμονή του μεγαλύτερου μέρους του μαστού (breast conserving surgery, BCS). Έτσι, στην ογκεκτομή (lumpectomy) αφαιρείται μόνο ο όγκος σε υγιή όρια. Η απόσταση από τον όγκο που θεωρείται ασφαλής ως χειρουργικό όριο αποτελεί αντικείμενο διαφωνίας στη βιβλιογραφία με το 1 εκατοστό να θεωρείται ικανοποιητική απόσταση στις περισσότερες μελέτες. Στις συντηρητικές χειρουργικές τεχνικές ανήκει και η τεταρτηματεκτομή, όπου συναφαιρείται και το τεταρτηματημόριο του μαστού που φέρει τον όγκο. Αντενδείξεις για BCS θεωρούνται όγκοι μεγαλύτεροι από 5 εκ., μικρό μέγεθος μαστών, πολυεστιακή νόσος, αδυναμία επίτευξης καθαρών χειρουργικών ορίων, νοσήματα κολλαγόνου, ιστορικό ακτινοβολίας στην περιοχή, αδυναμία χορήγησης ακτινοβολίας μετεγχειρητικά και η κύηση. Οι επιπλοκές μετά από χειρουργείο μαστού είναι περισσότερες όσο ριζικότερη είναι η χειρουργική επέμβαση. Για το λόγο αυτό σε T1 και T2 όγκους, με δυνατότητα ακτινοθεραπείας και χορήγησης συμπληρωματικής θεραπείας συνιστάται η διενέργεια BCS.

Μια μέθοδος που κερδίζει έδαφος λόγω των εξαιρετικών αισθητικών αποτελεσμάτων της είναι η αφαίρεση του όγκου μέσω ειδικού εργαλείου αναρροφητικών βιοψιών (mammatome). Η συσκευή αυτή χρησιμοποιείται σήμερα ως επί το πλείστον για αφαίρεση καλοήθων βλαβών όπως είναι τα ινοαδενώματα και τα ενδοπορικά θηλώματα. Σε κακοήθειες, η μέθοδος έχει δοκιμαστεί σε ασθενείς στα αρχικά στάδια της νόσου, οι οποίες συνήθως υποβάλλονται πρώτα σε εισαγωγική χημειοθεραπεία για σμίκρυνση του όγκου. Παράλληλα, ενδοσκοπικά μπορεί να πραγματοποιηθεί παρασκευή και αφαίρεση των μασχαλιαίων λεμφαδένων. Στις περισσότερες μελέτες η μέθοδος αυτή συστήνεται για όγκους μικρότερους από 2 εκατοστά που δεν διηθούν το δέρμα ή το μείζονα θωρακικό μυ<sup>2</sup>.

Το αισθητικό αποτέλεσμα είναι σαφώς καλύτερο με συντηρητικότερες χειρουργικές επεμβάσεις, ενώ η αποκατάσταση του μαστού μπορεί να γίνει σε ένα ή δύο χρόνους. Τεχνικές που χρησιμοποιούνται είναι η λήψη αυτόλογων μοσχευμάτων, η πλήρωση με ενθέματα σιλικόνης ή φυσιολογικού ορού, ενώ μια σχετικά νεότερη μέθοδος είναι η πλήρωση του μαστού με κατάλληλα επεξεργασμένη κυτταρίνη (oxidized regenerated cellulose)<sup>3</sup>. Εναλλακτικά, σε περίπτωση μεγάλης ασυμμετρίας μπορεί να γίνει πλαστική και στον υγιή μαστό.

## Βιοψία φρουρού λεμφαδένα - χειρουργικός καθαρισμός μασχάλης

Όσον αφορά τη σταδιοποίηση και την αντιμετώπιση της επέκτασης της νόσου στην μασχαλιαία κοιλότητα, η μέθοδος που χρησιμοποιούνταν στο παρελθόν ήταν η παρασκευή και αφαίρεση των μασχαλιαίων λεμφαδένων (axillary lymph node dissection, ALND), τεχνική που συνοδεύεται από μεγάλη νοσηρότητα, με συχνότερες επιπλοκές την εμφάνιση οιδήματος στο άνω άκρο, υπαισθησίας και διαταραχών κινητικότητας. Φάνηκε όμως ότι η αναγνώριση και αφαίρεση των λεμφαδένων φρουρών, των λεμφαδένων δηλαδή που λαμβάνουν πρώτοι τη λεμφική παροχέτευση ενός όγκου και απεικονίζονται με τη χρήση κατάλληλου μέσου σήμανσης, έχει καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά τη νοσηρότητα, ενώ δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά την επιβίωση και την υποτροπή της νόσου σε σχέση με την χειρουργική αφαίρεση των μασχαλιαίων λεμφαδένων<sup>4, 5, 6</sup>.

Τα ίδια αποτελέσματα βρέθηκαν και σε νεότερη μελέτη του Ογκολογικού Συμβουλίου του Αμερικανικού Κολλεγίου Χειρουργών (American College of Surgeons Oncology Group). Στην μελέτη Z0011 (American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Trial) φάνηκε ότι σε γυναίκες με T1 και T2 διηθητικούς όγκους και θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες που αντιμετωπίστηκαν με αφαίρεση του όγκου και ακτινοβολία ολόκληρου του μαστού, η αφαίρεση των μασχαλιαίων λεμφαδένων δεν επηρέασε την 5ετή ελεύθερη νόσου επιβίωση ή τα ποσοστά τοπικής υποτροπής<sup>7</sup>. Σύμφωνα με τον ίδιο οργανισμό, σε βιοψία φρουρού λεμφαδένα μπορούν να υποβληθούν όλοι οι ασθενείς με T1 και T2 όγκους και κλινικά αψηλάφητους μασχαλιαίους λεμφαδένες, ασθενείς με μικρού βαθμού χειρουργικές επεμβάσεις στη μασχάλη (minimal axillary surgery) και ασθενείς με πορογενές καρκίνωμα in situ. Σε ασθενείς με T3 όγκους, πολυεστιακή εντόπιση, ιστορικό χειρουργείου ή ακτινοβολίας στην περιοχή δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να τεκμηριώσουν την υπεροχή κάποιας από τις δύο μεθόδους. Σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρία Κλινικής Ογκολογίας (American Society of Clinical Oncology) σε ALND θα πρέπει να υποβάλλονται ασθενείς με θετικούς φρουρούς λεμφαδένες που πρόκειται να υποβληθούν σε μαστεκτομή<sup>8</sup>.

Σε πρόσφατες μελέτες εξετάζεται αν είναι αναγκαίος ο έλεγχος του φρουρού λεμφαδένα σε αρχικά στάδια νόσου ή μπορεί να αντικατασταθεί από υπερηχογραφικό έλεγχο της μασχαλιαίας κοιλότητας ή βιοψία δια λεπτής βελόνης χωρίς να υπάρχουν ακόμα επαρκή δεδομένα<sup>9, 10</sup>.

## Ακτινοβολία

Μετά τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου ακολουθεί κατά κανόνα η χορήγηση ακτινοβολίας σε πολλές δόσεις, με σκοπό την ελάττωση της πιθανότητας τοπικής υποτροπής της νόσου. Τελευταία, δημοσιεύθηκαν δεδομένα από δύο μελέτες, τις TAGRIT-A και ELIOT. Η πρώτη είναι μια πολυκεντρική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 33 κέντρα σε 11 χώρες και συμμετείχαν 3500 ασθενείς ενώ η δεύτερη πραγματοποιήθηκε στο Ευρωπαϊκό Ινστιτούτο Ογκολογίας του Μιλάνο και συμμετείχαν 1300 ασθενείς. Σε αμφότερες τις μελέτες οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες. Η πρώτη θα λάμβανε διεγχειρητικά μία δόση ακτινοβολίας, ενώ η δεύτερη θα υποβαλλόταν στο σχήμα των πολλαπλών συνεδριών με περίπου διπλάσιο ποσό συνολικά προσλαμβανόμενης ακτινοβολίας. Φάνηκε υψηλότερο ποσοστό τοπικών υποτροπών στην ομάδα της διεγχειρητικής συνεδρίας, χωρίς όμως διαφορά στη θνητότητα οφειλόμενη στη νόσο. Παράλληλα όμως, βρέθηκε υψηλότερη συνολική θνητότητα οφειλόμενη σε καρδιαγγειακές επιπλοκές λόγω ακτινοβολίας και υψηλότερη συχνότητα δερματικών επιπλοκών στις ασθενείς με τις πολλαπλές συνεδρίες. Πιο συγκεκριμένα στην πρώτη μελέτη βρέθηκαν 12 τοπικές υποτροπές περισσότερες στην πρώτη ομάδα αλλά 14 θάνατοι περισσότεροι στην ομάδα των πολλαπλών συνεδριών. Εκτός από την βελτίωση της συνολικής επιβίωσης, η διεγχειρητική χορήγηση ακτινοβολίας επιτρέπει στη γυναίκα να ολοκληρώσει τη θεραπεία της σε μια μόνο συνεδρία και με λιγότερες επιπλοκές<sup>11, 12</sup>.

## Συμπληρωματική θεραπεία

### Εκλεκτικοί ρυθμιστές οιστρογονικών υποδοχέων – αναστολείς αρωματάσης

Η χορήγηση συμπληρωματικής θεραπείας με εκλεκτικούς ρυθμιστές οιστρογονικών υποδοχέων (selective oestrogen receptor modulators) σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με θετικούς όγκους σε υποδοχείς οιστρογόνων/προγεστερόνης - όπως η ταμοξιφαίνη και η ραλοξιφαίνη - και με αναστολείς αρωματάσης - όπως η αναστραζόλη, η λετροζόλη και η εξεμεστάνη (exemestane) - σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δι-αρκούσε τυπικά για 5 χρόνια. Σε νεότερα δεδομένα φαίνεται καλύτερη αποτελεσματικότητα με χορήγησή τους για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα<sup>13, 14</sup> που μπορεί να φτάσει και τα 10 έτη.

### Νεότερα φάρμακα

Το 20% των καρκίνων του μαστού υπερπαράγουν μια πρωτεΐνη, την HER2 (human epidermal growth factor receptor 2), στην επιφάνεια τους.