

Ανασκόπηση

Επικουρική θεραπεία του καρκίνου του μαστού: βασικές αρχές

Μ. Ζαφράκας
Τ. Τσαλίης
Α. Παπαδόπουλος
Α. Σόρτσης
Β. Ταρλατζής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί στις δυτικές χώρες μία σχετική μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού, γεγονός που κατά ένα σημαντικό μέρος αποδίδεται στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών μεθόδων. Η σύγχρονη επικουρική θεραπεία του καρκίνου του μαστού περιλαμβάνει τέσσερα σκέλη: την ακτινοθεραπεία, τη συστηματική κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, την ενδοκρινική και τη μοριακά στοχευμένη θεραπεία. Η επικουρική ακτινοθεραπεία θα πρέπει να χορηγείται μετά από συντηρητικές επεμβάσεις στις οποίες διατηρείται ο πάσχων μαστός, ενώ μετά από μαστεκτομή μόνο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για τοπική υποτροπή. Η επικουρική συστηματική κυτταροτοξική χημειοθεραπεία ενδείκνυται προς το παρόν σε όλες τις ασθενείς με θετικούς, αλλά και στις περισσότερες από τις ασθενείς με αρνητικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες. Στην επικουρική κυτταροτοξική χημειοθεραπεία του καρκίνου του μαστού έχουν εισαχθεί τα τελευταία χρόνια οι ανθρακυκλίνες και οι ταξάνες. Η ενδοκρινική θεραπεία ενδείκνυται μόνο σε ασθενείς με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς: πριν την εμμηνόπαυση ο συνδυασμός GnRH-αναλόγου και ταμοξιφαίνης, ενώ στην εμμηνόπαυση ή ταμοξιφαίνη ή και οι αναστολείς αρωματάσης. Τέλος, το μονοκλωνικό αντίσωμα trastuzumab που στοχεύει ειδικά την πρωτεΐνη HER2 αποτελεί τη μόνη προς το παρόν εγκεκριμένη μορφή επικουρικής μοριακά στοχευμένης θεραπείας.

Όροι ευρετηρίου: καρκίνος μαστού, επικουρική θεραπεία, συστηματική κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, ενδοκρινική θεραπεία, μοριακά στοχευμένη θεραπεία.

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

Αλληλογραφία:
Μ. Ζαφράκας
Α΄ Μαιευτική- Γυναικολογική Κλινική
Α.Π.Θ.
Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου
Περιφερειακή Οδός Θεσσαλονίκης
Ν. Ευκαρπία, 56403 Θεσσαλονίκη
Τηλ: 2310-693131
Κατατέθηκε: 11/1/09
Εγκρίθηκε: 9/3/09

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από τις αρχές της δεκαετίας του 1990 παρατηρήθηκε στις δυτικές χώρες για πρώτη φορά μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού, η οποία συνεχίζεται μέχρι τις μέρες μας^{1,2}. Η μείωση αυτή αποδόθηκε από τη μια μεριά στην ευρεία εφαρμογή μεθόδων δευτερογενούς πρόληψης, κυρίως στη διάδοση της μαστογραφίας και από την άλλη στην ανάπτυξη νέων μεθόδων θεραπειών^{1,2}. Η εφαρμογή αυτών των νεότερων θεραπευτικών μεθόδων βασίστηκε στη ριζική αλλαγή του συνολικού τρόπου αντίληψης της βιολογίας και της εξέλιξης του καρκίνου του μαστού, που πραγματοποιήθηκε σταδιακά από τη δεκαετία του 1970 ως τις αρχές τις δεκαετίας του 1980. Μέχρι τότε, η επικρατούσα θεωρία ήταν αυτή του Halstedt, ότι δηλαδή ο καρκίνος του μαστού είναι μία τοπική-περιοχική

νόσος και ότι η διασπορά των καρκινικών κυττάρων γίνεται αποκλειστικά μέσω της λεμφικής οδού³. Ωστόσο, η θεωρία του Halstedt καταρρίφθηκε από τις θεωρητικές προσεγγίσεις των Fischer και Veronesi και πολύ περισσότερο από τις κλινικές μελέτες τις οποίες οι δύο αυτοί ερευνητές συντόνισαν ανεξάρτητα ο ένας από τον άλλο στις ΗΠΑ και στην Ιταλία, αντίστοιχα³.

Σύμφωνα με τους Fischer και Veronesi, η διασπορά των καρκινικών κυττάρων μπορεί να πραγματοποιηθεί αιματογενώς ήδη από τα αρχικά στάδια της νόσου με τη μορφή κλινικά μη-ανιχνεύσιμων μικρο-μεταστάσεων, με τελικό αποτέλεσμα την κλινική εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων ακόμη και πολλά χρόνια μετά την αρχική διάγνωση και τοπική θεραπεία του καρκίνου του μαστού³. Κατά συνέπεια, η ριζική τοπική-περιοχική χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού είναι ανώφελη και επιβλαβής, δεδομένου ότι συνδέεται με σοβαρού βαθμού νοσηρότητα, ενώ από την άλλη μεριά είναι επιβεβλημένη η χορήγηση συστηματικής θεραπείας. Έτσι, η ριζική μαστεκτομή κατά Halstedt αντικαταστάθηκε από την τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή και το συνδυασμό τοπικής ευρείας εκτομής-επικουρικής ακτινοθεραπείας, ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις θεωρείται επιβεβλημένη πλέον η χορήγηση επικουρικής συστηματικής θεραπείας με τη μορφή κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας και ανάλογα με τις ενδείξεις με τη μορφή της ενδοκρινικής ή και της μοντέρας στοχευμένης θεραπείας³.

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Η χορήγηση επικουρικής ακτινοθεραπείας μετά από συντηρητική επέμβαση αφαίρεσης διηθητικού καρκίνου με διατήρηση του μαστού βασίζεται στις ιστορικές μελέτες των Fischer και Veronesi, που είναι γνωστές ως NSABP B-06 και Milan trial, αντίστοιχα. Στη μελέτη NSABP B-06 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-6) με τη συμμετοχή συνολικά 1.851 ασθενών με διηθητικό καρκίνο του μαστού έγινε σύγκριση ανάμεσα στην ολική μαστεκτομή, την ογκεκτομή μόνο και το συνδυασμό ογκεκτομής-ακτινοθεραπείας. Τα κύρια ευρήματα από τη μελέτη αυτή ήταν ότι ο συνδυασμός ογκεκτομής-ακτινοθεραπείας ήταν το ίδιο αποτελεσματικός με τη μαστεκτομή και υπερτερούσε έναντι της ογκεκτομής μόνο⁴. Στη μελέτη του Μιλάνου συμμετείχαν 701 ασθενείς και έγινε σύγκριση ανάμεσα στη ριζική μαστεκτομή και στο συνδυασμό συντηρητικής επέμβασης με διατήρηση του μαστού και ακτινοθεραπείας. Το κύριο συμπέρασμα αυτής της μελέτης ήταν ότι οι δύο αυτές θεραπευτικές προσεγγίσεις ήταν το ίδιο αποτελεσματικές⁵. Έτσι, τις δύο αυτές μελέτες ακολούθησε ευρεία διάδοση σε όλο τον κόσμο των συντηρητικών επεμβάσεων με διατήρηση του μαστού

σε συνδυασμό με μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία και αντίστοιχη μείωση του αριθμού των μαστεκτομών⁶.

Μετά από συντηρητική επέμβαση με διατήρηση του μαστού η ακτινοβολία εφαρμόζεται:

- α) ομοιογενώς σε ολόκληρο τον υπολειπόμενο μαστό - συνολική δόση 45-50 Gy διαιρεμένη σε ημερήσιες δόσεις 1,8-2 Gy (ίδια δόση και σε κακής πρόγνωσης καρκίνωμα in situ των πόρων - DCIS - \geq 5-6 βαθμών της τροποποιημένης ταξινόμησης van Nuys),
- β) εμπειρικά στην περιοχή όπου υπήρχε ο όγκος που αφαιρέθηκε (boost) (συνήθως 60 Gy) και
- γ) στους λεμφαδένες της μασχαλιαίας κοιλότητας, της έσω μαστικής (παραστερνικά) και στους υπερχλειδίου-ους λεμφαδένες (συνολική δόση 45-50 Gy διαιρεμένη σε ημερήσιες δόσεις 1,8-2 Gy).

Το κυριότερο μειονέκτημα της ακτινοθεραπείας είναι η καρδιοτοξικότητα, ιδιαίτερα σε όγκους του αριστερού μαστού, η οποία πάντως έχει μειωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια χάρη στην πρόοδο της τεχνολογίας^{7,8}.

Σήμερα το ερευνητικό ενδιαφέρον σε ό,τι αφορά την επικουρική ακτινοθεραπεία μετά από συντηρητική επέμβαση με διατήρηση του μαστού εστιάζεται κυρίως στην ταυτοποίηση υπο-ομάδων ασθενών στις οποίες δεν είναι απαραίτητη η ακτινοθεραπεία, καθώς και στο αν έχει πλεονεκτήματα η χορήγηση μίας τοπικής δόσης (boost) μετά από τυπική ακτινοβολία ολόκληρου του μαστού⁷.

Διχογνωμία υπάρχει γενικώς σε ό,τι αφορά την ακτινοθεραπεία μετά από μαστεκτομή, γεγονός που οφείλεται στη σχετική έλλειψη στοιχείων από προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες.

Με βάση εμπειρικά κυρίως κριτήρια, ακτινοθεραπεία μετά από μαστεκτομή συνιστάται σε ασθενείς με:

- α) τέσσερις ή περισσότερους διηθημένους μασχαλιαίους λεμφαδένες,
- β) όγκους T3 ή T4 και
- γ) διήθηση παρακείμενου στον όγκο δέρματος ή μυός.

Στις περιπτώσεις αυτές η ακτινοβολία εφαρμόζεται

- α) στο θωρακικό τοίχωμα,
- β) στους υπερ- και υπο-κλειδίου-ους λεμφαδένες (εάν υπάρχουν τέσσερις ή περισσότεροι διηθημένοι μασχαλιαίοι λεμφαδένες) και
- γ) κατ' εξαίρεση στη μασχαλιαία κοιλότητα, εάν υπάρχουν κλινικά εμφανείς υπολειπόμενες μεταστάσεις.

Υπό έρευνα βρίσκονται ο ρόλος της ακτινοθεραπείας μετά από μαστεκτομή με ακτινοβολία των λεμφαδένων της έσω μαστικής καθώς και μετά από προεγχειρητική χημειοθεραπεία^{8,9}.

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η αξία της χορήγησης επικουρικής συστηματικής κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας (adjuvant systemic cy-

totoxic chemotherapy) σε σύγκριση με τη μη-χορήγηση χημειοθεραπείας έχει εδραιωθεί από πολλά χρόνια, με τις πρώτες κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν ειδικά για αυτό το σκοπό¹⁰. Τα πρώτα σχήματα χημειοθεραπείας, τόσο σε επίπεδο κλινικών μελετών όσο και σε επίπεδο ρουτίνας βασίζονταν γενικώς στο συνδυασμό CMF (κυκλοφωσφαμίδη –μεθοτρεξάτη -5-φλουο-ουρακίλη). Σταδιακά, στην επικουρική συστηματική κυτταροτοξική χημειοθεραπεία του καρκίνου του μαστού προστέθηκαν αρχικά οι ανθρακυκλίνες (δοξορουμπικίνη και επιρουμπικίνη) και στη συνέχεια οι ταξάνες (δοσιταξέλη – Taxotere® - και πακλιταξέλη Taxol®)^{11,12}.

Σήμερα, τα σχήματα πολύ-χημειοθεραπείας που εφαρμόζονται πιο συχνά διεθνώς είναι:

α) ο συνδυασμός κυκλοφωσφαμίδης με μία ανθρακυκλίνη και 5-φλουο-ουρακίλη (με τις παραλλαγές CAF και FAC, στις οποίες η χρησιμοποιούμενη ανθρακυκλίνη είναι η δοξορουμπικίνη, και τις CE120F και FEC, στις οποίες η ανθρακυκλίνη είναι η επιρουμπικίνη),

β) ο συνδυασμός δοξορουμπικίνης, κυκλοφωσφαμίδης με μία από τις ταξάνες (κυρίως TAC- δοσιταξέλη, δοξορουμπικίνη, κυκλοφωσφαμίδη- και AC-T - δοξορουμπικίνη, κυκλοφωσφαμίδη, πακλιταξέλη)^{11,12}.

Τα περισσότερα από αυτά τα σχήματα χορηγούνται σε έξι κύκλους, κάθε τρεις εβδομάδες. Υπάρχουν ωστόσο και σχήματα σύμφωνα με τα οποία τα χημειοθεραπευτικά χορηγούνται σε υψηλή σχετικά δόση (dose intense) ή σε μικρότερα μεσοδιαστήματα (dose dense), τα οποία αξιολογούνται κυρίως σε κλινικές μελέτες^{11,12}.

Διεθνώς υπάρχει γενικά ομοφωνία ως προς το ότι η επικουρική συστηματική κυτταροτοξική χημειοθεραπεία ενδείκνυται σε διηθητικό καρκίνο του μαστού με θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες (ειδικά όταν υπάρχουν τέσσερις ή περισσότεροι θετικοί λεμφαδένες), ενώ αντενδείκνυται στο καρκίνωμα in situ, αφού πρόκειται για καθαρά τοπική νόσο¹¹. Την «προβληματική» ομάδα αποτελούν ασθενείς με αρνητικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες (pN0) και κυρίως οι ασθενείς που έχουν σχετικά μικρούς πρωτοπαθείς όγκους (pT1)^{3,11,12}. Στοιχεία από μεγάλες διεθνείς τράπεζες δεδομένων δείχνουν ότι η πενταετής επιβίωση ασθενών με νόσο pT1, pN0 είναι 95% και ειδικά όταν ο πρωτοπαθής όγκος είναι μικρότερος του 1cm η πενταετής επιβίωση φτάνει στο 98% χωρίς χημειοθεραπεία. Αν και η χορήγηση επικουρικής συστηματικής κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας αποτελεί υπερ-θεραπεία, λόγω των πιθανών επιπλοκών της (καταβολή, έμετοι, αλωπεκία, καταστολή μυελού των οστών, φλεγμονές, μυαλγία και νευροπάθεια, καρδιοτοξικότητα, γνωσιακές διαταραχές), οι περισσότερες από τις ασθενείς αυτές δε θα αποφύγουν τελικά αυτή τη μορφή θεραπείας^{3,11,12}. Στην πράξη, επικουρική συστηματική κυτταροτοξική χημειοθεραπεία δε χορη-

γείται σε ορισμένες υποκατηγορίες ασθενών με καρκίνο του μαστού με αρνητικούς λεμφαδένες, που χαρακτηρίζονται ως κατηγορίες χαμηλού κινδύνου με βάση τα κλινικά και μοριακά χαρακτηριστικά της νόσου και γενικά σε ασθενείς με μικρό προσδόκιμο επιβίωσης λόγω ηλικίας ή βαριάς γενικής κατάστασης εξαιτίας άλλων παθήσεων^{3,11}.

Σε ό,τι αφορά τον κατάλληλο χρόνο έναρξης χορήγησης της χημειοθεραπείας, αυτός φαίνεται ότι δε θα πρέπει να υπερβαίνει τις 60 μέρες μετά από την χειρουργική επέμβαση και κατά συνέπεια η χημειοθεραπεία πρακτικά προηγείται χρονικά της ακτινοθεραπείας¹². Εκτός από τα κλασικά σχήματα επικουρικής συστηματικής κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας (adjuvant systemic cytotoxic chemotherapy) που χορηγούνται μετά την ολοκλήρωση της χειρουργικής θεραπείας, τα τελευταία δεκαπέντε κυρίως χρόνια πραγματοποιούνται μεγάλης κλίμακας μελέτες που αξιολογούν τη δυνατότητα προεγχειρητικής χορήγησης της χημειοθεραπείας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του μαστού (δηλαδή με μεγάλους όγκους, αλλά χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις). Στα πλεονεκτήματα της προεγχειρητικής, της λεγόμενης και νέο-επικουρικής θεραπείας (neoadjuvant systemic cytotoxic chemotherapy), περιλαμβάνονται η δυνατότητα παρακολούθησης της ανταπόκρισης του όγκου στη χημειοθεραπεία in vivo και κατά συνέπεια η δυνατότητα αλλαγής του χορηγούμενου φαρμάκου σε περίπτωση μη-ικανοποιητικής ανταπόκρισης, η μεγαλύτερη πιθανότητα διατήρησης του μαστού με αποφυγή της μαστεκτομής και το καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα σε μεγαλύτερους όγκους¹³. Από την άλλη μεριά, στις κλινικές μελέτες δεν έχει παρατηρηθεί ούτε αύξηση της συχνότητας των τοπικών υποτροπών και ούτε και μείωση της επιβίωσης. Πριν από τη χορήγηση προεγχειρητικής χημειοθεραπείας είναι απαραίτητη η ιστολογική επιβεβαίωση της διάγνωσης της κακοήθειας, η οποία πραγματοποιείται κατά προτίμηση με υπερηχογραφικά κατευθυνόμενη βιοψία. Η υπερηχογραφία αποτελεί επίσης και την καλύτερη μέθοδο παρακολούθησης της ανταπόκρισης του όγκου στη χημειοθεραπεία^{13,14}.

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ήδη από το 1896 είχε γίνει η κλινική παρατήρηση σε μία προ-εμμηνοπαυσιακή ασθενή με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του μαστού ότι μετά από αμφοτερόπλευρη ωθηκεκτομή ο πρωτοπαθής όγκος μπορούσε να μειωθεί σημαντικά. Ωστόσο, η πρώτη τυχαίοποιημένη μελέτη αξιολόγησης του ρόλου της ωθηκεκτομής σε προ-εμμηνοπαυσιακές ασθενείς με καρκίνο του μαστού ξεκίνησε μόλις το 1948, αφού μέχρι τότε η διακοπή της ωθηκεκτικής λειτουργίας γινόταν σε εμπειρική βάση είτε με ωθηκεκτομή είτε με ακτινοβολία. Από τη δεκαετία

του 1970 ξεκίνησε η εποχή της φαρμακευτικής ενδοκρινικής θεραπείας του καρκίνου του μαστού, με την εφαρμογή της ταμοξιφαίνης¹⁵. Σήμερα, οι περισσότεροι ειδικοί συμφωνούν, ότι με βάση τα υπάρχοντα στοιχεία από δημοσιευμένες κλινικές τυχαιοποιημένες μελέτες, η ενδεικνυόμενη επικουρική ενδοκρινική θεραπεία σε προ-εμμηνοπαυσιακές ασθενείς με διηθητικό καρκίνο μαστού και θετικούς ορμονικούς υποδοχείς είναι η χορήγηση GnRH-αναλόγου για καταστολή της ωθηθικής λειτουργίας για 2-3 έτη σε συνδυασμό με ταμοξιφαίνη για πέντε χρόνια. Αποδεκτή γίνεται επίσης ως μέθοδος καταστολής της ωθηθικής λειτουργίας η αμφοτερόπλευρη ωθηθεκτομή, αλλά όχι η ακτινοβολία¹¹.

Σε ό,τι αφορά την επικουρική ενδοκρινική θεραπεία σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με διηθητικό καρκίνο μαστού και θετικούς ορμονικούς υποδοχείς, η ταμοξιφαίνη αποτέλεσε για πολλά χρόνια τη βασική θεραπευτική ουσία. Η ιδανική διάρκεια της θεραπείας με ταμοξιφαίνη θεωρείται με βάση τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ότι είναι τα πέντε χρόνια, με ημερήσια δόση 20mg^{11,16,17}. Ωστόσο, υπολογίζεται ότι 10% των ασθενών σταματούν την ταμοξιφαίνη λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, στις οποίες περιλαμβάνονται εξάψεις, μυοσκελετικά άλγη, δυσάρεστες κολπικές εκκρίσεις και σπανιότερα οστεοπόρωση, θρομβοεμβολικά επεισόδια και καρκινογένεση στο ενδομήτριο. Το γεγονός αυτό οδήγησε σταδιακά, μέσα από διαδοχικές κλινικές μελέτες, στη σημερινή διάδοση των αναστολέων αρωματάσης γ' γενεάς στην ενδοκρινική θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών ασθενών. Οι δραστηριές ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες αυτές και κατά συνέπεια χρησιμοποιούνται σήμερα είναι η αναστροζόλη, η λετροζόλη και η εξεμεστάνη.

Στις κλινικές μελέτες συγκρίθηκαν η χορήγηση μόνο ταμοξιφαίνης για πέντε χρόνια με τη χορήγηση ταμοξιφαίνης για δύο ή τρία χρόνια ακολουθούμενη από αναστολέα αρωματάσης για τρία ή δύο χρόνια, αντίστοιχα, ή με τη χορήγηση πρώτα του αναστολέα αρωματάσης (για δύο ή τρία χρόνια) και μετά της ταμοξιφαίνης (για τρία ή δύο χρόνια, αντίστοιχα) ή με τη χορήγηση μόνο αναστολέα αρωματάσης για πέντε χρόνια. Τα μέχρι σήμερα αποτελέσματα από αυτές τις μελέτες δείχνουν ότι η χορήγηση μόνο αναστολέα αρωματάσης για πέντε χρόνια, καθώς και η προσθήκη των αναστολέων αρωματάσης είτε πριν είτε μετά την ταμοξιφαίνη πλεονεκτούν έναντι της θεραπείας μόνο με ταμοξιφαίνη για πέντε χρόνια. Το ποια σειρά χορήγησης (πριν ή μετά την ταμοξιφαίνη) ή το αν η θεραπεία μόνο με αναστολέα αρωματάσης έχει τα περισσότερα πλεονεκτήματα, καθώς και το ποια δραστηριή ουσία υπερτερεί έναντι των άλλων δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο από τα στοιχεία των κλινικών μελετών, αν και η έναρξη της ενδοκρινικής θεραπείας με αναστολέα αρωματάσης φαίνεται να

έχει κάποια μικρά πλεονεκτήματα^{11,16,18-20}.

Ο μηχανισμός δράσης των αναστολέων αρωματάσης βασίζεται στην αναστολή του ενζύμου αρωματάσης, το οποίο μετατρέπει τα προερχόμενα από τα επινεφρίδια ανδρογόνα σε οιστρογόνα, κυρίως στο λιπώδη και στο μυϊκό ιστό, μειώνοντας έτσι την ενδογενή εξωωθηθική παραγωγή οιστρογόνων. Υπολογίζεται ότι μόνο 3% περίπου των ασθενών διακόπτουν τη θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι αναστολείς αρωματάσης γ' γενεάς έχουν πάντως καλύτερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με την ταμοξιφαίνη ως προς τις εξάψεις, την κολπική έκκριση, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια και την καρκινογένεση στο ενδομήτριο, αλλά υστερούν ως προς μυοσκελετικά άλγη και τον κίνδυνο οστεοπόρωσης^{15,16}. Για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με διηθητικό καρκίνο του μαστού που υποβάλλονται σε ενδοκρινική θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης συνιστάται η χορήγηση διφωσφονικών και κυρίως του ζολενδρονικού οξέος²¹. Αξίζει να σημειωθεί, ότι η χορήγηση αναστολέων αρωματάσης σε προ-εμμηνοπαυσιακές ασθενείς με διηθητικό καρκίνο του μαστού, καθώς και σε ασθενείς με καρκίνωμα in situ δεν είναι εγκεκριμένη έξω από το πλαίσιο κλινικών μελετών.

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΜΟΡΙΑΚΑ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Από το 2005 γίνεται αποδεκτή η επικουρική χορήγηση μοριακά στοχευμένης θεραπείας με τη μορφή του μονοκλωνικού αντισώματος trastuzumab (Herceptin®) σε ασθενείς με διηθητικό καρκίνο του μαστού, των οποίων ο πρωτοπαθής όγκος εμφανίζει ενίσχυση του γονιδίου HER-2¹¹. Το HER-2, που είναι επίσης γνωστό ως ERBB2 ή HER-2/neu, ανήκει σε μία οικογένεια τεσσάρων γονιδίων, που κωδικοποιούν διαμεμβρανικούς υποδοχείς τυροσινικής κινάσης, οι οποίοι συμβάλλουν στην κυτταρική αύξηση, στην κυτταρική διαφοροποίηση και στην κυτταρική επιβίωση^{22,23}. Υπερ-έκφραση του HER-2 παρατηρείται σε 20-25% των καρκίνων του μαστού και σχετίζεται με κακή πρόγνωση, γεγονός που οδήγησε στην ανάπτυξη θεραπευτικών μεθόδων που να στοχεύουν ειδικά την πρωτεΐνη HER-2^{24,25}. Το trastuzumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται ειδικά και αποκλείει τους υπεράριθμους HER2 στην επιφάνεια του καρκινικού κυττάρου. Η υπερ-έκφραση του HER2 ανιχνεύεται με ανοσοϊστοχημική εξέταση του πρωτοπαθούς όγκου ή και συμπληρωματικά με φθορίζοντα υβριδισμό in situ (fluorescent in situ hybridisation – FISH). [13–15].

Οι περισσότεροι ειδικοί συμφωνούν, ότι ως επικουρική θεραπεία το trastuzumab θα πρέπει να χορηγείται για ένα έτος. Το κύριο πλεονέκτημά του είναι ότι δεν

έχει τις ανεπιθύμητες παρενέργειες της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας. Η κυριότερη ανεπιθύμητη ενέργεια του trastuzumab είναι η καρδιοτοξικότητα, που παρατηρείται σε ορισμένες ασθενείς^{11,26,27}.

Summary

Zafarakas M, Tsalikis T, Papadopoulos A, Sortsis A, Tarlatzis B.

Adjuvant therapy of breast cancer: basic principles

Helen Obstet Gynecol 21(2):164-169, 2009

In recent years, there has been a decline in breast cancer mortality in western countries, and this has been largely attributed to development of novel therapeutic methods. Current adjuvant therapy for breast cancer includes four arms: adjuvant radiotherapy, systemic cytotoxic chemotherapy, endocrine and targeted therapy. Adjuvant radiotherapy should be administered only after breast conserving surgery, while post-mastectomy radiotherapy should be given only in cases with high risk for local recurrence. Adjuvant systemic cytotoxic chemotherapy is indicated in all lymph node positive patients, and most lymph node negative patients. In recent years anthracyclines and taxanes have been introduced in the adjuvant systemic cytotoxic chemotherapy of breast cancer. Endocrine therapy is indicated only in patients with positive hormone receptors: in premenopausal women the combination of a GnRH-analogue with tamoxifen, and in postmenopausal women tamoxifen and/or aromatase inhibitors. Finally, the monoclonal antibody trastuzumab, which targets specifically the HER2-protein, is at the present time the only approved form of targeted therapy in the adjuvant setting.

Key words: breast cancer, adjuvant therapy, radiotherapy, systemic cytotoxic chemotherapy, endocrine therapy, targeted therapy.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55:74-108.
2. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P: Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18:581-592.
3. Jänicke F. Prognostische und prädiktive Faktoren beim Mammakarzinom. In: *Management des Mammakarzinoms. 2. Auflage.* Kreienderg R, Volm T, Moebus V, Alt D (Hsg). Springer. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokio 2002, S. 143-159.
4. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1233-1241.
5. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1227-1232.
6. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366:2087-2106.
7. Vicini FA, Remouchamps V, Kestin L. Role of radiation therapy in stage I and II breast cancer. In: *Advanced Therapy of Breast Disease. Second Edition.* Singletary, Robb, Hortobagyi (eds). BC Decker Inc. Hamilton, London 2004, p. 368-378.
8. Müller RP. Strahlentherapie des Mammakarzinoms. In: *Management des Mammakarzinoms. 2. Auflage.* Kreienderg R, Volm T, Moebus V, Alt D (Hsg). Springer. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokio 2002, S.205-226.
9. Pierce LJ. Postmastectomy radiotherapy in operable breast cancer. In: *Advanced Therapy of Breast Disease. Second Edition.* Singletary, Robb, Hortobagyi (eds). BC Decker Inc. Hamilton, London 2004, p. 439-450.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365:1687-1717.
11. Harbeck N, Jakesz R. St. Gallen 2007: Breast Cancer Treatment Consensus Report. *Breast Care* 2007; 2:130-134.
12. McDermott RS, Goldstein LJ. Adjuvant Chemotherapy. In: *Advanced Therapy of Breast Disease. Second Edition.* Singletary, Robb, Hortobagyi (eds). BC Decker Inc. Hamilton, London 2004, p. 467-478.
13. Green MC, Thomas E. Preoperative systemic therapy for breast cancer. In: *Advanced Therapy of Breast Disease. Second Edition.* Singletary, Robb, Hortobagyi (eds). BC Decker Inc. Hamilton, London 2004, p. 479-488.
14. de Waal JC, Prechtel K, Weitz J, Staufer F, Pankratz-Hauer M, Nerlich A. [Scope and limitations of

- diagnostics in breast disease--focussing on large core biopsy]. *Ultraschall Med* 2006; 27:456-461.
15. Czarraway H, Davidson NE. Adjuvant hormonal therapy in premenopausal women. In: *Advanced Therapy of Breast Disease*. Second Edition. Singletary, Robb, Hortobagyi (eds). BC Decker Inc. Hamilton, London 2004, p. 451-458.
 16. Buzdar AU, Gradishar WJ. Adjuvant hormonal therapy for early breast cancer in postmenopausal women. In: *Advanced Therapy of Breast Disease*. Second Edition. Singletary, Robb, Hortobagyi (eds). BC Decker Inc. Hamilton, London 2004, p. 459-466.
 17. Fisher B, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N, Costantino J, Redmond C, Fisher ER, Bowman DM, Deschznes L, Dimitrov NV, Margolese RG, Robidoux A, Shibata H, Terz J, Paterson AH, Feldman MI, Farrar W, Evans J, Lickley HL. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1529-1542.
 18. Gibson LJ, Dawson CK, Lawrence DH, Bliss JM. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD003370.
 19. Wheler J, Johnson M, Seidman A. Adjuvant therapy with aromatase inhibitors for postmenopausal women with early breast cancer: evidence and ongoing controversy. *Semin Oncol* 2006; 33: 672-680.
 20. Jonat W, Gnant M, Boccardo F, Kaufmann M, Rubagotti A, Zuna I, Greenwood M, Jakesz R. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006; 7:991-996.
 21. Coleman RE, Body JJ, Gralow JR, Lipton A. Bone loss in patients with breast cancer receiving aromatase inhibitors and associated treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2008; 34 Suppl 1:S31-42.
 22. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2:127-137.
 23. Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:361-370.
 24. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235:177-182.
 25. Press MF, Bernstein L, Thomas PA, Meisner LF, Zhou JY, Ma Y, Hung G, Robinson RA, Harris C, El-Naggar A, Slamon DJ, Phillips RN, Ross JS, Wolman SR, Flom KJ. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1997; 15:2894-2904.
 26. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Long I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Róschhoff J, Suto T, Greatorex V, Ward C, Strachle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1659-1672.
 27. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1673-1684.