

Νέες προοπτικές στην Ορμονική Θεραπεία του Καρκίνου του Μαστού.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο καρκίνος του μαστού είναι ο **συχνότερος καρκίνος** του γυναικείου πληθυσμού, με περισσότερες από 1.000.000 νέες περιπτώσεις ετησίως σε όλο το κόσμο. Αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου από κακόηθες νεόπλασμα και τη πρώτη αιτία θανάτου γυναικών ηλικίας 40-49 ετών.

Στην Ελλάδα, η συχνότητά του έχει αυξηθεί δραματικά τα τελευταία 20 χρόνια και αντιμετωπίζονται περίπου 4.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού κάθε χρόνο, ενώ πάνω από 1.000 γυναίκες χάνουν ετησίως τη ζωή τους από την νόσο.

Σήμερα υπάρχουν πολλές διαφορετικής φύσεως **θεραπείες** για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η χειρουργική αντιμετώπιση (αφαίρεση του όγκου), η ακτινοθεραπεία και ένας συνεχώς αυξανόμενος αριθμός φαρμάκων για χημειοθεραπεία και ορμονική θεραπεία.

Η χημειοθεραπεία αναφέρεται στην χρήση κυτταροτοξικών φαρμάκων που εξολοθρεύουν τα κύτταρα γενικά, είτε είναι αυτά φυσιολογικά είτε καρκινικά. Οι ορμονικές θεραπείες έχουν πιο ειδική δράση, αναστέλλοντας εκείνες τις ορμόνες που μπορεί να διεγείρουν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Στόχος της ορμονικής θεραπείας στον καρκίνο του μαστού είναι να στερήσει από τα καρκινικά κύτταρα την απαραίτητη ορμόνη που χρειάζονται για να ξεκινήσει η ανάπτυξη και ο πολλαπλασιασμός τους, δηλαδή τα **οιστρογόνα**.

Ο βασικός λόγος για την χρήση της **ορμονικής θεραπείας** είναι ότι πολλοί τύποι καρκίνου είναι ορμονοεξαρτώμενοι, δηλαδή τα οιστρογόνα ευνοούν την ανάπτυξή τους. Αυτοί οι ορμονοεξαρτώμενοι όγκοι περιέχουν υποδοχείς οιστρογόνων (Estrogen Receptors - ER). Όταν τα οιστρογόνα προσκολλώνται σε αυτούς τους υποδοχείς, μπορούν να προκαλέσουν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Οι όγκοι που έχουν αυτούς τους υποδοχείς χαρακτηρίζονται ως θετικοί για υποδοχείς οιστρογόνων (ER+). Σε ορισμένες ασθενείς, οι καρκινικοί όγκοι είναι μη ορμονοεξαρτώμενοι, δηλαδή δεν περιέχουν υποδοχείς οιστρογόνων (αρνητικοί ER-), που σημαίνει ότι τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσονται άσχετα με την ύπαρξη ή μη των οιστρογόνων.

Η πιθανότητα ενός όγκου να είναι ορμονοεξαρτώμενος και να μπορεί, μετά τη χειρουργική επέμβαση, να αντιμετωπισθεί με ορμονοθεραπεία, αυξάνει παράλληλα με την ηλικία της ασθενούς και με το αν η γυναίκα είναι προεμμηνόπαυσιακή (δηλαδή έχει ακόμη έμμηνο ρύση) ή μετεμμηνόπαυσιακή (δεν έχει πλέον έμμηνο ρύση). Οι περισσότερες ασθενείς με καρκίνο του μαστού είναι μετεμμηνόπαυσιακές και μεγαλύτερες από 50 χρονών και γι αυτό το λόγο οι ορμονικές θεραπείες έχουν ευρύτετη εφαρμογή στην εποχή μας.

Η εμφάνιση τη δεκαετία του 1970 της **ταμοξιφένης**, γνωστής ως αντιοιστρογόνο, αποτέλεσε ένα πολύ σημαντικό βήμα προόδου στην ορμονοθεραπεία. Σήμερα αποτελεί κανόνα να δίνεται η Ταμοξιφίνη ως 1^η επιλογή επικουρικής θεραπείας στις ασθενείς με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων και πρώιμο καρκίνο του μαστού για 5 χρόνια μετά τη διάγνωση και την αρχική αντιμετώπιση. Ο στόχος αυτής της συμπληρωματικής - **επικουρικής αγωγής** για 5 χρόνια μετά τη χειρουργική επέμβαση είναι να μειώσει την πιθανότητα επανεμφάνισης - υποτροπής του καρκίνου και να αυξήσει το ελεύθερο νόσου διάστημα και τη συνολική επιβίωση της ασθενούς.

Έχει όμως αποδειχθεί από κλινικές μελέτες ότι μετά την πάροδο των 5 ετών, η συνέχιση χορήγησης της ταμοξιφένης δεν παρέχει επιπλέον πλεονεκτήματα στις ασθενείς αυτές, μπορεί να περικλείει κινδύνους - παρενέργειες από τη παρατεταμένη χορήγησή της, ενώ ο κίνδυνος υποτροπής και επανεμφάνισης της νόσου εξακολουθεί να παραμένει πιθανός.

Με σκοπό να καλυφθεί αυτό το θεραπευτικό κενό, δοκιμάστηκε σε μία μεγάλη μελέτη που δημοσιεύθηκε πρόσφατα, η συνέχιση της θεραπείας μετά τη διακοπή της χορήγησης Ταμοξιφένης, με τη φαρμακευτική ουσία λετροζόλη.

Η λετροζόλη είναι επίσης μία ορμονική θεραπεία η οποία ανήκει στην κατηγορία των αναστολέων της αρωματάσης και καταστέλλει την παραγωγή οιστρογόνων στις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες. Σε αυτή τη κατηγορία των γυναικών, μετά την εμμηνόπαυση, η κύρια παραγωγή οιστρογόνων δεν γίνεται από τις ωοθήκες αλλά από την μετατροπή ανδρογόνων (ορμονών που εκλύονται από τα επινεφρίδια) σε οιστρογόνα, με την βοήθεια ενός ενζύμου που λέγεται «αρωματάση». Η λετροζόλη αναστέλλει την παραγωγή αυτού του ενζύμου με αποτέλεσμα να μην μπορούν να παραχθούν οιστρογόνα.

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε από το **Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου του Καναδά** και αφορά την χορήγηση του φαρμάκου λετροζόλη σε γυναίκες με καρκίνο

του μαστού, οι οποίες έχουν συμπληρώσει την (από του στόματος) πενταετή θεραπεία τους με ταμοξιφένη. Στην μελέτη αυτή (MA-17) έχουν ενταχθεί 5.200 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς, οι οποίες έχουν συμπληρώσει 4,5-6 χρόνια σε αγωγή με ταμοξιφένη. Οι ασθενείς αυτές τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, η μια από τις οποίες έλαβε από του στόματος καθημερινή αγωγή με λετροζόλη και η άλλη με εικονικό φάρμακο (placebo).

Η ενδιάμεση ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης αυτής, η οποία δημοσιεύτηκε πρόσφατα στο πολύ έγκυρο ιατρικό περιοδικό *New England Journal of Medicine*, κατέδειξε ότι η χορήγηση της λετροζόλης :

- μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο επανεμφάνισης καρκίνου κατά 43%, βελτιώνοντας κατά 6% το ελεύθερο νόσου διάστημα (93% ασθενείς σε λετροζόλη έναντι 87% ασθενών σε εικονικό φάρμακο, $p = 0,00008$) και

- μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στον άλλο μαστό κατά 46%, στις γυναίκες που έλαβαν λετροζόλη έναντι των γυναικών που έλαβαν αγωγή με εικονικό φάρμακο.

Η μελέτη αυτή αποτελεί μία πολύ σημαντική εξέλιξη για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που πάσχουν από καρκίνο του μαστού και έχουν ολοκληρώσει την κλασική πενταετή αγωγή με ταμοξιφένη, αφού αποκαλύπτει ότι η συμπληρωματική χορήγηση του Femara® (λετροζόλη) μετά τα πέντε έτη μειώνει σημαντικά το κίνδυνο επανεμφάνισης της νόσου και υπάρχουν ενδείξεις ότι αυξάνει και τη συνολική επιβίωση των ασθενών. Αυτά τα αποτελέσματα οδήγησαν τους ερευνητές αφενός να ανακοινώσουν πρώιμα τα ευρήματα τους και αφετέρου να τροποποιήσουν το σχήμα της μελέτης, έτσι ώστε να δώσουν την ευκαιρία στις ασθενείς που έπαιρναν εικονικό φάρμακο να συνεχίσουν την θεραπευτική τους αγωγή με Femara®.

Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες (παρενέργειες) χορήγησης της λετροζόλης, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πρώιμης αυτής ανάλυσης, ήταν γενικά καλά ανεκτές, με πιο συχνές το ερύθημα, την αρθραλγία και τη μυαλγία και λιγότερο την εφίδρωση, το οίδημα, την υπερχοληστερολαιμία, τη κεφαλαλγία, τη κόπωση και τη δυσκοιλιότητα. Η κολπική αιμορραγία, συχνή παρενέργεια της ταμοξιφένης, ήταν πιο συχνή στις ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Τέλος, όσον αφορά την εμφάνιση οστεοπόρωσης λόγω της καταστολής της παραγωγής οιστρογόνων, οι ερευνητές επισημαίνουν ότι τα αποτελέσματα χρήζουν παρακολούθηση μεγαλύτερης διάρκειας, προκειμένου να διεξαχθούν σαφέστερα και

ασφαλή συμπεράσματα. Εξάλλου είναι γνωστό πλέον ότι για την οστεοπόρωση, αλλά και γενικότερα για την οστική νόσο στον καρκίνο, υπάρχουν σήμερα κατάλληλες και αποτελεσματικές αγωγές.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα της μελέτης δεν αναφέρονται σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, στις οποίες η μαζική παραγωγή οιστρογόνων προέρχεται από τις ωοθήκες και η λετροζόλη δεν καταστέλλει την παραγωγή των οιστρογόνων σ' αυτές τις περιπτώσεις.

Επίσης πρέπει να τονισθεί ότι η μελέτη έγινε σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς που ήδη είχαν συμπληρώσει την αρχική, πενταετή θεραπεία τους με ταμοξιφένη. Οι ασθενείς αυτές, ολοκληρώνοντας την αγωγή με ταμοξιφένη μπορούν να λάβουν στη συνέχεια λετροζόλη (Femara[®]) μόνο μετά από συζήτηση με τον θεράποντα ιατρό τους και την σύμφωνη γνώμη του, αφού τους δοθούν όλες οι πληροφορίες από την μελέτη και αξιολογηθεί το όφελος για τη περίπτωσή τους.

X. Μαρκόπουλος, MD, MPhil

Αν. Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Αθηνών
Πρόεδρος Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας Μαστού