

Νεότερα δεδομένα για την ορμονοθεραπεία στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού

Δημήτρης Ι. Μπαφαλούκος

*Ογκολόγος-Παθολόγος,
Διευθυντής Α΄ Ογκολογικής Κλινικής
Νοσοκομείου Metropolitan*

Ο καρκίνος του μαστού παραμένει ο πρώτος σε συχνότητα καρκίνος που αφορά τη γυναίκα, αφού 1 στις 9 γυναίκες θα νοσήσει στη διάρκεια της ζωής της. Με την πρόοδο που έχει επιτευχθεί σε όλους τους τομείς (διαγνωστικές μέθοδοι, χειρουργική, ακτινοθεραπεία, νέα φάρμακα) η συγκεκριμένη νόσος θεωρείται πια δυνητικά ιάσιμη, εάν διαγνωστεί σε πρώιμο στάδιο. Όμως, ακόμη και στο μεταστατικό στάδιο μπορεί να μετατραπεί σε χρόνια νόσο, εξασφαλίζοντας στην ασθενή μακροχρόνια και αξιοπρεπή επιβίωση.

Τα οιστρογόνα είναι ο βασικός παράγοντας καρκινογένεσης στον μαστό. Η καταστολή της διεγερτικής τους δράσης στα καρκινικά κύτταρα αποτελεί αναγίρρητα σημαντική θεραπευτική προτεραιότητα και μειώνει σημαντικά την υποτροπή και τον θάνατο.

Από το σύνολο των κακοθών όγκων του μαστού το 75% είναι ορμονοευαίσθητοι, δηλαδή έχουν θετικούς ορμονικούς υποδοχείς. Σε αυτές τις περιπτώ-

σεις τα οιστρογόνα ενώνονται με τους ορμονικούς υποδοχείς της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης, δίνουν τα κατάλληλα σήματα σε γονίδια-στόχους και προκαλούν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων.

Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες τα οιστρογόνα παράγονται κυρίως στις ωοθήκες, ενώ στις μετεμμηνοπαυσιακές, κατά κύριο λόγο, στα επινεφρίδια από τη μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα, μέσω του ενζύμου αρωματάση. Επομένως, στις νεότερες γυναίκες στόχος είναι η καταστολή της λειτουργίας των ωοθηκών και στις μεγαλύτερες, μετά τη διακοπή της έμμηνης ρύσης, η αναστολή της αρωματάσης.

Η πρώτη επιτυχής ορμονοθεραπεία έγινε το 1896 με την πρώτη ωοθηκτομή. Αργότερα, το 1971, η κλινική εφαρμογή ενός αντιοιστρογόνου, της ταμοξιφαίνης, αποτέλεσε σταθμό και, για δεκαετίες, ήταν η θεραπεία εκλογής στον ορμονοευαίσθητο καρκίνο του μαστού. Τα τελευταία χρόνια έχει συντελεστεί ουσιαστική πρόοδος με την ανακάλυψη, την εξέλιξη και τη χρησιμοποίηση των αναστολέων της αρωματάσης τρίτης γενιάς. Αυτά τα φάρμακα είναι η αναστροζόλη, η λετροζόλη και η εξεμεστάνη και μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε προφυλακτικά, μετά τη χειρουργική επέμβαση, είτε όταν έχουν ήδη αναπτυχθεί μεταστάσεις.

Η ανάγκη για ανανέωση των φαρμάκων είναι επιτακτική, καθότι, ενώ μέχρι σήμερα η προφυλακτική πενταετής χορήγηση ταμοξιφαίνης θεωρούνταν αποτελεσματική επειδή μείωνε τη θνησιμότητα κατά 28% και την εμφάνιση καρκίνου στον άλλο μαστό κατά 50%, ωστόσο παρουσίαζε αξιοσημείωτα προβλήματα τοξικότητας. Η μακροχρόνια χορήγηση της ταμοξιφαίνης συνοδεύεται με αυξημένη εμφάνιση εξάψεων, κολπικής αιμόρροιας, θρομβοεμβολικών επεισοδίων και καρκίνου του ενδομητρίου. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι η χορήγηση του φαρμάκου πέραν της πενταετίας δεν ωφελεί, ενώ είναι πολύ πιθανό να χάνει τη δραστηριότητά του μετά 2,5-3 χρόνια χορήγησης, λόγω ανάπτυξης φαρμακευτικής αντίστασης. Είναι, επίσης, βέβαιο ότι γυναίκες με ορμονοευαίσθητο καρκίνο του μαστού μπορεί να υποτροπιάσουν και πέραν της πενταετίας. Συνεπώς χρειάζεται συνεχής προφύλαξη με νέα αποτελεσματικά φάρμακα.

Η γνώση γύρω από τη φαρμακευτική θεραπεία αυξάνεται σταθερά, μέσα από συνεχείς πολυεθνικές και πολυκεντρικές μελέτες, οι οποίες περιλαμβάνουν χιλιάδες ασθενείς. Οι τρεις αναστολείς της αρωματάσης έχουν προκύψει από τέτοιες έρευνες:

Η αναστροζόλη (ARIMIDEX) χορηγούμενη για 5 χρόνια και συγκρινόμενη με την πενταετή χορήγηση ταμοξιφαίνης (ATAC trial), με διάμεση παρακολούθηση 68 μήνες, φαίνεται ότι μειώνει σημαντικά, κατά 14% τον κίνδυνο για απομακρυσμένες μεταστάσεις και κατά 42% τον κίνδυνο εμφάνισης νόσου στον άλλο μαστό.

Η λετροζόλη (FEMARA), όταν χορηγείται για 5 χρόνια επιπλέον μετά την πενταετή χορήγηση ταμοξιφαίνης (MA – 17 trial), μειώνει κατά 40% τον κίνδυνο εμφάνισης απομακρυσμένων μεταστάσεων, ενώ σε γυναίκες οι οποίες κατά τη χειρουργική επέμβαση έχουν θετικούς λεμφαδένες, αυξάνει σημαντικά τη συνολική επιβίωση. Όταν η λετροζόλη συγκρίθηκε απευθείας με την ταμοξιφαίνη (5 χρόνια χορήγησης και των δύο φαρμάκων, BIG 1-98 trial) αποδείχθηκε ότι αυξάνει κατά 19% το ελεύθερο νόσου διάστημα, μειώνοντας κατά 27% τις μεταστάσεις σε άλλα όργανα, ενώ παράλληλα αυξάνει τη συνολική επιβίωση.

Τέλος, ο τρίτος αναστολέας της αρωματάσης, η εξεμεστάνη (AROMASIN) χορηγήθηκε μετά την αρχική θεραπεία με ταμοξιφαίνη για 2-3 χρόνια και συγκρίθηκε με την πενταετή συνεχή χορήγηση του ίδιου φαρμάκου. Ο κίνδυνος υποτροπών μειώθηκε κατά 32% με τη λήψη αυτού του αναστολέα. Συγχρόνως, ο κίνδυνος εμφάνισης ετερόπλευρου καρκίνου του μαστού μειώθηκε κατά 56%, ενώ παρατηρήθηκε όφελος και στη συνολική επιβίωση.

Ένας άλλος παράγοντας που μελετήθηκε εξονυχιστικά σε αυτές τις μελέτες ήταν οι παρενέργειες των νέων φαρμάκων και η ποιότητα ζωής των ασθενών. Το προφίλ τοξικότητας των αναστολέων της αρωματάσης είναι διαφορετικό από αυτό της ταμοξιφαίνης. Τα πρώτα προκαλούν σε μεγάλο βαθμό μυοσκελετικά συμβλήματα και διαταραχές των λιπιδίων, αλλά σε μικρότερο βαθμό θρομβοεμβολικά και γυναικολογικής φύσεως επεισόδια, όπως ο καρκίνος της

μήτρας, που προκαλεί η δεύτερη. Σε γενικές γραμμές είναι φάρμακα καλύτερα ανεκτά με ήπιες παρενέργειες που μπορεί εύκολα να τις αντιμετωπίσει ένας ειδικός γιατρός.

Συμπερασματικά, σήμερα διαθέτουμε νέα ασφαλή και αποτελεσματικά φάρμακα τα οποία μπορούν να αυξήσουν την επιβίωση των ασθενών με ορμονοευαίσθητο καρκίνο του μαστού και να μειώσουν τον κίνδυνο μεταστάσεων, ενώ παράλληλα προσφέρουν σε αυτές τις γυναίκες εξαιρετική ποιότητα ζωής, παρά τη μακροχρόνια λήψη φαρμακευτικών ουσιών. Πρέπει πρωτίστως να τονιστεί ότι κάθε θεραπεία οφείλει να είναι προσαρμοσμένη στον ένα και μοναδικό ασθενή και να χορηγείται μόνο από απόλυτα εξειδικευμένους γιατρούς. Είναι βέβαιο ότι με τη συνεχή πρόοδο που συντελείται στη μοριακή βιολογία, στην ογκολογία, στην ακτινοθεραπεία και στη χειρουργική ο καρκίνος του μαστού θα είναι μία ακόμα ιάσιμη νόσος, για το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών.