

Άρθρο ενημέρωσης

Φαρμακευτική πρόληψη του γυναικολογικού καρκίνου

Θ. Αργυρίου
Δ. Βαβίλης
Ι.Ν. Μπόντης

Περίληψη

Η φαρμακευτική πρόληψη (chemoprevention) του γυναικολογικού καρκίνου έχει ως στόχο, μέσω της βελτίωσης των γνώσεών μας γύρω από την καρκινογένεση, την παρεμπόδιση του αρχικού καρκινογόνου συμβάντος σε ένα κύτταρο και την άρση της δράσης πιθανών προαγωγών της καρκινογένεσης με τη χρήση συγκεκριμένων φαρμάκων ή και ουσιών που περιέχονται στη διατροφή μας. Κλινικά, βιολογικά, επιδημιολογικά καθώς και πειραματικά δεδομένα συνετέλεσαν στο να αναγνωρισθεί ο καθοριστικός ρόλος του HPV στην παθογένεια του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, η σπουδαιότητα της αντιροπιστικής δράσης της προγεστερόνης στο ενδομήτριο, ο ρόλος της διαδικασίας ανανέωσης του επιθηλίου της κάψας της ωοθήκης, όπως και η αιτιολογική σχέση οιστρογόνων και καρκινογένεσης στο μαστό. Όλα αυτά προσφέρουν μία αφετηρία για τη φαρμακευτική πρόληψη του γυναικολογικού καρκίνου.

Όροι ευρετηρίου: Καρκίνος τραχήλου, καρκίνος ενδομητρίου, καρκίνος ωοθηκών, καρκίνος μαστού, πρόληψη, φαρμακευτική πρόληψη.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στο παρόν άρθρο παρουσιάζεται η φαρμακευτική πρόληψη του γυναικολογικού καρκίνου και πιο συγκεκριμένα η πρωτογενής, χωρίς να γίνεται μνεία των χειρουργικών μεθόδων πρόληψης, καθώς και της δευτερογενούς πρόληψης.

Γενικά, στόχοι της φαρμακευτικής πρόληψης (chemoprevention) είναι η παρεμπόδιση του αρχικού καρκινογόνου συμβάντος σε ένα κύτταρο και η άρση της δράσης πιθανών προαγωγών της καρκινογένεσης με τη χρήση συγκεκριμένων φαρμάκων ή και ουσιών που περιέχονται στη διατροφή. Απαραίτητη προϋπόθεση για την εφαρμογή της πρωτογενούς φαρμακευτικής πρόληψης είναι η βελτίωση των γνώσεών μας σχετικά με την καρκινογένεση⁽¹⁾.

Διάφορες φαρμακευτικές ουσίες, αλλά και ουσίες της καθημερινής μας διατροφής, ακόμη δε και αλλαγή στον τρόπο ζωής (lifestyle) φαίνεται ότι ασκούν σε κάποιο βαθμό, άλλοτε άλλον, προστατευτική δράση εναντίον του γυναικολογικού καρκίνου (πίνακας 1).

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Φαίνεται πλέον σίγουρο ότι βρισκόμαστε στο τέλος μιας οδύσσειας που ξεκίνησε πριν από 160 χρόνια, όταν ο καθηγητής Rigoni-Stern στην

Α΄ Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική
Α.Π.Θ.
Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου»
Αλληλογραφία:
Δρ. Θεόδωρος Αργυρίου
Μητροπόλεως 28
54624, Θεσσαλονίκη
Τηλ./fax: 2310 286130
E-mail: theoarg@hotmail.com
Κατατέθηκε: 06/10/2005
Εγκρίθηκε: 03/12/2005

Βερόνα της Ιταλίας ανακοίνωνε, μεταξύ άλλων, τη σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας μεταξύ άγαμων γυναικών και καλογριών συγκρινόμενες με έγγαμες⁽²⁾.

Η καθοριστική φάση ξεκίνησε πριν από 20 χρόνια στο εργαστήριο του zur Hausen στη Heidelberg της Γερμανίας, όπου αναγνωρίστηκε ο καθοριστικός ρόλος του HPV 16 στην παθογένεια του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας⁽³⁾. Σήμερα έχει αποδειχθεί ο ρόλος των HPV ως απαραίτητη αιτία στη δημιουργία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας⁽⁴⁾ και λύθηκε σε μεγάλο μέρος το πολύπλοκο puzzle της ιογενούς ογκογένεσης⁽⁵⁾.

Η ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου είναι τελικά μια σταδιακή, συνδυασμένη διεργασία επίμονης HPV λοίμωξης⁽⁶⁾, διαταραχής των ικών ογκογονιδίων⁽⁷⁾ και συσσωρευσης περαιτέρω γενετικών δεδομένων⁽⁸⁾. Η παρατήρηση ότι η L1, κύρια πρωτεΐνη του ικού καψιδίου, έχει την ενδογενή ικανότητα να σχηματίζει μόρια που προσομοιάζουν με τον ιό, (virus-like particles) VLP, προσέφερε ένα μεγάλο τεχνολογικό πλεονέκτημα για την παρασκευή του εμβολίου έναντι του HPV⁽⁹⁾. Η έρευνα γύρω από το θέμα του εμβολίου είναι εκτεταμένη. Ήδη μεγάλος αριθμός γυναικών, σε προχωρημένες κλινικές μελέτες, έχει εμβολιαστεί με το εμβόλιο HPV 16 VLP και μέχρι στιγμής τα αποτελέσματα είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά⁽¹⁰⁾. Εκτός από το μονοδύναμο HPV 16 VLP ήδη δοκιμάζεται και το διδύναμο για τους τύπους 16 και 18, καθώς και το τετραδύναμο για τα στελέχη 6, 11, 16 και 18⁽¹¹⁻¹³⁾. Η παρασκευή του εμβολίου έναντι του HPV φαίνεται ότι θα δώσει λύση στο πρόβλημα του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, αν και υπάρχουν αρκετά εμπόδια που πρέπει να υπερκεραστούν.

Φυσικά δε θα πρέπει να παραληφθεί ότι οι ιοί 16, 18, 31 και 35 του HPV εντοπίζονται στο 80% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και η απουσία διασταυρούμενης αντίδρασης μεταξύ των IgG αντισωμάτων και των διαφόρων τύπων VLP πιθανόν να καθιστά απαραίτητη τη δημιουργία ενός πολυδύναμου εμβολίου με διάφορους τύπους VLP⁽¹⁴⁾. Ακόμη, όπως φαίνεται από επιδημιολογικές μελέτες, δεδομένης της προτίμησης ορισμένων τύπων του ιού σε ορισμένες γεωγραφικές περιοχές, πιθανόν θα πρέπει να είναι εξειδικευμένο, για τους τύπους του ιού στη συγκεκριμένη περιοχή⁽¹⁵⁾. Τέλος, δε θα πρέπει να παραγνωρίζεται η σημασία ορισμένων κοινωνικοοικονομικών παραγόντων. Για παράδειγμα, το οικονομικό κόστος για μαζικό εμβολιασμό θα είναι τεράστιο. Πώς θα καλυφθεί; Ποιος πρέπει και ποιος θέλει να εμβολιαστεί; Θα εμβολιαστούν και οι άνδρες; Θα δεχθούν οι γονείς να εμβολιάσουν τους γιους τους, οι άνδρες να εμβολιαστούν οι ίδιοι για μια ασθένεια που δεν πρόκειται να προσβάλει τους ίδιους; Θα γίνει ο εμβολιασμός αποδεκτός σε πολιτισμικούς κύκλους με αυστηρή σεξουαλική ηθική; Τα

ερωτήματα και τα εμπόδια είναι όπως φαίνεται αρκετά. Το κέρδος, όμως, θα είναι τεράστιο, άρα πρέπει να θεωρείται βέβαιο ότι ο μαζικός εμβολιασμός θα γίνει τα επόμενα χρόνια.

Όσον αφορά στη χρήση ενισχυτών του ανοσοποιητικού συστήματος, αυτή απευθύνεται σε ασθενείς με HIV λοίμωξη ή σε ασθενείς που βρίσκονται σε ανοσοκαταστολή και οι οποίες έχουν αυξημένη πιθανότητα λοίμωξης με HPV και νεοπλασματικών βλαβών του τραχήλου⁽¹⁶⁻²⁰⁾. Επομένως, η υποστήριξη της άμυνας του ανοσοποιητικού συστήματος, πέραν της αντιμετώπισης του πρωτοπαθούς παράγοντα, έμμεσα βοηθά στην πρόληψη της HPV λοίμωξης και της καρκινογένεσης στον τραχήλο.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ

Κλινικά, βιολογικά και επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι παρατεταμένη οιστρογονική διέγερση του ενδομητρίου χωρίς την αντιοιστροπική δράση της προγεστερόνης αυξάνει τον κίνδυνο υπερπλασίας και ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου.

Τα πλέον χρησιμοποιούμενα φάρμακα, που χορηγούνται φυσικά για άλλο λόγο αλλά έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου, είναι τα αντισυλληπτικά από το στόματος. Προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι ο συνδυασμός οιστρογόνου και προγεσταγόνου μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου⁽²²⁾. Φαίνεται ότι η προστατευτική δράση είναι ανάλογη της διάρκειας χρήσης του φαρμάκου. Χρήση αντισυλληπτικών για τουλάχιστο 12 μήνες μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου κατά 40%⁽²³⁾. Αυτή η μείωση ανέρχεται σε 80% σε γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά από το στόματος για τουλάχιστο μια δεκαετία⁽²⁴⁾. Επιπλέον, η προστατευτική δράση εξακολουθεί να υφίσταται και μετά τη διακοπή των αντισυλληπτικών. Υποστηρίζεται ότι η προστασία αυτή διαρκεί μέχρι και 20 χρόνια από τη διακοπή των αντισυλληπτικών⁽²⁵⁾. Η λήψη συνδυασμένων αντισυλληπτικών από το στόματος ίσως να είναι ο λόγος μείωσης της συχνότητας καρκίνου του ενδομητρίου σε γυναίκες μικρότερες των 55 ετών, που παρατηρήθηκε στη Δανία, τη Σουηδία και το Ηνωμένο Βασίλειο⁽²⁶⁾.

Τα GnRH ανάλογα επηρεάζουν τον πολλαπλασιασμό των ενδομητρικών κυττάρων τόσο έμμεσα μέσω του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκη, όσο και άμεσα, δρώντας τοπικά στους GnRH-α υποδοχείς. Η χρήση τους σε γυναίκες με υπερπλασία του ενδομητρίου έχει ως σκοπό την υποστοροφή του υπερπλαστικού ενδομητρίου και την αποφυγή ανάπτυξης αδενοκαρκινώματος⁽²⁷⁻²⁹⁾.

Ακόμη, σε νεαρές γυναίκες με ενδοκρινολογική διαταραχή (PCOS, μεταβολικό σύνδρομο, υπερ-, υποθυρεοειδισμό, υπερπρωλακτιναιμία κ.ά.), η οποία προκαλεί

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Φαρμακευτικές ουσίες που ασκούν προστατευτική δράση εναντίον του γυναικολογικού καρκίνου.

Τράχηλος	Ενδομήτριο	Ωοθήκη	Μαστός
<ul style="list-style-type: none"> ● Εμβόλιο έναντι HPV ● Ενισχυτές του ανοσοποιητικού 	<ul style="list-style-type: none"> ● Αντισυλληπτικό δισκίο ● GnRH-ανάλογα ● Αναστολείς αρωματάσης ● Αντιδιαβητικά (διγουανιδία) ● Στατίνες 	<ul style="list-style-type: none"> ● Αντισυλληπτικό δισκίο ● Αναστολείς αγγειοτενσίνης II ● NSAIDs 	<ul style="list-style-type: none"> ● SERMs (Ταμοξιφαίνη, ραλοξιφαίνη) ● Αναστολείς αρωματάσης ● GnRH-ανάλογα ● Διατροφικοί παράγοντες

ανωοθυλακιορρηξία -η ανωοθυλακιορρηξία μπορεί να χαρακτηριστεί ως η αιτία για ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος του ενδομητρίου- εφόσον αυτό είναι εφικτό, πρέπει να γίνει αιτιολογική αγωγή. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις, επαρκής υποστήριξη με προγεσταγόνο (κυκλική, συνδυασμένο αντισυλληπτικό χάπι, συνδυασμένο με προγεσταγόνο ενδομήτριο σπείραμα) ή χορήγηση GnRH αναλόγων μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου⁽³⁰⁻³²⁾.

Επίσης, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναίμια φαίνεται να σχετίζονται με πιο επιθετική πορεία του συγκεκριμένου καρκίνου. Τα στοιχεία επιβεβαιώνουν την άποψη της ανάγκης πρόληψης και θεραπείας των μεταβολικών - ορμονικών διαταραχών σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Σύμφωνα με αυτή την προσέγγιση, η χρήση αντιδιαβητικών φαρμάκων όπως διγουανιδίων αλλά και στατινών σε γυναίκες με τέτοιες μεταβολικές διαταραχές, θα μπορούσε να συμβάλει στη μείωση της ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου⁽³³⁾.

Τέλος, ο αναστολέας της αρωματάσης αναστραζόλη συνιστά μια νέα φαρμακευτική προσέγγιση, όπου απαιτείται καταστολή της σύνθεσης οιστρογόνων, για την αντιμετώπιση της υπερπλασίας του ενδομητρίου, με καλά αποτελέσματα⁽³⁴⁾.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΩΟΘΗΚΩΝ

Όσον αφορά στη φαρμακευτική πρόληψη του καρκίνου των ωοθηκών, ουσίες που χρησιμοποιούνται ή υπάρχουν στοιχεία ενδεικτικά ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν, είναι τα από του στόματος αντισυλληπτικά, ανάλογες με τη βιταμίνη Α ουσίες, ουσίες που μπλοκάρουν την COX-1 και COX-2 και τα NSAIDs, αναστολείς της αγγειοτενσίνης II και τέλος, η γονιδιακή θεραπεία.

Σήμερα θεωρείται βέβαιο από την κλινική εμπειρία, ότι παράγοντες που καταστέλλουν την ωορρηξία μειώνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στην ωοθήκη. Η προστατευτική δράση των αντισυλληπτικών αποδίδεται στην αναστολή της ωοθυλακιορρηξίας και της ακολουθούμενης διαδικασίας ανανέωσης του επιθηλίου της κάψας. Γυναίκες που έλαβαν αντισυλληπτικά έχουν

40% μικρότερη πιθανότητα να αναπτύξουν καρκίνο ωοθηκών, συγκρινόμενες με όσες δεν έλαβαν ποτέ⁽²⁴⁾. Η λήψη αντισυλληπτικών για 10 ή περισσότερα έτη μειώνει τον κίνδυνο κατά 80%⁽³⁵⁾. Αυτή η προστασία διαρκεί για 2 δεκαετίες από το χρόνο διακοπής τους⁽³⁵⁻³⁶⁾. Σκευάσματα με υψηλότερες δόσεις προγεσταγόνων προστατεύουν περισσότερο από το διπλάσιο, συγκρινόμενα με σκευάσματα χαμηλής περιεκτικότητας⁽³⁷⁾. Όσον αφορά στην προστατευτική δράση των αντισυλληπτικών σε φορείς μεταλλάξεων στο BRCA1 ή BRCA2 γονίδιο, που ευθύνονται για το 90% του οικογενούς καρκίνου των ωοθηκών, τα αποτελέσματα των περισσότερων μελετών επιβεβαιώνουν την κλινική εμπειρία^(36,38-42). Μια μελλοντική αντιμετώπιση του όλου θέματος φαίνεται να είναι η γονιδιακή θεραπεία σε αυτά τα άτομα, κάτι που προς το παρόν είναι ανέφικτο, αλλά τα αποτελέσματα πειραματικών μελετών σε ποντίκια ήταν ενθαρρυντικά.

Χορήγηση σκευασμάτων βιταμίνης Α και αναλόγων της, όπως η φενρετινίδη (4-υδροξυ-φαινολ-ρετινοϊκό οξύ), φαίνεται να προκαλούν μείωση του κινδύνου καρκινογένεσης των ωοθηκών όταν χορηγούνται σε γυναίκες με καρκίνο μαστού⁽⁴³⁻⁴⁴⁾.

Η επιλογή της κυκλοοξυγενάσης-1 (COX-1) που μαζί με την COX-2, καταλύουν την μετατροπή του αραχιδονικού σε προσταγλανδίνες, ως αποτελεσματικού στόχου για την πρόληψη του καρκίνου των ωοθηκών, μένει να τεκμηριωθεί περαιτέρω στο μέλλον⁽⁴⁵⁾.

Επίσης, μακροχρόνια λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAIDs), που μπλοκάρει μη εκλεκτικά την COX-2, δείχνει να προστατεύει από την ανάπτυξη και του καρκίνου της ωοθήκης, παρεμποδίζοντας αποτελεσματικά τη χημικά προκληθείσα καρκινογένεση των επιθηλιακών όγκων⁽⁴⁶⁾.

Τέλος, ενδιαφέρουσα στρατηγική πρόληψης του καρκίνου των ωοθηκών ίσως να συνιστά η χρήση ουσιών που αναστέλλουν τη σύνθεση της αγγειοτενσίνης II, δεδομένου ότι δρα όχι μόνο προκαλώντας σύσπαση των αγγείων, αλλά και προάγοντας την ανάπτυξη, μέσω των υποδοχέων τύπου I, της αγγειοτενσίνης II (AT1R), οι οποίοι εκφράζονται λειτουργικά στον καρκίνο των ωο-

θηκών και εμπλέκονται στην ανάπτυξη του όγκου και στην αγγειογένεση⁽⁴⁷⁾.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο συχνότερος καρκίνος που προσβάλλει τη γυναίκα⁽⁴⁸⁾. Κλινικά και πειραματικά δεδομένα στηρίζουν την άποψη ότι η σχέση οιστρογόνων και καρκινογένεσης είναι αιτιολογική⁽⁴⁹⁾. Αυτό προσφέρει μια αφετηρία για τη φαρμακευτική πρόληψη.

Οι πρώτες ενδείξεις ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί η ταμοξιφαίνη στη χημειοπροφύλαξη προέρχονται από μελέτες όπου χορηγήθηκε επικουρικά (adjuvant). Σε μια μεταανάλυση διαπιστώθηκε μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου στον άλλο μαστό κατά 47%⁽⁵⁰⁾. Έτσι, δοκιμάστηκε η ταμοξιφαίνη και η ραλοξιφαίνη σε μελέτες πρόληψης.

Ήδη από τα μέσα της δεκαετίας του 1980 εξετάστηκε σε υγιείς γυναίκες η ασφάλεια και η τοξικότητα της ταμοξιφαίνης. Η οξεία τοξικότητα ήταν ελάχιστη⁽⁵¹⁾. Την ίδια περίοδο δημοσιεύτηκε μια άλλη μελέτη, όπου η χορήγηση ταμοξιφαίνης προκαλούσε μείωση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου στον άλλο μαστό, στα πλαίσια της πρωτογενούς θεραπείας του καρκίνου του μαστού⁽⁵²⁾. Αυτά τα πρώτα ενθαρρυντικά αποτελέσματα οδήγησαν στην πρωτοβουλία σύστασης τριών μεγάλων πολυκεντρικών μελετών, όπου η χημειοπροφύλαξη με ταμοξιφαίνη εκτιμήθηκε συγκριτικά με χορήγηση εικονικού φαρμάκου: η αγγλική Royal-Marsden-/IBIS, η αμερικάνικη NSABP-P1-/BCPT (γνωστή ως “Breast Cancer Prevention Trial”) και η ιταλική INT.

Η χορήγηση ραλοξιφαίνης στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη MORE καθώς και στην CORE, μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη επίσης με εικονικό φάρμακο μελέτη, μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης οιστρογονοεξααρωμένου καρκίνου του μαστού⁽⁵³⁾. Η ραλοξιφαίνη σήμερα μελετάται για την επίδρασή της στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού στη μελέτη Ruth. Επιπρόσθετα, μελετάται σε μια απευθείας συγκριτική μελέτη με την ταμοξιφαίνη, γνωστή ως “Study of Tamoxifene and Raloxifene” (STAR). Η ταμοξιφαίνη και η ραλοξιφαίνη ήταν αποτελεσματικές μόνο σε όγκους με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς⁽⁵⁴⁾, ενώ η σημασία της οιστραδιόλης στη δράση των αντιοιστρογόνων τεκμηριώνεται από μία υποανάλυση της MORE μελέτης, έχοντας υπ’ όψιν ότι γυναίκες με υψηλά επίπεδα οιστραδιόλης ανέπτυξαν συχνότερα καρκίνο του μαστού⁽⁵⁵⁾, αλλά και είχαν μεγαλύτερο όφελος από την ταμοξιφαίνη. Το μεγαλύτερο κλινικό όφελος δείχνει να παρουσιάζουν προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς μήτρα και γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Μεγάλες προσδοκίες έχουν

εναποτεθεί στη μελέτη STAR, καθώς και στις άλλες μελέτες που σχετίζονται (CORE, Ruth, IBIS II).

Όσον αφορά στη χημειοπροφύλαξη με τον αναστολέα της αρωματάσης αναστροζόλη, αυτή έχει τόσο στην παρηγορική θεραπεία, όσο και σε επικουρικές καταστάσεις μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα συγκριτικά με την ταμοξιφαίνη. Ιδιαίτερα φαίνεται να περιορίζεται σε μεγαλύτερο βαθμό η εμφάνιση καρκίνου στον άλλο μαστό, όπως απεδείχθη στη μελέτη ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or Combination)^(56,57).

Η άποψη των Pike και συν ότι η καταστολή της ωοθηκικής λειτουργίας με LHRH αγωνιστές, όπως η γκοζερελίνη, θα μείωνε τον κίνδυνο για καρκίνο μαστού⁽⁵⁸⁾, επανεξετάζεται σε μελέτες με το συνδυασμό LHRH αγωνιστή, ταμοξιφαίνης και HRT, αποδεικνύοντας ότι ο συνδυασμός μπορεί να γίνει ανεκτός και σχετίζεται με μείωση της μαστογραφικής πυκνότητας^(59,61).

Επίσης, σχετικά με το ρόλο της διατροφής στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού, η προστατευτική δράση ενός αναλόγου της βιταμίνης A, φενρετινίδη, σε συνδυασμό με ταμοξιφαίνη⁽⁶²⁾, όπως και αναστολείς της tyrosine kinase cyclooxygenase 2 και histone πιθανόν να οδηγούν σε μείωση του καρκίνου του μαστού με αρνητικούς υποδοχείς⁽⁶³⁾.

Τέλος, η βιταμίνη E ίσως να αναστέλλει την ανάπτυξη όγκων με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς, διαφοροποιώντας την κυτταρική ανταπόκριση στα οιστρογόνα⁽⁶⁴⁾, ενώ η βιταμίνη D και το ασβέστιο σχετίζονται με μικρότερη πυκνότητα στο μαστό σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και ίσως βοηθούν στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού⁽⁶⁵⁾.

Η ASCO, ήδη από τον 8ο του 2002, ανακοίνωσε σε ότι αφορά τη χημειοπροφύλαξη των γυναικών με σχετικό κίνδυνο για καρκίνο του μαστού 1,66% και άνω στην πενταετία, ότι θα μπορούσαν να χορηγηθούν 20mg/d ταμοξιφαίνης. Ραλοξιφαίνη, αναστολείς της αρωματάσης και λοιποί παράγοντες συνιστώνται στα πλαίσια κλινικών μελετών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε ότι αφορά τη φαρμακευτική πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου, τα δεδομένα για την προφύλαξη που παρέχει το εμβόλιο έναντι του HPV είναι επαρκή και ικανοποιητικά. Σχετικά με το ενδομήτριο, μόνο για τα συνδυασμένα αντισυλληπτικά από του στόματος τα δεδομένα μπορούν να χαρακτηριστούν επαρκή. Για τις άλλες ουσίες, αναστολείς της αρωματάσης, αντιδιαβητικά και GnRH ανάλογα, τα στοιχεία είναι περιορισμένα και ενδεικτικά. Επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα για την προστατευτική δράση των αντισυλληπτικών από του στόματος υπάρχουν και για την ωοθηκή, ενώ τα στοιχεία είναι απλώς ενδεικτικά για τα NSAIDs, ουσί-

ες ανάλογες της βιταμινής Α και για τους αναστολείς της σύνθεσης της αγγειοτενσίνης ΙΙ. Αναφορικά με το μαστό, η χημειοπροφύλαξη του καρκίνου του μαστού με ταμοξιφαίνη θα μπορούσε να συζητηθεί για μια μικρή ομάδα γυναικών με υψηλό κίνδυνο για καρκίνο του μαστού και χαμηλό ρίσκο για τις παρενέργειες της ταμοξιφαίνης.

Summary

Argyriou Th, Vavilis D, Bontis I

Chemoprevention of the gynaecological cancer

Hellen Obstet Gynecol 18(1): 61-67, 2006

The chemoprevention of the gynaecological cancer aims, through the improvement of our knowledge on carcinogenesis, at the prevention of the initial cancerous event in a cell and the inhibition of the action of possible promoters of carcinogenesis by the use of specific drugs and/or substances that are contained in our nutrition. Clinical, biological, epidemiological, as well as experimental data help us recognise the determining role of HPV in the pathogenesis of cervical cancer, the significance of the counter/balancing action of progesterone on the endometrium, the procedure of the regeneration of the epithelium of the ovarian sheath, as well as the causative relation of estrogens and cancer formation in the breast. The above facts, serving as a starting point for the chemoprevention of the gynaecological cancer.

Key-words: *Cervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, breast cancer, prevention, chemoprevention.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Baltzer J, Meerpohl H-G, Bahnsen J (eds). Prävention und Screening. In: Praxis der Frauenheilkunde. Bd III. Praxis der gynäkologischen Onkologie. Stuttgart-New York, Georg Thieme Verlag 1999; 10-11.
- Rigoni-Stern D. Fatti statistici relativi alle malattie cancerose. Giornale per servire al progressi della patologia e della terapeutica 1842; 2:507-517
- Durst M, Gissmann L, Ikenberg H, Zur Hausen H. A papilloma virus DNA from cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. Proc Natl Acad Sci USA 1983; 80:3812-3815.
- Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papilloma virus in a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999; 189:12-19.
- Mónger K. The role of human papilloma virus in human cancers. Front Biosci 2002; 7:d 641-640.
- Rozendaal L, Walboomers JMM, Ban der Linden JC. High risk human papilloma virus in cytomorphological normal smears has a high predictive value for development of severe dysplasia. Int J Cancer 1996; 68:766-769.
- White AE, Livanos EM, Tistry TD. Differential disruption of genomic integrity and cell cycle regulation in normal human fibroblasts by the HPV oncoproteins. Genes Dev 1994; 8:666-667.
- Mc Dougall JK. HPV immortalisation and transformation. In: C Lacey, Editor, Papilloma virus Reviews: Current Research on Papilloma viruses, Leeds University Press, Leeds 1996; 47-53.
- Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, Lowy DR, Schiller JT. Papilloma virus L1 major capsid protein self assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. Proc Nat Acad Sci USA 1992; 89:12180-12184.
- Harro C, Pang Y, Roden R. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of human papilloma virus 16 L1 virus-like particle vaccine. J Nat Cancer Inst 2001; 93:284-292.
- Garcia-Carranca A. Vaccines against human papilloma virus and perspectives for the prevention and control of cervical cancer. Salud Publica Mex 2003; 45(3 Suppl):5437-42.
- Watson M. HPV infection prophylactic vaccination and need for awareness. Aventis Pasteur MSD Clinical Development Dept. Lyon, France 2004.
- Mahdavi A, Monk BJ. Vaccines against human papilloma virus and cervical cancer: promises and challenges. Oncologist 2005 Aug; 10(7):528-538.
- Bosch FX, Manos MM, Munoz N. Prevalence of human papilloma virus in cervical cancer: a worldwide perspective, International biological study on cervical cancer (IB sc) Study Group. J Natl Cancer Inst 1995; 87:796-802.
- Garnett G, Waddell H. Public Health Paradoxes and the epidemiological impact of an HPV Vaccine. J Clin Virol 2000; 19:101-111.
- Lee AK, Eisinger M. Cell-mediated immunity (CMI) to human warts virus and wart-associated tissue antigens. Clin Exp Immunol 1976; 26:419-424.
- Chretien JH, Esswein JG, Garagusi UF. Decreased T cell levels in patients with warts. Archs Dermatol 1978; 114:213-215.
- Schreider V, Kay S, Lee HM. Innunosuppression as a high-risk factor in the development of condyloma acuminata and squamous neoplasia of the cervix.
- Halpert R, Fruchter RG, Selus A, Butt K, Boyce JG, Sillman FH. HPV and lower genital tract neoplasia in renal transplant patients. Obst Gynecol 1985; 68:251-258.
- Laga M, Icenogle JP, Marsella R. Genital papilloma

- virus infection and cervical dysplasia – opportunistic complications of HIV infection. *Int J Cancer* 1992; 48:682-688.
21. Schiller JT, Lowy DR. Papillomavirus-like particles and HPV vaccine development. *Semin Cancer Biol* 1996; 7:373-382.
 22. Woodruff JD, Pickor JH. For the Menopause Study Group: Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated oestrogens (Premarin with Medroxyprogesterone acetate or conjugated oestrogens alone). *Amer J Obstet Gynecol* 1994; 170:1213-1223.
 23. Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *JAMA* 1987; 257(6):796-800.
 24. Vessey MP, Painter R. Endometrial and ovarian cancer and oral contraceptives findings in a large cohort study. *Br J Cancer* 1995; 71(6):1340-1342.
 25. Schlesselman JJ. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives. A practitioner's guide to meta-analysis. *Hum Reprod* 1997; 12(9):1851-1863.
 26. Bray F, Dos Santos Silva I, Moller H, Weiderpass E. Endometrial cancer incidence trends in Europe: underlying determinants and prospects for prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 May; 14(5):1132-42.
 27. Pace S, Figliolini M, Grassi A, Franceschini P, Pachi A. Low-risk endometrial hyperplasia: hysteroscopy and histologic evaluation after treatment with LH-RH analogue. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1994; 21(2):79-86.
 28. Zagni R, Cortelazzi R, Cipolla L, Giannetta G, Ferrante B, Soliani A. Therapy of simple endometrial hyperplasia with GnRH analogues. Evaluation of a multicentric ambulatory study. Preliminary results. *Minerva Ginecol* 1993 Dec; 45(12):597-602.
 29. Perez-Medina T, Bajo J, Folgueira G, Haya J, Ortega P. Atypical endometrial hyperplasia treatment with progestogens and gonadotropin-releasing hormone analogues: long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 1999 May; 73(2):229-304.
 30. Emons G, Fleckenstein G, Hinney B, Huschmand A, Heyl W. Hormonal interactions in endometrial cancer. *Endocr Related Cancer* 2000; 7:227-242.
 31. Marsden DE, Hacker NF. Optimal management of endometrial hyperplasia. *Best practice Res Clin Obstet Gynecol* 2001; 15:393-405.
 32. Zaino RJ. Endometrial hyperplasia: Is it time for a quantum leap to a new classification? *Internat J Gynecol Pathol* 2000; 19:314-321.
 33. Berstein LM, et al. Insulin resistance, its consequences for the clinical course of the disease, and possibilities of correction in endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004 Nov; 130(11):687-93.
 34. Agorastos T, Vaitis V, Pantazis K, Efstathiadis E, Vavilis D, Bontis JN. Aromatase inhibitor anastrozole for treating endometrial hyperplasia in obese post-menopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005 Feb; 118(2):239-240.
 35. Rosenberg L, Palmer JR, Zauberman AG, Warshauer ME, et al. A case control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1994; 139(7):654-661.
 36. Ness RB, Grisso JA, Klapper J, Schlesselman JJ, et al. Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptives. SHARE Study Group. *Steroid Hormones and Reproductions. Am J Epidemiol* 2000; 152(3):233-241.
 37. Schildkraut JM, Calingaert B, Marchbanks PA, Moorman RG, Rodriguez GC. Impact of progestin and estrogen potency in oral contraceptives on ovarian cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(1):32-38.
 38. Fraser IS, Mc Carron G. Randomised trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1991; 31(1):66-70.
 39. Larsson G, Milsom I, Lindstedt G, Rybo G. The influence of a low-dose combined oral contraceptive on menstrual blood loss and iron status. *Contraception* 1992; 46(4):327-334.
 40. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339(7):424-428.
 41. Walker GR, Schlesselman JJ, Ness R. Family history of cancer, oral contraceptive use, and ovarian cancer risk. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:8-14.
 42. Jensen JT, Speroff L. Health benefits of oral contraceptives. *Obstet. Gynecol Clin North Am* 2000; 27(4):705-721.
 43. Veronesi V, De Palo G, Marubini E, et al. Randomized trial of fenretinide to prevent second breast malignancy in women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1847-56.
 44. Tung KH, Wilkens LR, et al. Association of dietary vitamin A carotenoid, and other antioxidants with the risk of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 Mar; 14(3):669-76.
 45. Daikoku T, Wang D, et al. Cyclooxygenase-1 is a potential target for prevention and treatment of

- ovarian epithelial cancer. *Cancer Res* 2005 May; 65(9):3735-44.
46. Harris RE, Beebe-Donk J, Doss H, Burr Doss D. Aspirin, ibuprofen and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade (review). *Oncol Rep* 2005 Apr; 13(4):559-83.
 47. Suganuma T, Inok, Shibatak, et al. Functional expression of the angiotensin II type 1 receptor in human ovarian carcinoma cells and its blockade therapy resulting in suppression of tumor invasion, angiogenesis, and peritoneal dissemination. *Clin Cancer Res* 2005 Apr; 11(7):2686-94.
 48. Parkin MD, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the world wide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993; 54:594-606.
 49. Henderson BE, Ross RK, et al. Estrogens as a cause of human cancer. The Richard and Hilda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res* 1988; 48:246-253.
 50. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351:1451-1467.
 51. Powles TJ, Hardy JR, Ashley SE, et al. A pilot trial to evaluate the acute toxicity and feasibility of tamoxifen for prevention of breast cancer. *Br J Cancer* 1989; 60:126-131.
 52. Cuzick J, Baum M. tamoxifen and contralateral breast cancer. *Lancet* 1985; 2:282.
 53. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65:125-134.
 54. Cummings SR, Duong T, Kenyon E, et al. Serum estradiol level and risk of breast cancer during treatment with raloxifene. *JAMA* 2002; 287:216-220.
 55. Kinsinger LS, Harris R, Woolf SH, Sox HC, Lohr KN. Chemoprevention of breast cancer: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137:59-69.
 56. Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:881-94.
 57. The ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359:2131-39.
 58. Pike M, Ross R, Lobo R, et al. LHRH agonists and the prevention of breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 1989; 60:142-148.
 59. Rutquist LE. Zoladex and tamoxifen as adjuvant therapy in premenopausal breast cancer: a randomized trial by the cancer Research Campaign (CRC) Breast Cancer Trials Group, the Stockholm Breast Cancer Study Group, the South-East Sweden Breast Cancer Group and the Gruppo Interdisciplinare Valutazione Interventi in Oncologia (GIVIO). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:151.
 60. Boccardo F, Blamey TW, Klijn JGM, et al. LH-RH agonist (LH-RH-A)+ tamoxifen (TAM) versus LHRH-A alone in premenopausal women with advanced breast cancer: results of a meta-analysis of four trials. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:416.
 61. Spicer DV, Ursin G, Parisky YR, et al. Changes in mammographic densities induced by a hormonal contraceptive designed to reduce breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:431-36.
 62. Conley B, O' Shaughnessy J, Prindiville S, et al. Pilot trial of the safety, tolerability and retinoid levels of N-(4-hydroxyphenyl) retinamide in combination with tamoxifen in patients at high risk for developing invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:275-83.
 63. Fabian C. Breast cancer chemoprevention: beyond tamoxifen. *Breast Cancer Res* 2001; 3:99-103.
 64. Chamros H, Barsky SH, Ardashion A, et al. Novel Interactions of vitamin E and estrogen in breast cancer. *Nutr Cancer* 2005; 51(1):43-48.
 65. Berube S, Diorio C, Masse B, et al. Vitamin D and Calcium intakes from food or supplements and mammographic breast density.