

Ανασκόπηση

Χημειοπροφύλαξη για την πρωτογενή πρόληψη του καρκίνου του μαστού: Σύγχρονη πρακτική και μελλοντικές προοπτικές

Μ. Ζαφράκας
Θ. Αγοραστός
Ι. Μπόντης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί τη συχνότερη μορφή καρκίνου και τη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες σε παγκόσμιο επίπεδο. Για την πρωτογενή πρόληψη της νόσου έχει δοκιμαστεί η χορήγηση μίας σειράς από δραστικές ουσίες. Προς το παρόν, η χημειοπροφύλαξη για καρκίνο μαστού εφαρμόζεται έξω από το πλαίσιο κλινικών μελετών ως ρουτίνα μόνο σε γυναίκες υψηλού κινδύνου. Η ταμοξιφαίνη είναι μέχρι στιγμής η μόνη εγκεκριμένη δραστική ουσία με αυτή την ένδειξη, ενώ με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα φαίνεται πολύ πιθανή και η έγκριση της ραλοξιφαίνης στο άμεσο μέλλον. Και οι δύο αυτές δραστικές ουσίες αποδεδειγμένα προφυλάσσουν γυναίκες υψηλού κινδύνου από την εμφάνιση καρκίνου του μαστού με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς. Αντίθετα, δεν έχει καταστεί ακόμα εφαρμοστέα στην κλινική πράξη η χημειοπροφύλαξη από καρκίνο του μαστού με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς. Διάφορες δραστικές ουσίες δοκιμάζονται σήμερα σε κλινικές μελέτες για την πρωτογενή πρόληψη καρκίνου μαστού τόσο με θετικούς όσο και με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς.

Λέξεις κλειδιά: Χημειοπροφύλαξη, καρκίνος μαστού, ταμοξιφαίνη, ραλοξιφαίνη, αναστολείς αρωματάσης, ορμονικοί υποδοχείς

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί τη συχνότερη μορφή καρκίνου και τη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες σε παγκόσμιο επίπεδο^{1,2}. Η πρωτογενής πρόληψη της νόσου είναι δυνατή με τη λήψη κατάλληλων μέτρων που είτε

α) αναστέλλουν τη δράση παραγόντων που αυξάνουν, είτε
β) επιτείνουν τη δράση των παραγόντων που μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου του μαστού³.

Στους παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο περιλαμβάνονται: το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου μαστού, μεταλλάξεις συγκεκριμένων γονιδίων (κυρίως των BRCA-1 και -2), το ατομικό ιστορικό ορισμένων παθήσεων του μαστού (λοβιακή υπερπλασία ή υπερπλασία των πόρων, σκληρυντική αδένωση, λοβιακό ή καρκίνωμα in situ των πόρων), οι μεγάλες δόσεις ακτινοβολίας στο μαστό, το κάπνισμα, η μέτρια ως υψηλή κατανάλωση οινοπνεύματος, η παχυσαρκία μετά την εμμηνόπαυση, καθώς και μια σειρά από ενδοκρινικούς ή παράγοντες που σχετίζονται με την αναπαραγωγή, όπως η ατοκία, η μεγάλη ηλικία της πρώτης τελειόμηνης

Α΄ Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική
Α.Π.Θ., Γ.Ν. Παπαγεωργίου

Αλληλογραφία:

Δρ. Μ. Ζαφράκας

Α΄ Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική
Α.Π.Θ.

Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου

Περιφερειακή Οδός Θεσσαλονίκης

Ν. Ευκαρπία, 56403 Θεσσαλονίκη

Τηλ: 2310-693131

E-mail: mzafrakas@gmail.com

Κατέθηκε: 9/1/09

Εγκρίθηκε: 3/3/09

κήσης, η πρόωμη εμμηνορροχία, η καθυστέρηση της εμμηνορροχίας, η λήψη αντισυλληπτικών δισκίων για πολλά χρόνια από μικρή ηλικία και η ορμονική θεραπεία στην εμμηνορροχία, ιδιαίτερα με συνδυασμό οιστρογόνου-προγεστερόνου. Αντίθετα, επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι παρακάτω παράγοντες πιθανότατα μειώνουν τον κίνδυνο: η βιταμίνη Α και γενικά τα ρετινοειδή, η κατανάλωση ελαιόλαδου και η κατανάλωση σόγιας^{3,4}.

Με βάση τα παραπάνω, η χορήγηση μίας σειράς από δραστικές ουσίες έχει δοκιμαστεί στο πλαίσιο κλινικών μελετών με κύριο στόχο τη χημειοπροφύλαξη από τον καρκίνο του μαστού. Προς το παρόν μόνο η χημειοπροφύλαξη ατόμων υψηλού κινδύνου για καρκίνο μαστού είναι αποδεδειγμένα εφικτή, και μάλιστα η προστατευτική δράση ασκείται μόνο ως προς τους όγκους με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς. Η ταμοξιφαίνη είναι μέχρι στιγμής η μόνη εγκεκριμένη δραστική ουσία, ενώ πολύ πιθανή είναι και η έγκριση της ραλοξιφαίνης στο άμεσο μέλλον. Αντίθετα, δεν έχει καταστεί ακόμα δυνατή η χημειοπροφύλαξη από καρκίνο του μαστού με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς.

Χημειοπροφύλαξη από καρκίνο του μαστού με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς

Η χορήγηση ταμοξιφένης (tamoxifen; Nolvadex®; AstraZeneca) ως επικουρικής (adjuvant) ενδοκρινικής θεραπείας στο πλαίσιο κλινικών μελετών έδειξε ότι η ουσία αυτή όχι μόνο ήταν αποτελεσματική στην πρόληψη της υποτροπής, αλλά φάνηκε ότι μειώνει και την πιθανότητα εμφάνισης νέων πρωτοπαθών όγκων στον ετερόπλευρο μαστό.

Συγκεκριμένα:

- α) Στην κλινική μελέτη NSABP B-14 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14), στην οποία 2.644 γυναίκες με καρκίνο του μαστού με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς και ιστολογικά αρνητικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ταμοξιφένη 20mg ημερησίως ή placebo, βρέθηκε μία μείωση της συχνότητας ετερόπλευρου καρκίνου του μαστού της τάξης του 30-50%^{5,6}.
- β) Επιπρόσθετα, μία μετα-ανάλυση έδειξε σχετικό κίνδυνο εμφάνισης ετερόπλευρου καρκίνου του μαστού 0,61 με τη λήψη ταμοξιφένης, αλλά και μείωση της θνησιμότητας από ετερόπλευρο καρκίνο του μαστού από τη λήψη της ταμοξιφένης⁷.
- γ) Τέλος στην κλινική μελέτη NSABP B-24, ασθενείς με καρκίνωμα in situ των πόρων (ductal carcinoma in situ - DCIS) στις οποίες χορηγήθηκε ταμοξιφένη μετά από τοπική-περιοχική θεραπεία, εμφάνισαν σε χαμηλότερη συχνότητα ετερόπλευρο καρκίνο του μαστού⁸.

Η καταλυτικής σημασίας μελέτη που οδήγησε στην έγκριση της ταμοξιφένης στις ΗΠΑ για τη χημειοπροφύλαξη από καρκίνο του μαστού σε άτομα υψηλού κινδύνου ήταν η BCPT (Breast Cancer Prevention Trial) ή NSABP P-1 (NSABP Prevention Trial 1). Στη μελέτη αυτή, η οποία διενεργήθηκε μεταξύ 1992 και 1997, συμμετείχαν 13.388 γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης ή ίσης των 35 ετών με προβαλλόμενο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου του μαστού στα επόμενα πέντε χρόνια μεγαλύτερο από 1,66⁹. Ο υπολογισμός του κινδύνου έγινε βάσει του γνωστού μοντέλου Gail¹⁰. Οι γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε ταμοξιφένη 20 mg ημερησίως είτε placebo και ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 47 μήνες. Η ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι στο σκέλος της ταμοξιφένης υπήρξε μείωση της εμφάνισης διηθητικού καρκίνου του μαστού κατά 49%, μείωση του μη διηθητικού καρκίνου κατά 50%, μείωση του καρκίνου με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς κατά 69%, ενώ δεν υπήρξε διαφορά ως προς τον αρνητικό σε ορμονικούς υποδοχείς καρκίνο. Σημαντικό είναι το ότι η ευνοϊκή δράση της ταμοξιφένης συνεχίστηκε και μετά τη διακοπή της (carry-over effect). Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη λήψη της ταμοξιφένης ήταν η αύξηση της εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου (σχετικός κίνδυνος 2,53), θρομβοεμβολικών συμβαμάτων (σχετικός κίνδυνος 3,01), ενώ παρατηρήθηκαν ακόμα οριακή αύξηση του κινδύνου καταρράκτη, εξάρσεις και αυξημένες κολπικές εκκρίσεις^{9,11-13}.

Σε άλλες χώρες, έχουν πραγματοποιηθεί τρεις μικρότερες μελέτες, στις οποίες έγινε σύγκριση ταμοξιφένης με placebo για χημειοπροφύλαξη από καρκίνο του μαστού. Τα αποτελέσματα της μελέτης IBIS-I (International Breast Cancer Intervention Study-I) με τη συμμετοχή 7.152 γυναικών βρίσκονται σε συμφωνία με αυτά της BCPT^{14,15}, όπως και αυτά μίας ιταλικής μελέτης με 5.408 γυναίκες που είχαν κάνει υστερεκτομή. Στην τελευταία μελέτη ωστόσο, βρέθηκε παραδόξως μία πολύ μικρή αύξηση (3%) του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού στο σκέλος της ταμοξιφένης σε γυναίκες χαμηλού κινδύνου¹⁶. Η τρίτη μελέτη ήταν η μόνη που έδειξε αύξηση, έστω και ελάχιστη, στο σκέλος της ταμοξιφένης σε γυναίκες υψηλού κινδύνου (σχετικός κίνδυνος 1,06). Η μελέτη αυτή ήταν ωστόσο η μικρότερη (2.494 συμμετέχουσες) και περιοριζόταν στις ηλικίες 30-40 ετών¹⁷. Αξίζει πάντως να σημειωθεί, ότι η αρμόδια υπηρεσία τροφίμων και φαρμάκων (FDA – Food and Drug Administration) στις ΗΠΑ, λαμβάνοντας υπόψη τα λίγα έστω αντικρουόμενα αποτελέσματα, ενέκρινε την ταμοξιφένη για τη «μείωση του κινδύνου» εμφάνισης καρκίνου του μαστού, αποφεύγοντας να χρησιμοποιήσει τη λέξη «χημειοπροφύλαξη»¹¹.

Η πρώτη κλινική μελέτη που έδειξε σαφώς ότι η

ραλοξιφένη (raloxifene; Evista[®]; Eli Lilly) μειώνει το κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού ήταν η MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation). Ο πρωταρχικός στόχος (primary end-point) αυτής της πολυκεντρικής διπλής-τυφλής μελέτης ήταν η αξιολόγηση της ραλοξιφένης στη θεραπεία της οστεοπόρωσης, ενώ η αξιολόγηση της δράσης της στο μαστό ήταν δευτερογενής στόχος. Στη MORE συμμετείχαν 7.704 γυναίκες στην εμμηνόπαυση με οστεοπόρωση και η τυχαιοποίηση είχε τρία σκέλη: ραλοξιφένη σε ημερήσια δόση 60 ή 120 mg ή placebo. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων εκτός από το όφελος της ραλοξιφένης για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης έδειξε και συνολική μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού 65% και μείωση του κινδύνου διηθητικού καρκίνου 76%, η οποία όμως περιοριζόταν σε όγκους με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς¹⁸. Σε μία μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων προοπτικών μελετών, στην οποία συμπεριλήφθηκαν και τα στοιχεία της MORE (σύνολικά 12.000 γυναίκες), βρέθηκε συνολική μείωση του κινδύνου καρκίνου του μαστού κατά 58% από τη λήψη ραλοξιφένης στην εμμηνόπαυση¹¹. Τα συμπεράσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και σε μία πρόσφατη ανάλυση υποομάδων ασθενών από τις μελέτες MORE (n=7.705) και CORE (Continuing Outcomes Relevant to Evista) (στη μελέτη CORE έγινε περαιτέρω παρακολούθηση 4.011 γυναικών από τη MORE)¹⁹. Από την ανάλυση αυτή φάνηκε ότι η ραλοξιφένη σχετίζεται με μείωση της εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ανεξάρτητα από το αν έχουν παράγοντες κινδύνου ή όχι και ότι η συσχέτιση είναι μεγαλύτερη σε γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου μαστού¹⁹.

Τα αποτελέσματα της MORE προκάλεσαν σκεπτικισμό, αφού η δράση της ραλοξιφένης στο μαστό δεν ήταν ο πρωταρχικός στόχος της μελέτης και οι γυναίκες που συμμετείχαν ανήκαν σε μία επιλεγμένη ομάδα (εμμηνοπαυσιακές ασθενείς με οστεοπόρωση). Πολύ περισσότερο ακόμη προβληματίσε και εξακολουθεί να προβληματίζει το γεγονός ότι βάσει κλινικών μελετών - και σε πλήρη αντίθεση με ό,τι συμβαίνει με την ταμοξιφένη - η ραλοξιφένη έχει ελάχιστη δράση στον καρκίνο του μαστού στο μεταστατικό στάδιο, ενώ δεν χρησιμοποιείται ούτε και στην επικουρική (adjuvant) θεραπεία, όπως συμβαίνει με την ταμοξιφένη¹¹.

Με στόχο να απαντηθούν τα παραπάνω ερωτήματα, σχεδιάστηκε από το Εθνικό Ινστιτούτο κατά του Καρκίνου των ΗΠΑ (National Cancer Institute -NCI) η μελέτη STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifene) ή NSABP P-2, πρωταρχικός στόχος της οποίας ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της ραλοξιφένης σε σύγκριση με την ταμοξιφένη στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης διηθητικού καρκίνου του μαστού

- η NSABP P-1 όπως παρουσιάστηκε παραπάνω αφορούσε μόνο στην ταμοξιφένη. Η STAR ξεκίνησε το 1999 και τα πρώτα αποτελέσματά της ανακοινώθηκαν την άνοιξη του 2006. Περισσότερες από 19.747 εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με προβαλλόμενο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου του μαστού στα επόμενα πέντε χρόνια μεγαλύτερο από 1,66 βάσει του μοντέλου Gail, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε 60 mg ραλοξιφένης είτε 20 mg ταμοξιφένης ημερησίως για πέντε χρόνια. Μετά από μέσο χρόνο παρακολούθησης 3,9 ετών δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη συχνότητα εμφάνισης διηθητικού καρκίνου του μαστού μεταξύ των δύο ομάδων γυναικών, ενώ δεν υπήρχε διαφορά ούτε ως προς τον ιστολογικό τύπο. Ως προς τους δευτερογενείς στόχους της μελέτης, στην ομάδα της ραλοξιφένης παρατηρήθηκαν χαμηλότερα ποσοστά υπερπλασίας του ενδομητρίου, πνευμονικής εμβολής και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Σε άλλους δευτερογενείς στόχους δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, αξίζει όμως να σημειωθεί ότι στην ομάδα της ταμοξιφένης υπήρχαν αριθμητικά λιγότερες περιπτώσεις καρκινώματος in situ του μαστού, αλλά και περισσότερες περιπτώσεις καρκίνου του ενδομητρίου^{11,20,21}.

Η ραλοξιφένη δεν έχει ακόμη εγκριθεί για την ένδειξη της μείωσης του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Θα πρέπει εξάλλου να υπογραμμιστεί το γεγονός ότι η ραλοξιφένη δεν είναι άμοιρη κινδύνων, αφού η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια της είναι η αύξηση του κινδύνου εμφάνισης θρομβοεμβολικής νόσου. Αυτό δείχνουν και τα πρόσφατα στοιχεία από τη μελέτη RUTH (Raloxifene Use and The Heart), στην οποία συμμετείχαν 10.101 γυναίκες στην εμμηνόπαυση με στεφανιαία νόσο ή παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, οι οποίες τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε 60 mg ραλοξιφένης είτε placebo. Πρωταρχικοί στόχοι της RUTH ήταν η αξιολόγηση της δράσης της ραλοξιφένης τόσο στην καρδιά όσο και στο μαστό. Η μελέτη έδειξε για ακόμη μία φορά ότι η ραλοξιφένη ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης διηθητικού καρκίνου του μαστού, ενώ δεν παρατηρήθηκε αύξηση στην εμφάνιση ισχαιμικής καρδιακής νόσου. Παρόλα αυτά, οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειές της ήταν ο αυξημένος κίνδυνος μοιραίου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και φλεβικής θρομβοεμβολής²². Δεδομένου ότι τόσο η ραλοξιφένη όσο και η ταμοξιφένη δεν είναι άμοιρες κινδύνων και ότι τα στοιχεία που υπάρχουν και για τις δύο ουσίες αφορούν γυναίκες υψηλού κινδύνου (>1,66 βάσει του μοντέλου Gail) η χρήση τους για την πρωτογενή πρόληψη του καρκίνου του μαστού θα πρέπει είναι λελογισμένη και να γίνεται με βάση τις εγκεκριμένες ενδείξεις χορήγησής τους.

Η δυνατότητα χρησιμοποίησης των αναστολέων

αρωματάσης για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες υψηλού κινδύνου αποτελεί μία πολλά υποσχόμενη προοπτική, αφού οι δραστικές αυτές ουσίες στερούνται των ανεπιθύμητων δράσεων της ταμοξιφένης και της ραλοξιφένης - κυρίως καρκίνος ενδομητρίου για την ταμοξιφένη και θρομβοεμβολική νόσος και για τις δύο. Προς το παρόν, τα πιο ισχυρά στοιχεία που υπάρχουν για αυτή την πιθανή χρήση των αναστολέων αρωματάσης προέρχονται από τις μεγάλες πολυκεντρικές, προοπτικές, τυχαιοποιημένες μελέτες επικουρικής ενδοκρινικής θεραπείας ATAC (Anastrozole, Tamoxifen Alone or in Combination) (αναστροζόλη έναντι ταμοξιφένης ή συνδυασμού των δύο), BIG 1-98 (Breast International Group 1-98) (λετροζόλη έναντι ταμοξιφένης) και IES (Intergroup Exemestane Study) (εξεμεστάνη έναντι ταμοξιφένης): Και οι τρεις μελέτες έδειξαν εκτός από μείωση της συχνότητας υποτροπής και μείωση της συχνότητας καρκίνου στον ετερόπλευρο μαστό²³⁻²⁶. Η χημειοπροφύλαξη με αναστροζόλη βρίσκεται ήδη υπό μελέτη στις εξελισσόμενες μελέτες IBIS-II και NSABP B-35, αφού ήταν η πρώτη δραστική ουσία για την οποία διαπιστώθηκε όφελος στην επικουρική θεραπεία.

Η IBIS-II έχει σχεδιαστεί να έχει δύο σκέλη:

- α) τη συμμετοχή 6.000 εμμηνοπαυσιακών γυναικών με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου μαστού, οι οποίες θα τυχαιοποιηθούν για να λάβουν είτε αναστροζόλη είτε placebo για 5 χρόνια και
- β) 4.000 με ιστορικό DCIS (καρκινώματος in situ των πόρων), οι οποίες θα τυχαιοποιηθούν για να λάβουν αναστροζόλη ή ταμοξιφένη επίσης 5 χρόνια²⁷.

Η NSABP B-35 έχει τον ίδιο σχεδιασμό με το δεύτερο σκέλος της IBIS-II, με τη συμμετοχή 3.000 ασθενών με DCIS28, ενώ στη μελέτη MAP.3 γίνεται σύγκριση μεταξύ εξεμεστάνης και placebo²⁹. Σημειώνεται πάντως το γεγονός ότι και οι αναστολείς αρωματάσης τρίτης γενεάς έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως ενοχλήσεις από το μυοσκελετικό σύστημα και ελάττωση της οστικής πυκνότητας, ενώ και η μακροπρόθεσμη ασφάλεια από τη χρήση τους δεν είναι γνωστή.

Χημειοπροφύλαξη από καρκίνο του μαστού με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς

Άλλες ουσίες που έχουν μελετηθεί ή βρίσκονται υπό μελέτη για χημειοπροφύλαξη από τον καρκίνο του μαστού, ιδιαίτερα μάλιστα του καρκίνου με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς, αλλά ακόμη δεν έχουν βρει κλινική εφαρμογή έξω από το πλαίσιο κλινικών μελετών είναι μεταξύ άλλων η φενρετιδίνη και γενικότερα τα ρετινοειδή, τα ανάλογα των βιταμινών C, D και E και οι COX-2 αναστολείς^{11,30,31}.

Το 50% περίπου των ογκών που διαγιγνώσκονται σε λευκές γυναίκες πριν από την ηλικία των 40 και

μαύρες γυναίκες πριν την ηλικία των 50 ετών είναι αρνητικοί για ορμονικούς υποδοχείς. Το 90% των όγκων σε φορείς μεταλλάξεων του γονιδίου BRCA1 είναι επίσης αρνητικοί για ορμονικούς υποδοχείς. Από τις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες περίπου το 30% έχει ορμονο-αρνητικούς όγκους. Η μεγάλη πλειονότητα των καρκινωμάτων του μαστού φαίνεται ότι προέρχεται από ιστούς που απαντούν στα οιστρογόνα, αλλά μερικοί από αυτούς καθίστανται στη συνέχεια αρνητικοί³².

Στις αρχές της δεκαετίας του 1980 βρέθηκε ότι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (non steroidal anti-inflammatory drugs - NSAIDs) δρούσαν χημειοπροφυλακτικά σε πειραματόζωα, προφυλάσσοντας από καρκίνο του παχέος εντέρου. Μελέτες παρατήρησης σε ανθρώπους έδειξαν ότι η χρήση NSAIDs συνδεόταν με μειωμένη συχνότητα ορθοκολικού καρκίνου¹¹. Το 2001, μία μετα-ανάλυση 6 μελετών κοορτής (cohort) και 8 σειρών με ομάδα ελέγχου (case-control studies) έδειξε ότι η χρήση NSAIDs μπορεί να μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού έως και 20%³³. Σε μία σειρά με 1.576 περιπτώσεις διηθητικού καρκίνου του μαστού στο 37.4% παρατηρήθηκε μία ανώμαλη αύξηση της έκφρασης του ενζύμου COX-2, η οποία επίσης συχετιόταν με αρνητικούς οιστρογονικούς υποδοχείς και ενίσχυση του HER2³⁴. Ωστόσο, ο μεγάλος θόρυβος που δημιουργήθηκε από την απόσυρση ενός εκλεκτικού COX-2 αναστολέα (της σελεκοξίμπης - Vioxx), λόγω ανεπιθύμητων επιδράσεων στο καρδιαγγειακό σύστημα, δεν επέτρεψε την πραγματοποίηση μεγάλων κλινικών μελετών αξιολόγησης των εκλεκτικών COX-2 αναστολέων στη χημειοπροφύλαξη από καρκίνο του μαστού.

Τα ρετινοειδή έχουν δοκιμαστεί ευρέως στη χημειοπροφύλαξη από καρκίνο του μαστού. Σε πειραματόζωα, η έλλειψη βιταμίνης A έχει συνδεθεί με αύξηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και σχηματισμό μεταπλαστικών βλαβών³⁵, ενώ στον άνθρωπο έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού³⁶. Σε μοριακό επίπεδο, τα ρετινοειδή μετατρέπονται σε AT-RA (all-trans- ρετινοϊκό οξύ) και 9-cRA (9-cis-ρετινοϊκό οξύ), και σε αυτή τη μορφή παίζουν ρόλο στη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης. Το ATRA είναι ο φυσικός συνδέτης (ligand) των υποδοχέων του ρετινοϊκού οξέος ή RAR (retinoic acid receptors), ενώ το 9-cRA των υποδοχέων του X-ρετινοϊκού οξέος ή RXRs. Το AT-RA, ως εκλεκτικός αγωνιστής των RAR και η αλιρετινοϊνη ή 9-cRA ως παν-αγωνιστής, αφού συνδέεται τόσο με τους RXR όσο και με τους RAR, αν και έδωσαν κάποιες ελπίδες σε πειράματα στο εργαστήριο, δε χρησιμοποιήθηκαν σε κλινικές μελέτες, κυρίως λόγω υψηλής τοξικότητας¹¹. Η ουσία LGD1069 (hexaretene), ένας εκλεκτικός RXR-αγωνιστής, δοκιμάστηκε σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού και η χορήγησή

της οδήγησε σε περιορισμένη μερική ανταπόκριση σε 5 από 145 ασθενείς, κάτι που δεν αποκλείει τη χρήση του στο μέλλον για χημειοπροφύλαξη³⁷. Τέλος, η φενρετιδίνη, μία ουσία συγγενής με το ATRA, είναι γνωστό ότι μπορεί να ενεργοποιήσει το μοριακό μηχανισμό της απόπτωσης, ανεξάρτητα από τους υποδοχείς των ρετινοειδών. Οι πρώτες πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι στον άνθρωπο η φενρετιδίνη συγκεντρώνεται και μεταβολίζεται στο επιθήλιο του μαστού. Το 1999, δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα μίας μεγάλης προοπτικής, τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης, στην οποία έγινε σύγκριση μεταξύ φενρετιδίνης και καθόλου θεραπείας σε 2.972 γυναίκες με αρχόμενο καρκίνο του μαστού (T1-2, N0): Δεν παρατηρήθηκαν συνολικά διαφορές ως προς τη συχνότητα υποτροπής ή εμφάνισης ετερόπλευρου καρκίνου του μαστού, αλλά παρατηρήθηκε μείωση στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και αύξηση στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Έτσι, τα πιθανά οφέλη από τη φενρετιδίνη περιορίζονται στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και για αυτό και η χρήση της συνεχίστηκε στο πλαίσιο κλινικών μελετών^{11,38}.

Summary

Zafrakas M, Agorastos T, Bontis I.

Chemoprevention for primary prevention of breast cancer: Current practice and future perspectives

Helen Obstet Gynecol 21(2):148-154, 2009

Breast cancer is the most prevalent malignancy and the most common cause of cancer-related mortality in women worldwide. Administration of several active compounds has been tested for primary prevention of breast cancer. At present, breast cancer chemoprevention is routinely used only in high-risk women outside of clinical trials. Tamoxifen is at the moment the only active compound approved for this indication, while on the basis of existing evidence approval of raloxifene in the near future seems very likely. It has been shown, that both these compounds protect high-risk women from hormone receptor positive breast cancer. In contrast, chemoprevention of hormone receptor negative breast cancer has not yet become applicable in clinical practice. Various active compounds are currently under evaluation in clinical trials for primary prevention of both hormone receptor positive and negative breast cancer.

Key words: *Chemoprevention, breast cancer, tamoxifen, raloxifene, aromatase inhibitors, hormone receptors.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1.Parkin DM, Bray F, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 1999; 49:33-64.
- 2.Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal

C, Thun MJ. *Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin* 2006; 56:106-130.

- 3.Ζαφράκας Μ, Μπόντης Ι. Καρκίνος του Μαστού: Παράγοντες Κινδύνου και Πρωτογενής Πρόληψη. *Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία*, 2005; 17:23-36.
- 4.Ζαφράκας Μ, Αγοραστός Θ., Μπόντης Ι. Ο ρόλος της διατροφής και της παχυσαρκίας στην προφύλαξη από τον καρκίνο του μαστού και του γυναικείου γεννητικού συστήματος. Υποβλήθηκε προς δημοσίευση στο *Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία*.
- 5.Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, Dimitrov NV, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogenreceptor-positive tumors. *N Engl JMed*. 1989; 320:479-84.
- 6.Nayfield SG, Karp JE, Ford LG, Dorr FA, Kramer BS. Potential role of tamoxifen in prevention of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1991; 83:1450-1459.
- 7.Ragaz J, Coldman A. Survival impact of adjuvant tamoxifen on competing causes of mortality in breast cancer survivors, with analysis of mortality from contralateral breast cancer, cardiovascular events, endometrial cancer, and thromboembolic episodes. *J Clin Oncol*. 1998; 16:2018-2024.
- 8.Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, Smith R, Begovic M, Dimitrov NV, Margolese RG, Kardinal CG, Kavanah MT, Fehrenbacher L, Oishi RH. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:1993-2000.
- 9.Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wicand S, Tanchiu E, Ford L, Wolmark N. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1371-1388.
- 10.Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, Mulvihill JJ. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1879-1886.
- 11.Dunn BK, Johnson KA, Ford LG. Breast Cancer Chemoprevention. In: *Advanced Therapy of Breast Disease*. Second Edition. Singletary, Robb, Hortobagyi (eds). BC Decker Inc. Hamilton, London 2004, p. 120-149.
- 12.Honig SF. Tamoxifen for the reduction in the incidence of breast cancer in women at high risk for

- breast cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 949:345-348.
13. Kobayashi K, DeLap RJ. FDA review practices and priorities for drugs used in cancer treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 949:341-344.
 14. Cuzick J. Continuation of the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS). *Eur J Cancer* 1998; 34:1647-1648.
 15. Hutchings O, Evans G, Fallowfield L, Cuzick J, Howell A. Effect of early American results on patients in a tamoxifen prevention trial (IBIS). International Breast Cancer Intervention Study. *Lancet* 1998; 352:1222.
 16. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Robertson C, Rotmensz N, Boyle P. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet* 1998; 352:93-97.
 17. Powles T, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, Tidy A, Viggers J, Davey J. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 352:98-101.
 18. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, Lippman ME, Black D, Glusman JE, Costa A, Jordan VC. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999; 281:2189-2197.
 19. Lippman ME, Cummings SR, Disch DP, Mershon JL, Dowsett SA, Cauley JA, Martino S. Effect of raloxifene on the incidence of invasive breast cancer in postmenopausal women with osteoporosis categorized by breast cancer risk. *Clin Cancer Res* 2006; 12:5242-5247.
 20. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, Bevers TB, Fehrenbacher L, Pajon ER Jr, Wade JL 3rd, Robidoux A, Margolese RG, James J, Lippman SM, Runowicz CD, Ganz PA, Reis SE, McCaskill-Stevens W, Ford LG, Jordan VC, Wolmark N; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295:2727-2741.
 21. Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, Ritter MW, Vogel VG, Lee M, Pajon ER, Wade JL 3rd, Dakhil S, Lockhart JB Jr, Wolmark N, Ganz PA. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295:2742-2751.
 22. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, McNabb MA, Wenger NK; Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355:125-137.
 23. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, Sahmoud T; ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359:2131-2139.
 24. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, Hochtin-Boes G, Houghton J, Locker GY, Tobias JS; ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*. 2005; 365:60-62.
 25. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rabaglio M, Smith I, Wardley A, Price KN, Goldhirsch A; Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A randomized trial of adjuvant letrozole versus tamoxifen for postmenopausal women with receptor-positive early breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353:2747-2757.
 26. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, Jones SE, Alvarez I, Bertelli G, Ortmann O, Coates AS, Bajetta E, Dodwell D, Coleman RE, Fallowfield LJ, Mickiewicz E, Andersen J, Lonning PE, Cocconi G, Stewart A, Stuart N, Snowden CF, Carpentieri M, Massimini G, Bliss JM; Intergroup Exemestane Study. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350:1081-1092.
 27. Cuzick J. Aromatase inhibitors in prevention--data from the ATAC (arimidex, tamoxifen alone or in combination) trial and the design of IBIS-II (the second International Breast Cancer Intervention Study). *Recent Results Cancer Res*. 2003; 163:96-103.
 28. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM. National surgical adjuvant breast and bowel project update: prevention trials and endocrine therapy of ductal carcinoma in situ. *Clin Cancer Res* 2003; 9:495S-501S.
 29. Ingle JN. Endocrine therapy trials of aromatase inhibitors for breast cancer in the adjuvant and pre-

- vention settings. *Clin Cancer Res.* 2005; 11:900s-905s.
30. Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. *J Nat Cancer Inst* 1999; 91:2102-2106.
31. Hunter DJ, Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of the intake of vitamins C, E and A and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 329:234-240.
32. Chu KC, Anderson WF, Fritz A, Ries LA, Brawley OW. Frequency distributions of breast cancer characteristics classified by estrogen receptor and progesterone receptor status for eight racial/ethnic groups. *Cancer* 2001; 92:37-45.
33. Khuder SA, Mutgi AB. Breast cancer and NSAID use: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2001; 84:1188-1192.
34. Ristimaki A, Sivula A, Lundin J, Lundin M, Salminen T, Haglund C, Joensuu H, Isola J. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in breast cancer. *Cancer Res* 2002; 62:632-635.
35. Dawson MI. The importance of vitamin A in nutrition. *Curr Pharm Des* 2000; 6:311-325.
36. Hunter DJ, Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of the intake of vitamins C, E and A and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 329:234-240.
37. Esteva FJ, Glaspy J, Baidas S, Laufman L, Hutchins L, Dickler M, Tripathy D, Cohen R, DeMichele A, Yocum RC, Osborne CK, Hayes DF, Hortobagyi GN, Winer E, Demetri GD. Multicenter phase II study of oral bexarotene for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:999-1006.
38. Veronesi U, De Palo G, Marubini E, Costa A, Formelli F, Mariani L, Decensi A, Camerini T, Del Turco MR, Di Mauro MG, Muraca MG, Del Vecchio M, Pinto C, D'Aiuto G, Boni C, Campa T, Magni A, Miceli R, Perloff M, Malone WF, Sporn MB. Randomized trial of fenretinide to prevent second breast malignancy in women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1847-1856.