

Συστηματική θεραπεία καρκίνου μαστού

Δρ. Δημοσθένης Σκάρλος

A.E. Καθηγητής Παθολόγος - Ογκολόγος

Η θεραπεία του καρκίνου του μαστού παραδοσιακά ήταν η τοπική αντιμετώπιση (χειρουργική - ακτινοθεραπεία). Τα τελευταία ωστόσο 30 χρόνια η πρακτική αυτή, παρά την τεχνολογική βελτίωση δεν άλλαξε τη φυσική ιστορία της νόσου. Η υπόθεση, που αποδείχθηκε αργότερα, ότι ο καρκίνος μαστού στη μέγιστη πλειοψηφία του είναι συστηματική νόσος ακόμη και στα αρχικά στάδια της νόσου οδήγησε τους ερευνητές στην εφαρμογή κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας.

Από το 1896 ήταν ήδη γνωστό από τον Beatson ότι η χειρουργική αμφοτερόπλευρος ωθηεκτομή μπορεί να οδηγήσει σε υποχώρηση του προχωρημένου καρκίνου μαστού. Αργότερα αποδείχθηκε ότι ορμόνες κυρίως τα οιστρογόνα επάγουν την αύξηση του καρκίνου μαστού. Η ανακάλυψη των ορμονικών υποδοχέων (οιστρογονικοί - προγεστερονικοί), φώτισαν περισσότερο τους μηχανισμούς με τους οποίους τα οιστρογόνα επάγουν την ανάπτυξη του φυσιολογικού μαστού και του αντίστοιχου καρκίνου. Στηριζόμενοι σ' αυτή τη βάση ανακαλύφθηκαν φάρμακα που συνδέονται με τους οιστρογονικούς υποδοχείς (αντι-οιστρογόνα) εμποδίζοντας έτσι τη δράση των οιστρογόνων στον όγκο. Η κύρια πηγή προέλευσης των οιστρογόνων στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι οι ωθήκες που παράγουν το 80-85% των οιστρογόνων και σε μικρότερο βαθμό ο φλοιός των επινεφριδίων που παράγει ανδρογόνα τα οποία μετατρέπονται σε οιστρογόνα σε περιφερικούς ιστούς (κυρίως λιπώδης ιστός αλλά και μύες, ήπαρ, δέρμα και τα ίδια τα καρκινικά κύτταρα του μαστού), παρουσία ενός ενζύμου της αρωματάσης. Στις μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υπάρχουν οιστρογόνα σε μικρές ποσότητες (30-50 φορές λιγότερα από ό,τι στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες) που παράγονται από τη μετατροπή των ανδρογόνων των ατροφικών ωθηκών και του φλοιού των επινεφριδίων σε οιστρογόνα όπως παραπάνω περιγράφηκε. Πρέπει ωστόσο να τονισθεί ότι η συγκέντρωση των οιστρογόνων στα καρκινικά κύτταρα είναι το ίδιο υψηλή είτε πρόκειται για προεμμηνοπαυσιακές είτε για μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Η συστηματική θεραπεία του καρκίνου μαστού είναι η ενδοκρινική (ορμονική), η χημειοθεραπεία και πρόσφατα η ανοσοθεραπεία (πίνακας 1).

Πίνακας 1. Συστηματική θεραπεία καρκίνου μαστού

Ενδοκρινική (Ορμονική) θεραπεία
Χημειοθεραπεία
Ανοσοθεραπεία

Η ενδοκρινική θεραπεία στηρίζεται στη μείωση ή στην ελαχιστοποίηση των οιστρογόνων και φαίνεται στον πίνακα 2.

Η συστηματική θεραπεία του καρκίνου του μαστού μπορεί να είναι θεραπεία της μεταστατικής νόσου ή συμπληρωματική θεραπεία μετά τη μαστεκτομή. Τελευταία ορισμένα φάρμακα χρησιμοποιούνται στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που έχουν υψηλό κίνδυνο για να εμφανισθεί καρκίνος μαστού.

Πίνακας 2. Ενδοκρινική θεραπεία καρκίνου μαστού

Προεμμηνοπαυσιακές:

αμφοτερόπλευρος ωθηκεκτομή:

Χειρουργική
Ακτινοθεραπευτική
Φαρμακευτική

Μεταεμμηνοπαυσιακές:

Υποφυσεκτομή
Επινεφριδεκτομή (αμφοτερόπλευρη)
Αντιοιστρογόνα: Ταμοξιφένη
Τορεμιφένη
Ραλοξιφένη

Προγεστερινοειδή (Μεδροξυπρογεστερόνη, Οξεϊκή Μεγιστρόλη)

Αναστολείς αρωματάσης: Αμινογλουτεθιμίδη
Φορμεστάνη
Λετροζόλη
Αναστραζόλη

Οιστρογόνα (Διαιθυλστυλβεστρόλη) σε μεγάλες δόσεις

Ανδρογόνα (Φλουοξυ-μεστερόνη)

1. Θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού

Οι γυναίκες που θα εμφανίσουν μεταστατικό καρκίνο μαστού έχουν περίπου 2 χρόνια διάμεση επιβίωση. Αν οι μεταστάσεις είναι ορμονο-εξαρτώμενες και εντοπίζονται στα μαλακά μόρια, οστά και στους πνεύμονες μπορεί να αντιμετωπισθούν κατ' αρχάς με ενδοκρινική θεραπεία. Αν ανταποκριθεί στο πρώτο ορμονικό χειρισμό και υποτροπιάσει μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένας δεύτερος ορμονικός χειρισμός κ.ο.κ.

Αν ο καρκίνος του μαστού δεν είναι ορμονο-εξαρτώμενος ή οι μεταστάσεις αφορούν το ήπαρ ή τον εγκέφαλο τότε η συνδυασμένη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία είναι η θεραπεία εκλογής. Φαίνεται ότι η συνδυασμένη θεραπεία είναι δραστικότερη της μονοθεραπείας αν και πρόσφατες μελέτες με υψηλές δόσεις μονοθεραπείας με δραστικά φάρμακα φαίνονται ισοδύναμα με τους συνδυασμούς (πίνακας 3).

Σε ορισμένες περιπτώσεις σαν πειραματική θεραπεία έχουν χρησιμοποιηθεί πολύ υψηλές δόσεις κυτταροτοξικών φαρμάκων (Μεγαθεραπεία) με υποστήριξη από αυτόλογο μυελό οστών (Autologous bone marrow transplantation) ή περιφερικά αρχέγονα προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα (stem cell transplantation) με αισιόδοξα αποτελέσματα. Η θεραπεία, όμως αυτή επί του παρόντος παραμένει πειραματική τόσο στη θεραπεία της μεταστατικής νόσου όσο και σαν συμπληρωματική αγωγή. Πρόσφατες μελέτες απέδειξαν, ότι το μονοκλωνικό αντίσωμα Herceptin που συνδέεται με τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα εμποδίζοντάς τον έτσι να ενεργοποιηθεί, είναι πολύ δραστικό στην αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου του μαστού όταν χρησιμοποιείται σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με Δοξορουμπικίνη ή Πακλιταξέλη.

2. Συμπληρωματική θεραπεία του καρκίνου μαστού

Όπως έχει ήδη αναφερθεί ο καρκίνος του μαστού είναι συστηματική νόσος ακόμα και στα αρχικά στάδια στην πλειοψηφία των ασθενών. Αυτό σημαίνει ότι μετά την χειρουργική αντιμετώπιση (μαστεκτομή, μερική μαστεκτομή), μπορεί να έχουν παρα-

Πίνακας 3. Δραστικά κυτταροτοξικά φάρμακα στον καρκίνο μαστού

Μονοθεραπεία	Συνδυασμοί
Κυκλοφωσφαμίδη	Κυκλοφωσφαμίδη CMF: Μεθοτρεξάτη 5-Φθοριο-ουρακίλη
Μεθοτρεξάτη	5-Φθοριο-ουρακίλη *FAC: Δοξορουμπικίνη Κυκλοφωσφαμίδη
5-Φθοριο-ουρακίλη	Μιτοξαντρόνη MMM: Μιτομυκίνη-C Μεθοτρεξάτη
**Ανθρακυκλίνες: Δοξορουμπικίνη Επιρουμπικίνη Μιτοξαντρόνη	MV: Μιτομυκίνη-C Βινμπλαστίνη **AT: Δοξορουμπικίνη Πακλιταξέλη GV: Γεμισταμίνη Βινορλεμπίνη
**Ταξάνες: Πακλιταξέλη Δοσυσταξέλη	
Αλκαλοειδή Vinca: Βινκρινστίνη Βινμπλαστίνη Βινορλεμπίνη Γεμισταμίνη Ανάλογα πλατίνης: Σισπλατίνη Καρμποπλατίνη Ετοποσίδη Μιτομυσίνη- C	

μείνει καρκινικά κύτταρα που κυκλοφορούν και είναι αυτά τα υπεύθυνα για την ανάπτυξη των μεταστάσεων που τελικά θα σκοτώσουν την ασθενή. Η υπόθεση αυτή έχει τεκμηριωθεί, έτσι σήμερα χρησιμοποιείται κατά κανόνα συμπληρωματική χημειοθεραπεία ή συμπληρωματική ενδοκρινική θεραπεία ή συνδυασμένη χημειο-ορμονοθεραπεία σαν συμπληρωματική θεραπεία του καρκίνου μαστού. Η εφαρμογή της συμπληρωματικής θεραπείας άλλαξε τη φυσική ιστορία του καρκίνου μαστού αφού οι γυναίκες απολαμβάνουν πλέον μεγαλύτερο χρονικό διάστημα ελεύθερο νόσου ενώ πιθανά αυξάνεται και η συνολική τους επιβίωση.

Μία ενδιαφέρουσα νεώτερη θεραπευτική προσέγγιση είναι η εφαρμογή θεραπείας προ της χειρουργικής επεμβάσεως (εισαγωγική, νεοσυμπληρωματική χημειοθεραπεία και/ή ορμονοθεραπεία). Η λογική της στηρίζεται στη μείωση του νεοπλασματος ώστε να πραγματοποιηθεί συντηρητική επέμβαση διάσωσης του μαστού, στην εξαφάνιση των μεταστάσεων και στη δυνατότητα ελέγχου της ανταπόκρισης του όγκου στη θεραπεία (in vivo χημειοευαισθησία) που θα επιτρέψει την παραπέρα συνέχιση της θεραπείας με αποδεδειγμένα στον ασθενή δραστικά φάρμακα.

3. Χημειοπροφύλαξη του καρκίνου του μαστού (chemoprevention)

Σε γυναίκες με υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου μαστού φαίνεται ότι η χορήγηση αντι-οιστρογόνων (Ταμοξιφένης ή Ραλοξιφένης) ή Ρετινοειδών (Φενρετιδίνη) μειώνουν σημαντικά την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου μαστού. Απομένει ωστόσο να τεκμηριωθεί η συγκεκριμένη συμβολή αυτών των φαρμάκων με παραπέρα μελέτες.