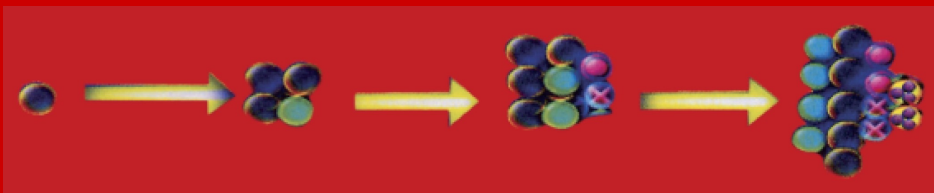


ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ

- **ΕΠΙΣΗΜΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ – Ε.Ε.Π.Ο.**
- **OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC SOCIETY OF PREVENTIVE ONCOLOGY – HE.SO.P.O.**



Ε.Ε.Π.Ο.

- **Screening του καρκίνου του προστάτη: Υπό εξέλιξη νεότερες συστάσεις**
Editorial: Π. Β. Γκινόπουλος
- **Ανασκόπηση: Νέες εξελίξεις των νεοπλασιών κατά τα έτη 2014 και 2015**
Π. Γκινόπουλος, Φ. Καρβελάς, Σ. Προκοπίου, Δ. Δανίκας, Τ. Κοκκινόπουλος
- **Χημειοθεραπεία στον πρώιμο καρκίνο του μαστού**
Π. Γκινόπουλος, Φ. Καρβελάς, Θ. Κουρέλης
- **Τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού: νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις**
Π. Γκινόπουλος, Θ. Κουρέλης
- **Νεότερες θεραπευτικές επιλογές για τον καρκίνο του μαστού με θετικό HER2**
Π. Γκινόπουλος, Θ. Κουρέλης, Φ. Καρβελάς, Β. Αλιβιζάτος
- **Καταγραφή, στατιστική ανάλυση - επεξεργασία και προγνωστική αξιολόγηση κλασικών ιστοπαθολογικών παραμέτρων σε περιστατικά αδενοκαρκινώματος παχέος εντέρου. Η εμπειρία μας από 443 περιστατικά.**
Θ. Κουρέλης, Κ. Κουρέλης, Δ. Μπασιούκα, Μ. Κουτρούλη, Π. Κουτσιαρά, Ε. Γκαμούλου, Α. Ακτύπη, Ι. Λέντζας, Γ. Τσίρος
- **Σύνδρομο Pseudo – Meigs και Struma Ovarii: Παρουσίαση Περιστατικού**
Α. Πέτσα, Π. Καραϊσκάκης, Τ. Κοκκινόπουλος
- **Κόσμος...Ελλάδα...Δορυφορικά**

ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ
Επίσημο περιοδικό της
Ελληνικής Εταιρείας Προληπτικής
Ογκολογίας – Ε.Ε.Π.Ο.

Διοικητικό Συμβούλιο Ε.Ε.Π.Ο.

Πρόεδρος: Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος
Αντιπρόεδρος: Παντελής Κοκκινόπουλος
Ταμίας: Μιχαήλ Κουράτος
Μέλη: Μαρία Κρητικού
Κωνσταντίνα Θεοδωροπούλου

Εκδότης: Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας
Διευθυντής Σύνταξης: Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος
Αναπληρωτής: Γεώργιος Σαμέλης
Γενικός Γραμματέας: Βασίλειος Αλιβιζάτος
Σύμβουλος Έκδοσης: Ανδρέας Μαζαράκης
Καλλιτεχνική Διεύθυνση, Γραμματειακή υποστήριξη & Marketing: Τσαγρή Χαραλαμπία
Επιμέλεια Άρθρων: Μαρίνα Παναγιωτοπούλου

Συντακτική Επιτροπή

Αγγελάκης Χρήστος
Αλιβιζάτος Βασίλειος
Αποστολόπουλος Νικόλαος
Γιαννιός Ιωάννης
Γκιάφης Αναστάσιος
Γώγος Χαράλαμπος
Δημητριάδης Κωνσταντίνος
Δημόπουλος Μελέτιος – Αθανάσιος
Καμούτσης Χαράλαμπος
Καρβελάς Φώτιος
Λέντζας Ιωάννης
Μπαφαλούκος Δημήτριος
Μπασιάρης Χαράλαμπος
Μπόννας Απόστολος
Ξυδάκης Εμμανουήλ
Παπακωνσταντίνου Χρήστος
Παπαπολυχρονιάδης Κωνσταντίνος
Sacco Rosario
Sammarco Giuseppe
Σκρουμπής Γεώργιος
Σουλγέρη Μαρία
Σταθόπουλος Γεώργιος
Σταράκης Ιωάννης
Teodossiu Giovanni
Φιλιώτης Νικόλαος

Επιστημονική – Συμβουλευτική Επιτροπή

Πρόεδρος: Παπαπολυχρονιάδης Κωνσταντίνος
Βαρθαλίτης Ιωάννης
Γεωργακόπουλος Δημήτριος
Καρβελάς Φώτιος
Κοκκινόπουλος Παντελής
Σαμέλης Γεώργιος
Triggiani Edoardo

Διεύθυνση για αλληλογραφία – Γραμματεία

Ηρώων Πολυτεχνείου 104 & Τερτσέτη, Πάτρα, Τ.Κ. 26442
Τηλ. Επικοινωνίας: 2610-431465, 6977-559518
email: drginop@otenet.gr, site: www.cancerprevention.gr
Επιμέλεια έκδοσης: Ε.Ε.Π.Ο.

CANCER PREVENTION
Official Journal of the
Hellenic Society of Preventive
Oncology – HE.SO.P.O.

Board of the HE.SO.P.O.

President: Panagiotis V. Ginopoulos
Vice President: Pantelis Kokkinopoulos
Treasurer: Michael Kouratos
Members: Kritikou Maria
Theodoropoulou Konstantina

Publisher: Hellenic Society of Preventive Oncology
Editor in Chief: Panagiotis V. Ginopoulos
Associate Editor: George Samelis
Secretary: Vasileios Alivizatos
Editor Consultant: Andreas Mazarakis
Art Director, Secretary & Marketing: Tsagri Charalampia
Editing of articles: Marina Panagiotopoulou

Editorial Board

Agelakis Christos
Alivizatos Vasileios
Apostolopoulos Nikolaos
Giannios Ioannis
Giaffis Anastasios
Gogos Charalambos
Dimitriadis Konstantinos
Dimpoulos Meletios – Athanasios
Kamoutsis Charalambos
Karvelas Fotios
Lentzas Ioannis
Bafaloukos Dimitrios
Basiaris Charalambos
Bonas Apostolos
Xidakis Emanouil
Papakonstantinou Christos
Papapolychroniadis Konstantinos
Sacco Rosario
Sammarco Gueseppe
Skroubis Georgios
Sougleri Maria
Stathopoulos Georgios
Starakis Ioannis
Teodossiu Giovanni
Filiotis Nikolaos

Scientific – Consultative Committee

President: Papapolychroniadis Konstantinos
Varthalitis Ioannis
Georgakopoulos Dimitrios
Karvelas Fotios
Kokkinopoulos Pantelis
Samelis Georgios
Triggiani Edoardo

Διαχείριση καταχωρήσεων:

E.T.S. Events & Travel Solutions A.E.,
Ελ. Βενιζέλου 154, 17122 Ν. Σμύρνη,
Τηλ.: 210 98 80 032, Fax: 210 98 81 303
E-mail: ets@otenet.gr, ets@events.gr, site:www.events.gr

3	Editorial Screening του καρκίνου του προστάτη: Υπό εξέλιξη νεότερες συστάσεις Π. Β. Γκινόπουλος	3	Editorial Prostate cancer screening: Evolving recommendations P. V. Ginopoulos
8	Κόσμος...Ελλάδα...Δορυφορικά Άρθρα – Ανασκοπήσεις	8	World...Greece...Satellite Articles – Reviews
13	Ανασκόπηση: Νέες εξελίξεις των νεοπλασιών κατά τα έτη 2014 και 2015 Π. Γκινόπουλος, Φ. Καρβελάς, Σ. Προκοπίου, Δ. Δανίκας, Τ. Κοκκινόπουλος	13	Review: New developments on cancer during 2014 and 2015 P. Ginopoulos, F. Karvelas, S. Prokopiou, D. Danikas, T. Kokkinopoulos
35	Χημειοθεραπεία στον πρώιμο καρκίνο του μαστού Π. Γκινόπουλος, Φ. Καρβελάς, Θ. Κουρέλης	35	Chemotherapy in early stage breast cancer P. Ginopoulos, F. Karvelas, Th. Kourelis
47	Τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού: νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις Π. Γκινόπουλος, Θ. Κουρέλης	47	Triple negative breast cancer: novel therapeutics P. Ginopoulos, Th. Kourelis
60	Νεότερες θεραπευτικές επιλογές για τον καρκίνο του μαστού με θετικό HER2 Π. Γκινόπουλος, Θ. Κουρέλης, Φ. Καρβελάς, Β. Αλιβιζάτος	60	Novel therapeutic options in HER2 positive breast cancer P. Ginopoulos, Th. Kourelis, F. Karvelas, V. Alivizatos
71	Καταγραφή, στατιστική ανάλυση - επεξεργασία και προγνωστική αξιολόγηση κλασικών ιστοπαθολογικών παραμέτρων σε περιστατικά αδενοκαρκινώματος παχέος εντέρου. Η εμπειρία μας από 443 περιστατικά. Θ. Κουρέλης, Κ. Κουρέλης, Δ. Μπασιούκα, Μ. Κουτρούλη, Π. Κουτσιαρά, Ε. Γκαμούλου, Α. Ακτύπη, Ι. Λέντζας, Γ. Τσίρος	71	Registry, statistical analysis – processing and prognostic evaluation of classic histopathologic parameters in colorectal adenocarcinoma: our experience for 443 cases Th. Kourelis, K. Kourelis, D. Basiouka, M. Koutrouli, P. Koutsira, E. Gamoulou, A. Aktypi, I. Lentzas, G. Tsiros
80	Σύνδρομο Pseudo – Meigs και Struma Ovarii: Παρουσίαση Περιστατικού Α. Πέτσα, Π. Καραϊσκάκης, Τ. Κοκκινόπουλος	80	Pseudo – Meigs Syndrome and Struma Ovarii: Case Report A. Petsa, P. Karaiskakis, T. Kokkinopoulos
84	Εικαστικές παρεμβάσεις Από τον.... Παναγιώτη Φερεντίνο	84	Artistic interventions By... Panagiotis Ferentinos
89	Οδηγίες για τους συγγραφείς	89	Instructions to authors



Editorial

Screening του καρκίνου του προστάτη: *Prostate cancer screening:* Υπό εξέλιξη νεότερες συστάσεις *Evolving recommendations*

Panagiotis V. Ginopoulos, MD, PhD

Clinical Oncologist

Chairman of Clinical Oncology Department

General Hospital of Patras

President of the Hellenic Society of Preventive Oncology

Tο 1986, το PSA εγκρίθηκε από τον FDA για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη και την παρακολούθηση των ασθενών για ανίχνευση υποτροπής της νόσου. Το 1991, μετά τη δημοσίευση πολλών μελετών που καταδείκνυαν την αποτελεσματικότητα του PSA στην ανίχνευση τοπικής νόσου, ξεκινά το πληθυσμιακό screening, το οποίο αυξήθηκε εντυπωσιακά όταν, ένα χρόνο μετά, το πρότεινε η American Cancer Society¹. Το 1994 ο FDA, το ενέκρινε ως διαγνωστικό τεστ.

Παρότι δεν υπήρχαν οριστικά δεδομένα μελετών που να καταδεικνύουν ότι το screening και η επιθετική θεραπεία της τοπικής νόσου μπορούν να σώσουν ζωές, η χρήση του τεστ εξαπλώθηκε ραγδαία με αποτέλεσμα η επίπτωση του καρκίνου του προστάτη να εκτοξευθεί και ένας μεγάλος αριθμός ασθενών να υποβληθεί σε ριζική προστατεκτομή και ακτινοθεραπεία για τοπική νόσο².

Πιο οριστικά αποτελέσματα μελετών (με ορμονοθεραπεία και ακτινοθεραπεία)^{3,4} που καταδείκνυαν ότι η τοπική θεραπεία μειώνει τη θνησιμότητα σε τοπικά προχωρημένο νόσο, δημοσιεύθηκαν το 1997, ενώ η πρώτη μελέτη που έδειξε θετικά αποτελέσματα για

την ριζική προστατεκτομή, δημοσιεύθηκε το 2002^{5,6}. Το 2009, δημοσιεύθηκαν δύο^{7,8} μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες, με μειονεκτήματα όμως στο σχεδιασμό, οι οποίες αξιολογούσαν το screening στον καρκίνο του προστάτη. Η μία εξ αυτών καταδείκνυε το screening ως αναποτελεσματικό ενώ η άλλη, ότι μειώνει το ρίσκο θανάτου από καρκίνο του προστάτη. Και οι δύο μελέτες τεκμηρίωσαν τις βλάβες από το screening, ιδιαίτερα τη διάγνωση περισσότερων περιστατικών που δεν χρειαζόνταν θεραπεία και την επακόλουθη θεραπεία τους.

Αυτή ακριβώς η ζημία επιβεβαιώθηκε στη πολυκεντρική μελέτη Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT)⁹. Στην μελέτη PIVOT¹⁰ (Prostate Intervention versus Observation Trial) παρατηρήθηκε μείωση της θνησιμότητας μόνο σε ασθενείς μεσαίου και υψηλού ρίσκου που έλαβαν θεραπεία. Έως το 2010 τα δεδομένα ήταν πλέον ξεκάθαρα, ότι δηλαδή το screening με PSA αφενός αναγνωρίζει πολλά περιστατικά καρκίνου αφετέρου για πολλά από αυτά τα περιστατικά η νόσος δεν είναι απειλητική για τη ζωή τους. Πλέον, κάποιος θέτουν και ερωτηματικό για το εάν νόσος χαμηλού

grade (Gleason 6) θα πρέπει να θεωρείται καρκίνος¹¹.

Το 2008, η U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF, συμβουλευτική ομάδα σε θέματα υγείας της κυβέρνησης των ΗΠΑ) τάχθηκε κατά του screening με PSA για άνδρες ηλικίας 75 ετών και άνω¹² ενώ το 2012 επέκτεινε την οδηγία αυτή για όλους τους άνδρες¹³.

Screening και θεραπεία του καρκίνου του προστάτη: επόμενη γενιά

Η εικοσαετής εμπειρία από αυτή την αρχική προσέγγιση screening, αρχίζει να αλλάζει λόγω διαφόρων παρατηρήσεων. Κατά πρώτον, αναγνωρίστηκε ότι πολλά περιστατικά που ανιχνεύθηκαν μέσω PSA screening είχαν μικρούς όγκους, χαμηλού grade. Συνάμα, άρχιζαν να εμφανίζονται τα πρώτα αποτελέσματα μελετών για την «ενεργό παρακολούθηση» (active surveillance) περιστατικών με καρκίνο προστάτη χαμηλού ρίσκου, που είχαν ανιχνευθεί μέσω PSA screening⁸. Περισσότερες μελέτες κατέστησαν ξεκάθαρο το εξής: χαμηλού grade (Gleason 3+3) και ενδιάμεσου grade, χαμηλής έντασης, περιστατικά καρκίνου του προστάτη θα επιτύχουν υψηλή επιβίωση έως και 15 ετών^{14,15}. Η μελέτη των βιοψιών από τις μελέτες European Randomized Study of Prostate Cancer Screening και PCPT, κατέστησε σαφές ότι η χρήση ενός βιοδείκτη π.χ. PSA, στον προσδιορισμό του ρίσκου για καρκίνο του προστάτη ήταν αφελές, - άλλοι παράγοντες είχαν ισχυρότερη επίδραση στο ρίσκο για καρκίνο του προστάτη⁷.

Επίσης, μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσεως III, επέδειξε πολύ χαμηλό θεραπευτικό όφελος σε νόσο χαμηλού grade και όφελος στη θνησιμότητα σε υψηλού grade όγκους. Πλέον, ήταν αντιληπτό ότι το screening θα πρέπει να ανιχνεύει τα περιστατικά με νόσο υψηλού grade, στα οποία η βιοψία μπορεί να προσδώσει καθαρό δυνητικό όφελος από την ανίχνευση της νόσου. Από την άλλη πλευρά, εάν η βιοψία ανιχνεύσει νόσο χαμηλού grade, η αναλογία οφέλους – ρίσκου πιθανά να ήταν εναντίον της βιοψίας. Το πρώτο μέσο που αναπτύχθηκε γι' αυτό, ήταν το PCPTRC (www.prostate-cancer-risk-calculator.com)⁸.

Επίσης, έχει πλέον αναγνωριστεί ότι η ετήσια εξέταση με PSA δεν χρειάζεται για πολλούς

άνδρες. Στις περισσότερες πληθυσμιακές μελέτες, η μέση τιμή PSA είναι περίπου 1.0ng/mL. Μια μεγάλη μελέτη αναφέρει ότι εάν το PSA είναι 1.0ng/mL ή χαμηλότερο, το ρίσκο για καρκίνο του προστάτη στα 10 χρόνια είναι 3.4% ενώ το 90% των καρκίνων είναι χαμηλού grade. Επιπλέον, η διάθεση των πληροφοριών βοηθά τους ασθενείς να λαμβάνουν καλύτερες αποφάσεις βάσει των θεραπευτικών επιλογών που τους τίθενται. Καθώς τα 2/3 περίπου των ασθενών θα προγραμματιστούν για «ενεργό παρακολούθηση», είναι σημαντικό τα άτομα με χαμηλό ρίσκο να γνωρίζουν και αυτή την επιλογή¹³. Πολλές μελέτες πλέον επιβεβαιώνουν την ασφάλεια αυτής της προσέγγισης και το χαμηλό ρίσκο θανάτου από καρκίνο του προστάτη. Ήδη, μελέτες σε εξέλιξη, διερευνούν τρόπους μείωσης της υπάρχουσας επιβάρυνσης της «ενεργούς παρακολούθησης». Κλινικές μελέτες φάσεως III έχουν καταδείξει την σημασία της πολυπαραγοντικής θεραπείας (π.χ. ανδρογονικός αποκλεισμός συν ακτινοθεραπεία, επικουρική ακτινοθεραπεία μετά από προστατεκτομή) σε νόσο υψηλού ρίσκου για μείωση του ρίσκου υποτροπής και θανάτου^{13,16}. Στην διαδικασία λήψης απόφασης, ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για την επίδραση αυτών των θεραπειών στις γαστρεντερικές, σεξουαλικές και ουροποιογεννητικές λειτουργίες.

Είναι σαφές ότι η χρήση της υπάρχουσας γνώσης, αναφορικά με το ποιος θα υποβληθεί σε screening, σε ποια συχνότητα, ποιο είναι το ρίσκο όταν υπάρχουν διαφορετικά αποτελέσματα βιοψιών, τη χρήση της «ενεργούς παρακολούθησης» και της πολυπαραγοντικής θεραπείας σε υψηλού ρίσκου νόσο, μπορεί να μειώσει ουσιαστικά τις βλάβες τους screening και της θεραπείας. Απομένει να δούμε εάν αυτή η «έξυπνη» προσέγγιση μειώνει τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα.

Μια νέα άποψη στο screening του καρκίνου του προστάτη

Σκοπός του screening του καρκίνου του προστάτη είναι η μείωση της νοσηρότητας από προχωρημένη νόσο χωρίς την πρόκληση ζημίας στους άνδρες που δεν χρειάζονται θεραπεία για νόσο χαμηλού ρίσκου. Το

πρώτο ερώτημα είναι εάν υπάρχουν στοιχεία ότι το screening μέσω PSA μειώνει τη θνησιμότητα από καρκίνο του προστάτη. Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, η ERSPC (Ευρώπη) και η PLCO (ΗΠΑ) είχαν, δυστυχώς, αντικρουόμενα αποτελέσματα^{17,18}. Η ERSPC διερεύνησε το ρόλο του screening με PSA σε ένα ευρύ πληθυσμό από οκτώ χώρες με διαφορετικές στρατηγικές screening και θεραπείας. Μετά από 13 χρόνια παρακολούθησης, παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση της τάξεως του 21% στη θνητότητα από καρκίνο του προστάτη στην ηλικιακή υποομάδα των 55-69 ετών. Μετά από προσαρμογή για τη μη συμμετοχή, το ποσοστό θνησιμότητας από καρκίνο του προστάτη για τους άνδρες που είχαν υποβληθεί σε screening ήταν 0.73.

Μετά από 13 χρόνια παρακολούθησης, στη μελέτη PLCO, δεν παρατηρήθηκε όφελος στη θνησιμότητα υπέρ του προγραμματισμένου, ετήσιου screening με PSA σε σύγκριση με το τυχαίο screening. Τα άτομα που τυχαιοποιήθηκαν στο ετήσιο screening είχαν υψηλότερη επίπτωση καρκίνου του προστάτη (RR 1.12;95% CI, 1.07-1.17), όχι όμως μείωση της θνησιμότητας (RR 1.09;95% CI, 0.87-1.36). Μεταξύ των μελετών υπάρχουν διαφορές στα πρωτόκολλα παρακολούθησης και στα χρονικά διαστήματα επανάληψης του screening. Οι σοβαρές διαφορές μπορούν να αιτιολογηθούν από τα υψηλά ποσοστά screening στην ομάδα ελέγχου και τη χαμηλή συμμόρφωση στην πραγματοποίηση βιοψιών στη μελέτη PLCO.

Δεδομένα από Αρχεία Νεοπλασιών δείχνουν σημαντική μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο του προστάτη την τελευταία 20ετία στις χώρες της Β. Ευρώπης και της Β. Αμερικής. Η μείωση σε κάποιες χώρες μπορεί να αιτιολογείται από το screening με PSA, καλύτερες θεραπείες, ή αλλαγές στο τρόπο καταγραφής των θανάτων από προστάτη. Βάση του SEER, 50% της μείωσης είναι λόγω της πρώιμης ανίχνευσης με PSA και 50% μπορεί να αποδοθεί σε καλύτερη θεραπεία¹⁹. Δεδομένα από το Αρχείο Νεοπλασιών της Σουηδίας μεταξύ του 1990-2009 δείχνουν χαμηλότερη θνησιμότητα σε περιοχές με υψηλή συμμετοχή σε PSA screening σε

σύγκριση με περιοχές με χαμηλότερη συμμετοχή²⁰.

Τα διαθέσιμα δεδομένα για το PSA έχουν οδηγήσει τους υπεύθυνους για τη δημιουργία κατευθυντήριων οδηγιών φορείς, σε πολύ διαφορετικά αποτελέσματα και γι' αυτό πλέον διαμορφώνεται η αντίληψη μιας εναλλακτικής διαδρομής, μακριά από το PSA και πιο κοντά σε μοντέρνες τεχνολογίες βιοδεικτών, απεικόνισης και γενωμικής. Σκοπός θα είναι η ουσιαστική μείωση των βλαβών από το τρέχον PSA τεστ διατηρώντας ή/και αυξάνοντας την ευαισθησία στη διάγνωση καρκίνων υψηλού ρίσκου.

Βιοδείκτες και εργαλεία υπολογισμού ρίσκου

Το PSA έχει χαμηλή εξειδίκευση με αποτέλεσμα άνδρες χωρίς νόσο να υποβάλλονται σε βιοψίες προστάτου. Η χρήση του PCPTRC που αναφέρθηκε νωρίτερα είναι σημαντική, δυστυχώς όμως δεν χρησιμοποιείται όσο θα έπρεπε.

Το 2011 ξεκίνησε η μελέτη STHLM3²¹ στη Σουηδία με σκοπό τη δημιουργία ενός καλύτερου, από το PSA, screening τεστ, το οποίο θα πρέπει να έχει την ίδια ευαισθησία ανίχνευσης νόσου υψηλού ρίσκου αλλά με καλύτερη εξειδίκευση ώστε να οδηγεί σε λιγότερες, μη απαιτούμενες, βιοψίες και στη μείωση διαγνώσεων νόσου χαμηλού ρίσκου. Το μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε περιελάμβανε το συνδυασμό έξι βιοδεικτών (PSA, free PSA, intact PSA, hK2, MSMB, MIC1), γονιδακούς πολυμορφισμούς (232 SNPs) που σχετίζονται με προδιάθεση για καρκίνο του προστάτη και κλινικές παραμέτρους (ηλικία, οικογενειακό ιστορικό, προηγούμενη βιοψία προστάτου και εξέταση προστάτου) με τελικό στόχο την ανίχνευση καρκίνων με Gleason score 7+.

Το μοντέλο προσδιορίστηκε σε μια μελέτη με 11.130 άνδρες και επικυρώθηκε προοπτικά σε μια ανεξάρτητη μελέτη με 47.688 άνδρες. Όλες οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο STHLM3 σχετίστηκαν σημαντικά με καρκίνους του προστάτη με Gleason score 7+ ($p < .05$). Το μοντέλο είχε την ίδια ευαισθησία με το PSA (όριο τουλάχιστον στα 3ng/mL για τη διάγνωση υψηλού ρίσκου νόσου) και μπορεί να μειώσει το συνολικό αριθμό των βιοψιών κατά 32%, τη νόσο με

χαμηλό Gleason score 6 κατά 17% και να αποτρέψει την πραγματοποίηση βιοψίας σε άνδρες χωρίς καρκίνο κατά 44%. Επίσης, ανιχνεύει σημαντικό αριθμό ανδρών με νόσο υψηλού ρίσκου στα επίπεδα 1-3ng/mL PSA.

Στοχευμένες βιοψίες προστάτου μέσω MRI

Στην βιοψία προστάτου λαμβάνονται 10-14 δείγματα από συγκεκριμένες περιοχές στη περιφερική ζώνη του αδένου με τη βοήθεια ενδο-ορθικού υπερήχου. Οι βιοψίες ουσιαστικά καλύπτουν την περιοχή του προστάτη χωρίς να στοχεύουν τη βλάβη, με αποτέλεσμα την ανίχνευση νόσου χαμηλού ρίσκου και την επακόλουθη θεραπεία.

Η μαγνητική τομογραφία η οποία ενσωματώνει ανατομική και λειτουργική απεικόνιση, επικυρώθηκε ως μέσο ανίχνευσης και χαρακτηρισμού των όγκων του προστάτη. Το 2012, η European Society of Urogenital Radiology δημοσίευσε κατευθυντήριες οδηγίες [Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS)], για την προτυποποίηση της ερμηνείας και αναφοράς των αποτελεσμάτων της μαγνητικής τομογραφίας του προστάτου. Πρόσφατα δημοσιεύθηκε νέα έκδοση²².

Οι στοχευμένες βιοψίες του προστάτη εμπειρικλίνουν απεικονιστική μέθοδο (MRI) για την ανίχνευση της βλάβης και στοχευμένες βιοψίες στη δεδομένη περιοχή μέσω χρήσης διαφόρων συσκευών καθοδήγησης.

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση 16 μελετών οι οποίες συνέκριναν βιοψίες καθοδηγούμενες

με MRI και υπερήχο²³, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο συνολικό ποσοστό ανίχνευσης καρκίνου (ευαισθησία 0.85 και 0.81 αντιστοίχως). Η μαγνητική είχε υψηλότερο ποσοστό στην ανίχνευση σημαντικής νόσου (ευαισθησία 0.91 και 0.76 αντιστοίχως) και χαμηλότερο ποσοστό στην ανίχνευση ασήμαντης νόσου (ευαισθησία 0.44 και 0.83 αντιστοίχως). Ανάλυση υποομάδων έδειξε μια βελτίωση στην ανίχνευση σημαντικής νόσου υπέρ της MRI σε άνδρες με προηγούμενη αρνητική βιοψία συγκριτικά με άνδρες σε αρχική βιοψία.

Ο τομέας της μαγνητικής τομογραφίας στην διάγνωση του καρκίνου του προστάτη εξελίσσεται ταχέως και σε πολλά κέντρα, η MRI, θεωρείται στάνταρντ προσέγγιση, παρά την έλλειψη επαρκών δεδομένων.

Γενωμική ανάλυση βιοψιών προστάτου

Νέες τεχνολογίες καθιστούν ικανή την ανάλυση DNA και RNA σε μικρές ποσότητες ιστού. Σήμερα, τα εμπορικά διαθέσιμα τεστ Prolaris, Oncotype DX Genomic Prostate Score και το Decipher, μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην αξιολόγηση του αποτελέσματος σε συνδυασμό με τις κλινικές παραμέτρους. Το ConfirmMDx είναι ένα τεστ επιγενετικού DNA που χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη των αποτελεσμάτων επαναληπτικής βιοψίας προστάτου μετά από αρχική αρνητική βιοψία²⁴. Το τεστ θα πρέπει να επικυρωθεί σε μεγάλες μελέτες με άνδρες υπό «ενεργό παρακολούθηση» ώστε να βρεθεί ο βέλτιστος ρόλος τους.

REFERENCES

1. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, et al; American Cancer Society Prostate Cancer Advisory Committee. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60:70-98.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:5-29.
3. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, et al. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J Clin Oncol.* 1997;15:1013-1021.
4. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med.* 1997;337:295-300.
5. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al; SPCG-4 Investigators. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011; 364:1708-1717.

6. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al; Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:1977-1984.
7. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL III, et al; PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009;360:1310-1319.
8. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009;360:1320-1328.
9. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:215-224.
10. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al; Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2012;367:203-213.
11. Carter HB, Partin AW, Walsh PC, et al. Gleason score 6 adenocarcinoma: should it be labeled as cancer? *J Clin Oncol.* 2012;30:4294-4296.
12. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008;149:185-191.
13. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012;157:120-134.
14. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33:272-277.
15. Do V, Choo R, De Boer G, et al. The role of serial free/total prostate-specific antigen ratios in a watchful observation protocol for men with localized prostate cancer. *BJU Int.* 2002;89:703-709.
16. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004;350:2239-2246.
17. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014;384:2027-2035.
18. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL III, et al; PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:125-132.
19. Etzioni RD, Thompson IM. What do the screening trials really tell us and where do we go from here? *Urol Clin North Am.* 2014;41:223-228.
20. Stattin P, Carlsson S, Holmström B, et al. Prostate cancer mortality in areas with high and low prostate cancer incidence. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106:dju007.
21. Grönberg H, Adolfsson J, Aly M, et al. Prostate cancer screening in men aged 50-69 years (STHLM3): a prospective population-based diagnostic study. *Lancet Oncol.* 2015;16:1667-1676.
22. Barentsz JO, Weinreb JC, Verma S, et al. Synopsis of the PI-RADS v2 guidelines for multiparametric prostate magnetic resonance imaging and recommendations for use. *Eur Urol.* 2016;69:41-49.
23. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, et al. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2015;68:438-450.
24. Boström PJ, Bjartell AS, Catto JW, et al. Genomic predictors of outcome in prostate cancer. *Eur Urol.* 2015;68:1033-1044.



**Ν. Χαροκόπος, Σ. Κοκκινόπουλος, Τ. Κοκκινόπουλος, Β. Γιαννακόπουλος,
Π. Γκινόπουλος**

Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας Γενικού Νοσοκομείου Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»
Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας - ΕΕΠΟ

Τα ω-3 μπορούν να μειώσουν το ρίσκο για καρκίνο του μαστού σε παχύσαρκες γυναίκες



Η τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη, δημοσιεύθηκε στο Cancer Prevention Research και συμπεριέλαβε 266 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλή πυκνότητα μαστών, οι οποίες είτε είχαν φυσιολογικό βάρος, ή ήταν υπέρβαρες ή παχύσαρκες. Ο σκοπός της μελέτης ήταν η καταγραφή των αλλαγών στην πυκνότητα των μαστών για το χρονικό διάστημα των 2 ετών. Σύμφωνα με National Cancer Institute, γυναίκες με πυκνούς μαστούς έχουν τετραπλό έως εξαπλό αυξημένο ρίσκο για καρκίνο του μαστού.

Όλες οι συμμετέχουσες είχαν υψηλή πυκνότητα μαστών (25% και άνω) βάσει μαστογραφίας και τυχαίοποιήθηκαν σε πέντε διαφορετικές ομάδες. Δύο ομάδες έλαβαν διαφορετικές δόσεις ραλοξιφαίνης (60mg και 30mg), μια ομάδα ω-3 (Lonaza 4gm), μια ομάδα έλαβε 30mg ραλοξιφαίνης σε συνδυασμό με 4gm Lonaza, και μία ομάδα δεν έλαβε καμία θεραπεία.

Μετά από 2 έτη, αναφέρθηκε μια συσχέτιση μεταξύ της αύξησης των επιπέδων ω-3 και μειωμένης πυκνότητας των μαστών αλλά μόνο στο 20% των γυναικών που ήταν παχύσαρκες. Συγκεκριμένα, οι υπεύθυνοι απομόνωσαν το DHA (docosahexaenoic acid) ως το λιπαρό οξύ που σχετίστηκε με τη μείωση της πυκνότητας του μαστού. Μάλιστα, στα άμεσα σχέδια τους είναι να διερευνήσουν τις επιδράσεις του DHA, μόνο του, σε μελέτη με παχύσαρκους συμμετέχοντες.

Σύμφωνα με τους υπευθύνους, τα ευρήματα υποστηρίζουν ότι τα ω-3, και ιδιαίτερα το DHA, είναι, επιλεκτικά, προστατευτικά σε παχύσαρκες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, και αυτό, ουσιαστικά, είναι μια εξατομικευμένη προσέγγιση στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι ο συνδυασμός ραλοξιφαίνης και Lonaza ήταν πιο αποτελεσματικός στην μείωση των τριγλυκεριδίων και της LDL, και στην αύξηση της HDL συγκριτικά με τη χρήση αυτών των φαρμάκων ως μονοθεραπείες.

Breast Cancer/Nutrition/Obesity News, 29/2/2016

Καρκίνος του προστάτη: χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D υποδεικνύουν επιθετική νόσο

Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από μια μεγαλύτερη, σε εξέλιξη, μελέτη για τη βιταμίνη D και τον καρκίνο του προστάτη σε 1.760 άνδρες. Οι ερευνητές επικεντρώθηκαν σε 190 άνδρες με μέση ηλικία 64 ετών, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε ριζική προστατεκτομή, από το 2009-2014, και από τους οποίους οι 87, όταν υπεβλήθησαν στο χειρουργείο, είχαν επιθετική νόσο.

Οι άνδρες με επιθετική νόσο, είχαν μέσα επίπεδα βιταμίνης D 22.7ng/mL, τα οποία είναι σημαντικά χαμηλότερα από την φυσιολογική τιμή των 30 ng/mL. Τα άτομα που δεν είχαν επιθετική νόσο είχαν μέσα επίπεδα βιταμίνης D 27ng/mL. Η μελέτη δημοσιεύθηκε στο Journal of Clinical Oncology.

Prostate cancer/Nutrition, 2/3/2016

Τα καρκινικά κύτταρα προσαρμόζονται για να επιβιώσουν

Η κατανόηση θεμελιωδών γνώσεων για την ανάπτυξη του καρκίνου και τη μοριακή του βάση οδήγησε στην ανάπτυξη και κλινική χρήση στοχευμένων θεραπειών όπως οι αντιαγγειογενετικές θεραπείες έναντι της δημιουργίας αιμοφόρων αγγείων, τα οποία τροφοδοτούν τους όγκους.

Μια ερευνητική ομάδα όμως έκανε μια απρόσμενη παρατήρηση. Παρά την αποτελεσματικότητα των αντιαγγειογενετικών θεραπειών, οι όγκοι μπορούν να συνεχίζουν να μεγαλώνουν ακόμα και



χωρίς τροφοδότηση από νέα αιμοφόρα αγγεία, αλλάζοντας τον τύπο μεταβολισμού τους: δεν παράγουν πλέον ενέργεια από το οξυγόνο που τους παρέχεται μέσω των αιμοφόρων αγγείων αλλά μέσω της γλυκόλυσης. Το γαλακτικό οξύ που σχηματίζεται, μεταφέρεται στα κύτταρα τα οποία ακόμα λαμβάνουν επαρκές οξυγόνο και γι' αυτό μπορούν να χρησιμοποιούν το γαλακτικό οξύ μαζί με το

οξυγόνο για να παράγουν ενέργεια.

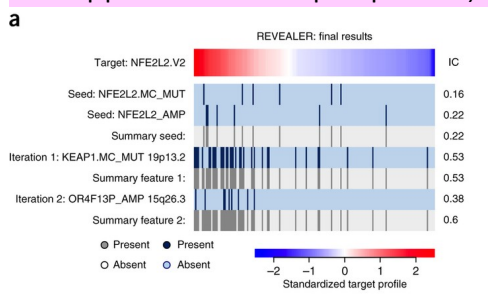
Σύμφωνα με τη μελέτη, αυτός ο δεδομένος τύπος μεταβολισμού μπορεί να διακοπεί μέσω αναστολής της αναερόβιας παραγωγής ενέργειας ή της μεταφοράς του γαλακτικού οξέος. Τα ευρήματα αυτά μπορεί να ανοίγουν νέους ορίζοντες για τη βελτιστοποίηση των αντιαγγειογενετικών θεραπειών και κατ' επέκταση τη μακροχρόνια αναστολή της ανάπτυξης του όγκου. Η μελέτη δημοσιεύθηκε στο Cell Reports.

Cancer Oncology News, 29/4/2016

Νέο ηλεκτρονικό πρόγραμμα βοηθά στην ανίχνευση γενωμικών εξαλλαγών

Το πρόγραμμα αυτό σχεδιάστηκε για την αναγνώριση ομάδων γονιδιακών αποκλίσεων, οι οποίες σχετίζονται με ένα συγκεκριμένο τρόπο που τα καρκινικά κύτταρα ενεργοποιούνται ή ανταποκρίνονται σε δεδομένες θεραπείες

Η σχετική μελέτη για το πρόγραμμα, το οποίο ονομάζεται REVEALER, δημοσιεύθηκε στο Nature Biotechnology και είναι διαθέσιμο δωρεάν παγκοσμίως. Το πρόγραμμα αποκαλύπτει το λειτουργικό πλαίσιο των γενωμικών εξαλλαγών π.χ. μεταλλάξεις, επαυξήσεις, διαγραφές, οι οποίες οδηγούν στην ανάπτυξη καρκίνου.



Η εφαρμογή δοκιμάστηκε μέσω χρήσης των δεδομένων του Cancer Genome Atlas. Το REVEALER ανακάλυψε γονιδιακές εξαλλαγές που σχετίζονται με την ενεργοποίηση αρκετών κυτταρικών διαδικασιών που εμπλέκονται στην δημιουργία καρκίνου και στην ανταπόκριση σε δεδομένα φάρμακα. Κάποιες από αυτές τις γονιδιακές εξαλλαγές ήταν ήδη γνωστές ενώ κάποιες άλλες ήταν νέες π.χ. παρατηρήθηκαν νέες γενωμικές

ανωμαλίες στην ενεργοποίηση της β-κατενίνης και στην ανταπόκριση του οξειδωτικού στρες που κάποιοι καρκίνοι χρησιμοποιούν για να αυξήσουν τη βιωσιμότητά τους.

Το REVEALER είναι μια δυνατή εφαρμογή αλλά απαιτεί υψηλής ποιότητας γενωμικά δεδομένα και σημαντικό αριθμό δειγμάτων όμως είναι πιο ευαίσθητο στην ανίχνευση ομοιοτήτων μεταξύ διαφορετικών τύπων γενωμικών χαρακτηριστικών και λιγότερο εξαρτημένο από την απλοποίηση στατιστικών υποθέσεων συγκριτικά με άλλες μεθόδους.

Oncology/IT/Genetics News, 19/4/2016

Η επαύξηση και η μετάλλαξη του HER2 είναι δύο διαφορετικοί μοριακοί στόχοι στον καρκίνο του πνεύμονος

Μελέτη, η οποία δημοσιεύθηκε στο Journal of Thoracic Oncology, υποδεικνύει δύο διαφορετικές αιτιολογίες ενεργοποίησης του HER2 στον καρκίνο του μαστού: επαύξηση και μετάλλαξη του

γονιδίου. Σε δείγματα ασθενών με αδενοκαρκίνωμα πνεύμονος, το 3% είχε επαύξηση του HER2 και ένα άλλο 3% είχε μετάλλαξη. Σε κανένα δείγμα δεν βρέθηκαν και οι δύο μαζί.

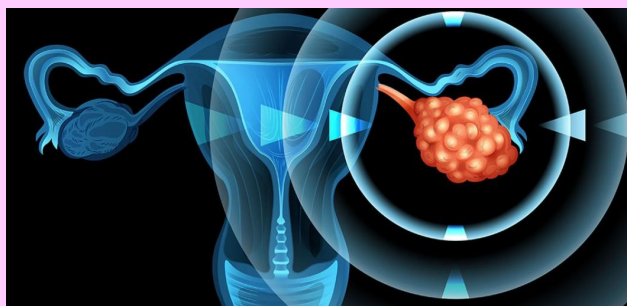
Το ερώτημα που είχαν θέσει για τη μελέτη ήταν αν αυτές οι δύο γονιδιακές εξαλλαγές τείνουν να συνυπάρχουν. Το γεγονός ότι δεν αλληλεπικαλύπτονται σημαίνει ότι θα πρέπει να αναλύουμε τους καρκινικούς όγκους του πνεύμονα αμφότερα για επαύξηση και μετάλλαξη του HER2 άλλως υπάρχει ρίσκο να αγνοηθούν ασθενείς που πιθανά ωφελούνταν από στοχευμένη θεραπεία έναντι του HER2. Η γνώση δε του αν η υπερέκφραση του HER2 οφείλεται σε επαύξηση ή σε μετάλλαξη μπορεί να υποδεικνύει διαφορετικές θεραπευτικές επιλογές.

Lung cancer/Genetics News, 29/1/2016

Γονιδιακή υπογραφή στον καρκίνο των ωοθηκών προβλέπει την επιβίωση και αποτελεί νέο στόχο

Η μελέτη, η οποία δημοσιεύθηκε στο Journal of Cancer, διερεύνησε το ρόλο των γονιδίων HOX στην ανθεκτικότητα του καρκίνου των ωοθηκών και αν το φάρμακο HXR9 το οποίο στοχεύει το HOX, μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της ανθεκτικότητας.

Η οικογένεια των γονιδίων HOX καθιστά ικανή την εντυπωσιακά γρήγορη κυτταρική διαίρεση στα έμβρυα. Τα περισσότερα από αυτά είναι απενεργοποιημένα στους ενήλικες, μελέτες όμως έχουν δείξει ότι σε αρκετούς καρκίνους, συμπεριλαμβανομένου και των ωοθηκών, τα γονίδια HOX ενεργοποιούνται ξανά, βοηθώντας τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων.



Στη μελέτη αναλύθηκαν δείγματα από 99 γυναίκες με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών και συγκρίθηκαν με δείγματα από ωοθήκες και σάλπιγγες υγιών ατόμων. Στο φυσιολογικό ιστό, παρατηρήθηκε ελάχιστη ή καθόλου έκφραση του HOX ενώ 36 από τα 39 HOX γονίδια παρατηρήθηκαν σε υψηλά επίπεδα σε δείγματα με ορώδες υψηλού grade νόσο (το 80% των επιθηλιακών

καρκίνων των ωοθηκών). Μια ισχυρή υπογραφή πέντε γονιδίων βρέθηκε σε όλους τους ασθενείς που υπέκυψαν στη νόσο ανεξάρτητα από την επιβίωση.

Στη μελέτη διενεργήθηκαν επίσης εκτεταμένες αναλύσεις σε κυτταρικές σειρές και προκαταρκτικές αναλύσεις σε πειραματόζωα χρησιμοποιώντας το φάρμακο HXR9, το οποίο έχει αναπτυχθεί από τον υπεύθυνο της μελέτης και το οποίο μπλοκάρει τη λειτουργία των πρωτεϊνών που εκφράζουν τα γονίδια HOX. Η ομάδα δοκίμασε το HXR9 και τη σισπλατίνη ως μονοθεραπείες αλλά και σε συνδυασμό, ο οποίος είχε καλύτερα αποτελέσματα από τις μονοθεραπείες.

Σύμφωνα με τους υπευθύνους, η μελέτη αποτελεί την πρώτη εκτενή ανάλυση της γονιδιακής έκφρασης του HOX στον καρκίνο των ωοθηκών και η πρώτη που αναλύει τις αλλαγές στην έκφραση του HOX στα ανθεκτικά καρκινικά κύτταρα. Τα αποτελέσματά της υποδεικνύουν σθεναρά ότι η στόχευση αυτών των γονιδίων ως μια νέα θεραπευτική προσέγγιση αιτιολογούν περαιτέρω διερεύνηση. Επίσης, υποστηρίζουν τη πεποίθηση των υπευθύνων ότι το HXR9 θα πρέπει να αναπτυχθεί περαιτέρω και να δοκιμαστεί σε κλινικές μελέτες.

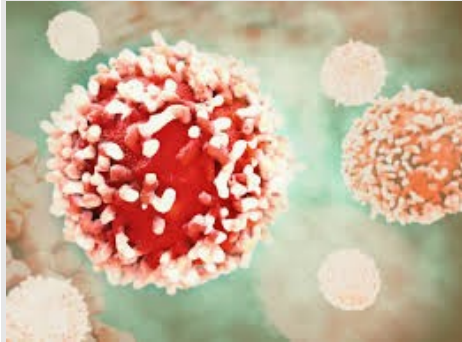
Ovarian cancer/ Genetics News, 29/6/2017

Τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσουν προβλέψιμα χαρακτηριστικά τα οποία δεν είναι τυχαία

Οι όγκοι αποτελούνται από πολλούς υποπληθυσμούς κυττάρων. Μια γενική συναίνεση που υπάρχει είναι ότι αυτοί οι υποπληθυσμοί είναι αποτέλεσμα τυχαίων μεταλλάξεων. Ωστόσο, μελέτη του Moffitt Cancer Center, η οποία δημοσιεύθηκε στο Cancer Research, αναφέρει ότι δεδομένοι υποπληθυσμοί μπορούν να προβλεφθούν και ότι δεν αναπτύσσονται τυχαία όπως μέχρι σήμερα θεωρείτο.

Το Integrated Mathematical Oncology Department, του Moffitt χρησιμοποιεί πρωτότυπες προσεγγίσεις και τεχνικές στη μελέτη του καρκίνου. Ανέπτυξαν λοιπόν ένα μαθηματικό μοντέλο βασισμένο σε θεωρίες εξέλιξης, για να δείξουν διαφορές στους υποπληθυσμούς των καρκινικών όγκων. Όμοια με όλους τους ζώντες οργανισμούς, το μοντέλο βασίστηκε στη θεωρία ότι τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να επιδίδονται είτε στην αναπαραγωγή ή στην ικανότητα να επιβιώνουν, όχι όμως και στα δύο.

Μέσω αυτού του μοντέλου παρατήρησαν ότι τα καρκινικά κύτταρα στις παρυφές του όγκου που είναι κοντά στις περιβάλλουσες δομές είναι προβλέψιμα διαφορετικά από τα κύτταρα στο



εσωτερικό του όγκου. Τα κύτταρα στις παρυφές ενός όγκου επενδύουν τους περιορισμένους πόρους τους σε κυτταρικά χαρακτηριστικά τα οποία υποστηρίζουν τη διήθηση και την ικανότητα να χρησιμοποιούν τις περιβάλλουσες δομές π.χ. τα αιμοφόρα αγγεία. Τα εξωτερικά κύτταρα αναπτύσσουν αυτά τα χαρακτηριστικά παρά τη συσχέτιση με υψηλότερο ρίσκο κυτταρικού θανάτου.

Τα κύτταρα στο εσωτερικό του όγκου περιβάλλονται από πολλά άλλα κύτταρα και απέχουν μακράν από τους πόρους που υπάρχουν μέσα στο περιβάλλον. Γι' αυτό τα εσωτερικά κύτταρα αναπτύσσουν χαρακτηριστικά που τους επιτρέπουν να ανταγωνίζονται τα γεινιάζοντα κύτταρα για τους διαθέσιμους, περιορισμένους πόρους.

Οι υπεύθυνοι επιβεβαίωσαν αυτά τα δεδομένα επιδεικνύοντας ότι τα κύτταρα στο εσωτερικό και το εξωτερικό στο καρκίνο του μαστού εμφανίζουν διαφορετικές δομές γονιδιακής έκφρασης. Τα κύτταρα στο εσωτερικό του όγκου έχουν χαρακτηριστικά πιο στατικά όπως χαμηλότερο πολλαπλασιασμό, αυξημένο κυτταρικό θάνατο. Τα κύτταρα στο εξωτερικό του όγκου έχουν υψηλότερα ποσοστά πολλαπλασιασμού και πιο πιθανά παράγουν ένα όξινο περιβάλλον, πιο συμβατό με τις ανάγκες των εκεί κυττάρων για αύξηση και διήθηση στο περιβάλλοντα φυσιολογικό ιστό.

Οι ερευνητές ελπίζουν ότι κατανοώντας τα χαρακτηριστικά διήθησης του καρκινικών κυττάρων, μπορεί να καταστεί δυνατή η εύρεση και στόχευση της «αχίλλειας πτέρνας» τους ώστε να προωθηθεί η εξέλιξη μη διηθητικών χαρακτηριστικών και η επιβράδυνση της ανάπτυξης του όγκου.

Cancer/Oncology News 22/6/2017

Γονίδιο «κλειδί» για εξατομικευμένη προσέγγιση και ανάπτυξη νέου φαρμάκου στον καρκίνο του μαστού

Σε μελέτη αναγνωρίστηκε ένα νέο γονίδιο στον καρκίνο του μαστού, το οποίο όταν υπερεκφράζεται ή είναι μεταλλαγμένο υποδεικνύει ποιοι ασθενείς θα ωφεληθούν από τη χημειοθεραπεία. Η μελέτη δημοσιεύθηκε στο *Lancet Oncology*.

Στη μελέτη διερευνήθηκε η έκφραση του γονιδίου SPAG5 σε περισσότερα από 10.000 δείγματα καρκίνου του μαστού. Παρατηρήθηκε ότι ασθενείς με αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων και θετικούς στο SPAG5 (που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο και χημειοθεραπεία με ανθρακυκλίνες) είχαν 60% περισσότερες πιθανότητες ίασης σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία. Επίσης, όλοι οι ασθενείς με αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων και αρνητικό SPAG5 είχαν τα ίδια αποτελέσματα με τους ασθενείς θετικούς στο SPAG5 που δεν έλαβαν χημειοθεραπεία.

Το γεγονός ότι η χημειοθεραπεία δεν επηρέασε τα αποτελέσματα στις περιπτώσεις με αρνητικό SPAG5, υποδεικνύει ότι αυτό είναι ένας καλός δείκτης ανταπόκρισης στην ανθρακυκλίνη.

Στη μελέτη επίσης χρησιμοποιήθηκαν Η/Υ προσεγγίσεις για την ανάλυση των επιπέδων γονιδιακής έκφρασης σε περισσότερα από 2.000 γονιδιώματα καρκίνου του μαστού. Η προσέγγιση αυτή αναγνώρισε υποψήφια γονίδια από τα 48.000 σε κάθε γονιδίωμα. Από αυτά, μόνο 30 επιλέχθηκαν

για περαιτέρω ανάλυση – από τα οποία το πιο σημαντικό ήταν το SPAG5. Η σημασία αυτού επικυρώθηκε σε περαιτέρω μελέτη 8.000 περιπτώσεων καρκίνου του μαστού.

Συνολικά, το SPAG5 είναι επαυξημένο σε δεδομένους υποτύπους του καρκίνου του μαστού, το δε γονίδιο και οι πρωτεΐνες του σχετίζονται με καλύτερο αποτέλεσμα για τους ασθενείς και καλύτερη ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία. Αυτό σημαίνει ότι μπορεί να αποτελέσει ένα νέο θεραπευτικό στόχο και δείκτη για την εξατομίκευση της θεραπείας στον καρκίνο του μαστού.

Breast Cancer/Genetics News, 15/6/2016

Ο καρκίνος αναπτύσσεται χειραγωγώντας υγιή γειτονικά κύτταρα

Η μελέτη αφορά το tRNA (transfer RNA), το οποίο, όπως σημειώνουν οι υπεύθυνοι, συνήθως αγνοείται στις μελέτες διότι εικάζεται ότι εμπλέκεται σε απλές εργασίες.



Σύμφωνα με τη μελέτη, ένας τύπος του tRNA, το initiator methionine tRNA έχει έναν απροσδόκητα σημαντικό ρόλο στο να προκαλεί τα κύτταρα να παράγουν ένα τύπο κολλαγόνου της πρωτεΐνης, η οποία προάγει την αγγειογένεση στους όγκους. Σε υγιείς ιστούς, οι ινοβλάστες παράγουν κολλαγόνο, που στις περισσότερες περιπτώσεις είναι τύπου 1. Στη μελέτη παρατηρήθηκε ότι οι ινοβλάστες όταν είναι κοντά σε όγκους εναλλάσσουν την παραγωγή από τύπο 1 σε τύπο 2, ο οποίος είναι πιο κατάλληλος στην προαγωγή της

αγγειογένεσης.

Πραγματοποιήθηκαν διάφορες αναλύσεις σε ανθρώπινους ινοβλάστες, πειραματόζων και σε δείγματα ασθενών με καρκίνο του μαστού και σε υγιή ιστό μαστού. Τα κύτταρα των ινοβλαστών που είχαν ενεργοποιηθεί από καρκινικούς όγκους είχαν υψηλότερα επίπεδα του initiator methionine tRNA και δεδομένων πρωτεϊνών, μεταξύ αυτών και κολλαγόνου τύπου 2, σε σύγκριση με τα φυσιολογικά. Τα αποτελέσματα της μελέτης μπορεί να οδηγήσουν σε νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις, π.χ. σε φάρμακα που να διακόπτουν την ικανότητα του καρκίνου να χειραγωγεί το περιβάλλον του. Η μελέτη δημοσιεύθηκε στο Current Biology.

Cancer/Oncology/Biology News, 4/3/2016

Νέα μελέτη για την αντιμετώπιση επιθετικών καρκίνων του μαστού

Σύμφωνα με τη μελέτη, ο παράγοντας JQ1 μπορεί να αλλάξει τον τρόπο με τον οποίο τα καρκινικά κύτταρα ανταποκρίνονται στην υποξία, η οποία συναντάται σε άνω του 50% των καρκίνων του μαστού συνολικά και πολύ συχνά στο τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού.

Ο JQ1 ουσιαστικά σταματά την προσαρμογή των καρκινικών κυττάρων στην έλλειψη οξυγόνου. Η μελέτη έδειξε ότι ο JQ1 επιβράδυνε την ανάπτυξη του όγκου και περιόρισε τον αριθμό των νέων αιμοφόρων αγγείων.

Όταν τα καρκινικά κύτταρα καρκίνου του μαστού βρίσκονται σε κατάσταση υποξίας είναι πολύ πιο δύσκολο να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά. Αυτό διότι ο τρόπος που τα καρκινικά κύτταρα προσαρμόζονται σε χαμηλά επίπεδα οξυγόνου αλλάζει την βιολογία τους και τα καθιστά ανθεκτικά στις στάνταρντ θεραπείες. Όταν τα επίπεδα οξυγόνου είναι χαμηλά, τα καρκινικά κύτταρα ενεργοποιούν δεδομένα γονίδια τα οποία στέλνουν σήματα για ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων που θα τους παρέχουν οξυγόνο, παρέχοντας έτσι τα θρεπτικά συστατικά που χρειάζονται για να αναπτυχθεί ο όγκος.

Ο τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού αποτελεί πρόκληση. Σύμφωνα με τους υπεύθυνους, στη στοχοποίηση της υποξίας, η οποία πολύ συχνά διακυβεύει τη θεραπεία, ο JQ1 μπορεί να αποτελέσει μια σημαντική βάση στη θεραπεία επιθετικών καρκίνων. Ο JQ1 ανήκει στην οικογένεια των αναστολέων BET, οι οποίοι βρίσκονται ήδη σε κλινικές μελέτες για άλλους τύπους καρκίνου. Η μελέτη δημοσιεύθηκε στο Oncogene.

Brest Cancer News, 13/6/2016

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ: ΝΕΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΤΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΙΩΝ ΚΑΤΑ ΤΑ ΕΤΗ 2014 ΚΑΙ 2015

¹Π. Γκινόπουλος, ²Φ. Καρβελάς, ³Σ. Προκοπίου, ⁴Δ. Δανίκας, ⁵Τ. Κοκκινόπουλος

¹ΜΧΜΘ- Ογκολογικό, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»

²Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»

³Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Πύργου «Ανδρέας Παπανδρέου»

⁴Παθολόγος, Πάτρα

⁵Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική, Νοσοκομείο Θείας Πρόνοιας «Η Παμμακάριστος»

REVIEW: NEW DEVELOPMENTS ON CANCER DURING 2014 AND 2015

¹P. Ginopoulos, ²F. Karvelas, ³S. Prokopiou, ⁴D. Danikas, ⁵T. Kokkinopoulos

¹Dept of Clinical Oncology, General Hospital of Patras «St Andreas»

²Surgery Clinic, General Hospital of Patras «St Andreas»

³Dept. of Gastroenterology, General Hospital of Pirgos «Andreas Papandreu»

⁴Internist, Patras

⁵Obstetrics –Gynecology Clinic, Hospital of Divine Providence “Pamakaristos”

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

H American Society of Clinical Oncology καθιέρωσε αυτή την ετήσια αναφορά για να τεκμηριώνει τις σημαντικές εξελίξεις που πραγματοποιούνται στην έρευνα του καρκίνου και να αναδεικνύει τις τρέχουσες τάσεις. Η παρούσα αναφορά είναι η ενδέκατη και αφορά εξελίξεις που δημοσιεύθηκαν σε επιστημονικά ιατρικά περιοδικά ή παρουσιάστηκαν σε βασικά επιστημονικά συνέδρια κατά την χρονική περίοδο μεταξύ του Οκτωβρίου 2014 έως τον Οκτώβριο του 2015. Η «εξέλιξη της χρονιάς» αφορά προόδους στην ανοσοθεραπεία για την αντιμετώπιση διαφόρων τύπων καρκίνου.

Ο FDA ενέκρινε 10 νέες αντικαρκινικές θεραπείες και ένα νέο εμβόλιο για την πρόληψη του καρκίνου. Αυτές οι νέες εγκρίσεις περιλαμβάνουν τρεις ανοσοθεραπείες (blinatumomab, nivolumab, dinutuximab) και πέντε νέους στοχευμένους παράγοντες (olaparib, palbociclib, lenvatinib, panobinostat, sonidegib). Επιπλέον, ο FDA επέκτεινε τη χρήση 12 ήδη εγκεκριμένων αντικαρκινικών θεραπειών και μία συσκευής.

ABSTRACT

The American Society of Clinical Oncology developed this annual report to document the important progress being made in cancer research and highlight emerging trends. Present report, now in its 11th year, refers to research published in scientific medical journals or presented at major scientific meetings over the period between October 2014 and October 2015. The “advance of the year” during that period is progress in immunotherapy against a range of cancers.

FDA approved 10 new cancer treatments and a new cancer prevention vaccine. These new approvals include three immunotherapies (blinatumomab, nivolumab, dinutuximab) and five novel targeted drugs (olaparib, palbociclib, lenvatinib, panobinostat, sonidegib).

In addition, the FDA expanded the use of 12 previously approved cancer therapies and one device.

ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ: ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Παρότι όλα τα ερευνητικά επιτεύγματα που επισημαίνονται σε αυτή την αναφορά είναι αξιοσημείωτα, ένας κλάδος που σαφώς ξεχωρίζει από τους υπόλοιπους είναι η ανοσοθεραπεία. Σε μόλις λίγα χρόνια, ερευνητές και ρυθμιστικές αρχές έχουν προχωρήσει αρκετά τις διάφορες στρατηγικές της ανοσοθεραπείας από το στάδιο της έρευνας στην κλινική εφαρμογή.

Από τις πρώτες σημαντικές επιτυχίες της ανοσοθεραπείας στο προχωρημένο μελάνωμα, υπάρχουν σήμερα ενδείξεις ότι η ανοσοθεραπεία έχει αποτέλεσμα ενάντια σε μια σειρά καρκίνων. Ακόμη και για τους ασθενείς οι οποίοι έχουν εξαντλήσει όλες τις στάνταρντ θεραπείες, η ανοσοθεραπεία μπορεί να σταματήσει την ανάπτυξη του καρκίνου, συχνά με μόνο ήπιες παρενέργειες. Παρότι η ιδέα της χειραγώγησης του ανοσοποιητικού συστήματος ενάντια στον καρκίνο ξεκίνησε έναν αιώνα πριν, υπήρχαν πολλές προκλήσεις και αντιξοότητες. Έως δε την ασφαλή και αποτελεσματική χορήγησή της στους ασθενείς, χρειάστηκε μια πολύ βαθύτερη κατανόηση τόσο της βιολογίας του καρκίνου όσο και του ανοσοποιητικού συστήματος.

Καθώς η βασική έρευνα στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου εντεινόταν, κλινικές μελέτες υποσχόμενων προσεγγίσεων ακολουθούσαν η μία μετά την άλλη. Σήμερα, διερευνούνται δύο βασικές στρατηγικές, οι οποίες επέδειξαν σημαντική επιτυχία κατά το προηγούμενο έτος. Η πρώτη αφορά την απελευθέρωση της φυσικής ανοσολογικής ανταπόκρισης έναντι στον καρκίνο, και η δεύτερη την ώθηση του ανοσοποιητικού συστήματος να ανιχνεύσει και να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα.

Αναστολείς των σημείων ελέγχου (Checkpoint) του ανοσοποιητικού: ενισχύοντας την ανοσοποιητική ανταπόκριση στον καρκίνο

Ένα υπερδραστήριο ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να οδηγήσει σε φλεγμονή και αυτοάνοσες διαταραχές. Το σώμα χρησιμοποιεί μόρια γνωστά ως ανοσοποιητικά

σημεία ελέγχου για να ελέγχει την ένταση και τη διάρκεια των ανοσολογικών ανταποκρίσεων, ελαχιστοποιώντας την ζημιά σε υγιή ιστό. Ορισμένοι όγκοι παράγουν τα ίδια μόρια και ως εκ τούτου καταστέλλουν την ανοσολογική αντίδραση ενάντια στον όγκο.

Οι αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού απελευθερώνουν αυτά τα μόρια από τον όγκο στο ανοσοποιητικό, απελευθερώνοντας το να επιτεθεί σε κακοήθεις όγκους και να σταματήσει την ανάπτυξή τους. Αυτές οι θεραπείες δείχνουν υποσχόμενα αποτελέσματα σε πολλούς τύπους καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του μελανώματος και του καρκίνου του πνεύμονα. Το ipilimumab (ο πρώτος αναστολέας σημείου ελέγχου του ανοσοποιητικού που εγκρίθηκε από τον FDA), μπλοκάρει το μόριο CTLA-4 στα T-κύτταρα, - διαδικασία που οδηγεί σε μια ευρεία ενίσχυση των ανοσοαποκρίσεων, όπως επιθέσεις σε καρκινικά κύτταρα. Μια σειρά νέων φαρμάκων, στοχεύουν μία διαφορετική πρωτεΐνη των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού γνωστή ως PD-1. Ο μηχανισμός των θεραπειών αυτών αποτρέπει τα καρκινικά κύτταρα να προσδεθούν με την πρωτεΐνη PD-1 πάνω στα κύτταρα του ανοσοποιητικού, μια διεργασία που οδηγεί σε αυξημένη αντικαρκινική ανταπόκριση του ανοσοποιητικού και σε λιγότερες παρενέργειες.

Η Ανοσοθεραπεία του μελανώματος εξελίσσεται: Συγκρίνοντας και συνδυάζοντας Θεραπείες

Έως το τέλος του 2014, τρεις αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού στο προχωρημένο μελάνωμα είχαν εγκριθεί από τον FDA: το ipilimumab, το nivolumab και το pembrolizumab. Συνολικά, αυτά τα νέα φάρμακα ξεπέρασαν την αποτελεσματικότητα των στάνταρντ θεραπειών του μελανώματος. Παρόλα αυτά, το προχωρημένο μελάνωμα παραμένει ανίατο, αν και παρατεταμένες υφέσεις λόγω αυτών των ανοσοθεραπειών παρατείνουν τη επιβίωση κατά αρκετά χρόνια σε ορισμένους ασθενείς. Το 2015, νέες μελέτες διερεύνησαν το πώς αυτές οι τρεις θεραπείες συσσωρεύονται η μία ενάντια της άλλης και πώς μπορούν να μεγιστοποιηθούν τα συνολικά οφέλη τους – ως μονοθεραπείες και ως συνδυασμοί.

Το Ipilimumab, ένας CTLA-4 αναστολέας σημείου ελέγχου του ανοσοποιητικού, ήταν η πρώτη θεραπεία που παρέτεινε τη ζωή των ασθενών με προχωρημένο μελάνωμα. Ωστόσο, πρόσφατα στοιχεία υποδεικνύουν ότι το nivolumab και το pembrolizumab, και οι δύο αναστολείς του σημείου ελέγχου PD-1, μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικοί από το ipilimumab. Για παράδειγμα, σε μια πρόσφατη μελέτη φάσεως III, τα ποσοστά επιβίωσης 1-έτους ήταν 68% και 74% για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με pembrolizumab (ανάλογα με το πρόγραμμα θεραπείας), σε σύγκριση με 58% για τα άτομα που έλαβαν ipilimumab¹. Επιπλέον, το pembrolizumab σχετίστηκε με χαμηλότερο ποσοστό σοβαρών παρενεργειών, όπως κόπωση, διάρροια, εξάνθημα και φλεγμονή του παχέος εντέρου (κολίτις).

Το 2014, οι ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα, οι οποίοι παρουσιάζουν πρόοδο νόσου μετά από ipilimumab ή συνδυασμό ipilimumab και αναστολέα BRAF (για ασθενείς με μετάλλαξη του BRAF) απέκτησαν μια νέα θεραπευτική επιλογή². Ο FDA ενέκρινε τον αναστολέα του σημείου ελέγχου PD-1 nivolumab, με βάση τα προκαταρκτικά ευρήματα μελέτης φάσεως III³. Σε αυτή την κλινική μελέτη, οι όγκοι συρρικνώθηκαν κατά 32% στους ασθενείς που έλαβαν το nivolumab και μόνο 11% στα άτομα που έλαβαν την στάνταρντ χημειοθεραπεία. Φυσικά, απαιτείται μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης για να προσδιοριστεί εάν το nivolumab παρατείνει την επιβίωση των ασθενών με προχωρημένο μελάνωμα.

Οι σοβαρές παρενέργειες του nivolumab περιελάμβαναν αύξηση των παγκρεατικών και των ηπατικών ενζύμων (λιπάση, ALT, AST), αναιμία και κόπωση ενώ η χημειοθεραπεία σχετίστηκε με αιματολογική τοξικότητα όπως χαμηλά λευκά αιμοσφαίρια (ουδετεροπενία, θρομβοπενία) και αναιμία. Σοβαρές παρενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία παρατηρήθηκαν σε χαμηλότερη συχνότητα στο nivolumab συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία.

Γενικότερα, αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς που σταμάτησαν να ανταποκρίνονται σε έναν τύπο αναστολέα σημείου ελέγχου του ανοσοποιητικού μπορεί να ωφελούνται από ένα διαφορετικό αναστολέα σημείου ελέγχου. Επίσης, ορισμένοι ειδικοί πιστεύουν ότι η συνδυασμένη

ανοσοθεραπεία μπορεί να είναι η πιο υποσχόμενη στρατηγική για τους ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα.

Μια κλινική μελέτη πρώιμου σταδίου, με συνδυασμό αναστολέων σημείων ελέγχου, έδειξε ενθαρρυντικά αποτελέσματα⁴. Τα ποσοστά συρρίκνωσης των όγκων ήταν σχεδόν έξι φορές υψηλότερα (61% v 11%) μεταξύ ασθενών με προχωρημένο μελάνωμα (χωρίς προηγούμενη θεραπεία), που έλαβαν ipilimumab και nivolumab σε σχέση με εκείνους που έλαβαν ipilimumab και placebo. Η συνδυασμένη θεραπεία έλεγξε τη νόσο για μεγαλύτερο διάστημα συγκριτικά με το ipilimumab μονοθεραπεία όμως τα ποσοστά σοβαρών παρενεργειών, κολίτιδας, διάρροιας και αυξημένων επιπέδων ηπατικών ενζύμων (ALT), ήταν υψηλότερα με τη συνδυασμένη ανοσοθεραπεία (54% v 24%). Με βάση αυτά τα ευρήματα, ο FDA ενέκρινε το συνδυασμό nivolumab και ipilimumab για ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα χωρίς την μετάλλαξη BRAF V600⁵.

Επίσης, το 2015, δημοσιεύθηκαν, για τον ίδιο συνδυασμό ανοσοθεραπείας, και τα αποτελέσματα μιας μεγαλύτερης κλινικής μελέτης φάσεως III⁶. Η μελέτη περιελάμβανε περίπου 1.000 ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Ο μέσος χρόνος πριν την πρόοδο νόσου ήταν 11,5 μήνες με το συνδυασμό ipilimumab και nivolumab, 7 μήνες για το nivolumab και 3 μήνες για το ipilimumab. Τα ποσοστά των παρενεργειών ήταν συμβατά με προηγούμενες μελέτες, όμως ήταν υψηλότερα στη συνδυασμένη ανοσοθεραπεία. Γι' αυτό, διερευνήθηκε η πιθανότητα ύπαρξης υποομάδας ασθενών που θα μπορούσε να ωφεληθεί από τη θεραπεία αυτή. Παρατηρήθηκε ότι ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα της πρωτεΐνης PD-L1 ανταποκρίνονταν το ίδιο καλά στη μονοθεραπεία με nivolumab όπως και στον συνδυασμό, με μέσο χρόνο της τάξεως των 14 μηνών πριν τη πρόοδο νόσου. Αντίθετα, ασθενείς με χαμηλά επίπεδα PD-L1, ωφελήθηκαν περισσότερο από το συνδυασμό σε σύγκριση με το nivolumab μονοθεραπεία. Εάν επικυρωθούν, τα ευρήματα αυτά θα παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για την κατάλληλη επιλογή των ασθενών που είναι πιο πιθανό να ωφεληθούν, ενώ θα διαφυλάσσει

ασθενείς στους οποίους οι τοξικότητες δεν θα ήταν αιτιολογημένες.

Νέα, πρότυπη, θεραπεία στον καρκίνο του πνεύμονα

Το 2015, ο ρόλος της ανοσοθεραπείας ξεπέρασε τα όρια της θεραπείας του μελανώματος για να συμπεριλάβει και ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα. Υποσχόμενες κλινικές μελέτες διερεύνησαν το ρόλο της ανοσοθεραπείας μέσω παραγόντων έναντι του PD-1 ή PD-L1. Επιπλέον, αποκτήθηκαν νεότερα δεδομένα για το ποιοί ασθενείς μπορούν να ωφεληθούν περισσότερο από αυτούς του παράγοντες.

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η πιο συχνή κακοήθεια παγκοσμίως και η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο (1,6εκ. θάνατοι ετησίως σύμφωνα με στοιχεία του ΠΟΥ το 2012). Αν και ο προχωρημένος καρκίνος του πνεύμονα παραμένει ανίατος, στοχευμένες θεραπείες, όπως οι αναστολείς του EGFR (epidermal growth factor) και του ALK (anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase), μπορεί να βοηθήσουν στο έλεγχο της νόσου. Ωστόσο, σήμερα, μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών με δεδομένες γονιδιακές ανωμαλίες μπορεί να ωφεληθεί από τις στοχευμένες θεραπείες.

Ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονος (ΜΜΚΠ) είναι η πιο συνήθης μορφή καρκίνου του πνεύμονα, αντιπροσωπεύοντας το 85% των περιπτώσεων. Η μέση προσδοκώμενη επιβίωση με χημειοθεραπευτικά σχήματα με βάση τη πλατίνα είναι 10 μήνες περίπου. Για ασθενείς με πρόοδο νόσου μετά από αρχική θεραπεία, η χημειοθεραπεία με δοσεταξέλη προσφέρει μια μέτρια, μόνο, βελτίωση στην επιβίωση.

Επιπλέον, είναι δύσκολο για πολλούς ασθενείς να αντέξουν τις παρενέργειες της χημειοθεραπείας. Πάντως, συνεχώς αυξανόμενα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ανοσοθεραπεία μπορεί να είναι σε θέση να ελέγξει περισσότερο τον προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονα, με λιγότερες ανεπιθύμητες παρενέργειες.

Τον Μάρτιο του 2015, ο FDA ενέκρινε το nivolumab για την θεραπεία του πλακώδους καρκίνου του πνεύμονα με πρόοδο νόσου μετά από διπλέτα με βάση την πλατίνα⁷. Η έγκριση δόθηκε με βάση τα ευρήματα από μια τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη ασθενών με προχωρημένο πλακώδες ΜΜΚΠ⁸. Η μελέτη

ανέφερε ότι σε σύγκριση με την στάνταρντ χημειοθεραπεία 2ης γραμμής, το nivolumab βελτίωσε σημαντικά τη μέση συνολική επιβίωση (9 μήνες v 6 μήνες), διπλασιάζοντας σχεδόν το ποσοστό επιβίωσης του 1 - χρόνου (42% v 24%).

Μία άλλη τυχαίοποιημένη μελέτη έδειξε ότι το nivolumab μπορεί να προσδώσει παρόμοιο όφελος σε ασθενείς με προχωρημένο μη πλακώδες ΜΜΚΠ⁹. Συγκριτικά με τη στάνταρντ χημειοθεραπεία, το nivolumab παρέτεινε τη μέση επιβίωση (12,2 μήνες v 9,4 μήνες). Επίσης, ασθενείς με υψηλά επίπεδα PD-L1 είχαν περισσότερα οφέλη από το nivolumab.

Γενικά, το nivolumab ήταν πιο ανεκτό συγκριτικά με τη δοσεταξέλη, και με λιγότερες παρενέργειες. Δεν αναφέρθηκαν νέες τοξικότητες με το nivolumab στη θεραπεία του ΜΜΚΠ. Παρόλα αυτά, αναφέρθηκε σπάνια αλλά σοβαρή φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα), του παχέος έντερου (κολίτιδα) και τα νεφρών (νεφρίτιδα). Τον Οκτώβριο του 2015, ο FDA επέκτεινε την έγκριση του nivolumab για την αντιμετώπιση ασθενών με μη πλακώδες ΜΜΚΠ με πρόοδο νόσου υπό ή μετά χημειοθεραπείας με πλατίνα¹⁰.

Ένα από τα πιο υποσχόμενα ευρήματα, πέραν του ότι υπάρχουν ενεργοποιημένοι αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού στον καρκίνο του πνεύμονος, είναι η σχετική διάρκεια των ανταποκρίσεων. Για παράδειγμα, σε μία πρώιμη κλινική μελέτη σε ασθενείς με προχωρημένο, πλακώδες ή μη πλακώδες ΜΜΚΠ, τα ποσοστά επιβίωσης των 2- και 3-ετών ήταν 42% και 27%, αντίστοιχα, στην επιλεγμένη δόση¹¹.

Σε μια άλλη πρώιμη μελέτη ασθενών με προχωρημένο ΜΜΚΠ, που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, το pembrolizumab σχετίστηκε με μια μέση επιβίωση της τάξεως των 12 μηνών. Συνολικά, παρατηρήθηκε συρρίκνωση των όγκων σε περίπου έναν στους πέντε ασθενείς, αλλά το ποσοστό ήταν και πάλι πολύ μεγαλύτερο σε αυτούς που είχαν υψηλά επίπεδα PD-L1, εκ των οποίων, σχεδόν οι μισοί παρουσίασαν συρρίκνωση του όγκου¹². Αυτή η ομάδα των ασθενών είχε υψηλότερη επιβίωση πριν την πρόοδο της νόσου. Δεν αναφέρθηκαν νέες παρενέργειες.

Τον Σεπτέμβριο του 2015, ο FDA ενέκρινε το pembrolizumab για τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο ΜΜΚΠ, με θετικό PDL1, σε

πρόοδο νόσου μετά από άλλες θεραπείες¹³. Πρώιμα αποτελέσματα από μελέτες σε εξέλιξη, αναφέρουν ότι το nivolumab και το pembrolizumab μπορεί επίσης να είναι αποτελεσματικά ως αρχικές θεραπείες σε ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ^{14,15}.

Ένας νέος αναστολέας των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού, το atezolizumab, έχει επίσης δείξει υποσχόμενα αποτελέσματα στη θεραπεία του προχωρημένου ΜΜΚΠ. Το Atezolizumab απελευθερώνει την ανοσολογική αντίδραση έναντι του καρκίνου μπλοκάροντας την πρωτεΐνη PD-L 1 πάνω στα καρκινικά κύτταρα. Σε μια πρώιμη μελέτη, η μέση επιβίωση των ασθενών που έλαβαν το atezolizumab ήταν 12,6 μήνες, σε σύγκριση με 9,7 μήνες των ασθενών που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία με δοσεταξέλη¹⁶.

Όπως και στις άλλες μελέτες, οι ασθενείς με τα υψηλότερα επίπεδα της PDL-1 ωφελήθηκαν ακόμη περισσότερο. Σε αυτή την ομάδα, η μέση επιβίωση ήταν 15,5 μήνες με ανοσοθεραπεία, σε σύγκριση με τους 11,1 μήνες με τη δοσεταξέλη. Αντίθετα, σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα PD-L1, το atezolizumab δεν παρέτεινε την επιβίωση σε σύγκριση με τη δοσεταξέλη. Επίσης, λιγότεροι ασθενείς παρουσίασαν σοβαρές παρενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία στην ομάδα του atezolizumab σε σύγκριση με την ομάδα της δοσεταξέλης. Οι πιο συχνές σοβαρές παρενέργειες που σχετιζόνταν με το atezolizumab ήταν η πνευμονία και τα αυξημένα επίπεδα AST.

Τον Φεβρουάριο του 2015, ο FDA ανέδειξε το atezolizumab ως μια καινοτόμα θεραπεία στην αντιμετώπιση του ΜΜΚΠ, θετικού στο PD-L1, που παρουσιάζει πρόοδο νόσου μετά από θεραπεία με πλατίνα. Μια τυχαίοποιημένη μελέτη φάσεως III βρίσκεται σε εξέλιξη για την επίτευξη έγκρισης για τη δεδομένη ένδειξη (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02486718). Άλλες εν εξέλιξη κλινικές μελέτες φάσεως III διερευνούν το atezolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Ο θεραπευτικός μηχανισμός των αναστολέων των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού είναι βαθύτατα διαφορετικός από εκείνον των στάνταρντ θεραπειών του ΜΜΚΠ. Αυτό πιθανά αιτιολογεί τη μεγαλύτερη διάρκεια του οφέλους σε μερικούς ασθενείς λόγω της ανοσοθεραπείας σε σύγκριση με τη

χημειοθεραπεία ή την στοχευμένη θεραπεία. Σε αντίθεση με άλλες θεραπείες, η επίδραση της ανοσοθεραπείας μπορεί να διατηρηθεί για πολύ καιρό μετά την διακοπή της θεραπείας. Μελλοντικές ερευνητικές κατευθύνσεις στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου των πνεύμονος περιλαμβάνουν την αξιολόγηση συνδυασμών των αναστολέων PD-1 ή PD-L1 με χημειοθεραπεία, στοχευμένη θεραπεία και άλλους τύπους ανοσοθεραπείας.

Διευρύνοντας τις προοπτικές των αναστολέων των σημείων ελέγχου

Πρώιμα αποτελέσματα των τελευταίων ετών υποδεικνύουν ότι οι αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού που στοχεύουν τα PD-1 και PD-L1 είναι αποτελεσματικοί σε ένα ευρύ φάσμα διαφορετικών τύπων καρκίνου, πέρα από το μελάνωμα και τον καρκίνο του πνεύμονα. Ένα ιδιαίτερα ενθαρρυντικό εύρημα ήταν ότι η ανοσοθεραπεία ήταν αποτελεσματική έναντι τύπων καρκίνου, οι οποίοι ήταν ανθεκτικοί στις στάνταρντ θεραπείες.

Καρκίνος της ουροδόχου κύστης. Στις τρεις τελευταίες δεκαετίες, υπήρξε μικρή πρόοδος στη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Οι περισσότεροι ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο της ουροδόχου κύστης είναι μεγαλύτερης ηλικίας (η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι τα 73 έτη), και πολλοί πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, πολλοί ασθενείς να αποφεύγουν τη χημειοθεραπεία για να αποφύγουν τις παρενέργειές της. Τα αποτελέσματα είναι φτωχά για τους ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να ανεχθούν την χημειοθεραπεία ή παρουσιάζουν πρόοδο νόσου μετά την αρχική χημειοθεραπεία.

Ευρήματα από μία πρώιμη κλινική μελέτη σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο της ουροδόχου κύστεως φαίνονται υποσχόμενα¹⁷. Ο αναστολέας του σημείου ελέγχου PD-L1 του ανοσοποιητικού, atezolizumab, συρρίκνωσε τους όγκους ταχέως, -εντός εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας σε πολλούς συμμετέχοντες της μελέτης. Και πάλι, το atezolizumab ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματικό στους ασθενείς οι οποίοι είχαν υψηλά επίπεδα PD-L1, με περίπου τους μισούς να παρουσιάζουν συρρίκνωση του όγκου. Η μέση

διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν πολύ μεγαλύτερη από εκείνη της στάνταρντ χημειοθεραπείας.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες παρενέργειες ήταν η απώλεια όρεξης και η κόπωση. Σοβαρές παρενέργειες, όπως αδυναμία και αιματολογικές παρενέργειες (θρομβοπενία και μειωμένα επίπεδα φωσφόρου), παρατηρήθηκαν στο 4% των ασθενών. Βάσει αυτών των ευρημάτων, ο FDA ανέδειξε το atezolizumab ως μια καινοτόμα θεραπεία στην αντιμετώπιση ασθενών με προχωρημένο καρκίνο ουροδόχου κύστεως, με θετικό PD-L1, το 2014. Μια μελέτη φάσης III σε εξέλιξη, συγκρίνει το atezolizumab με την στάνταρντ χημειοθεραπεία σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο ουροδόχου κύστεως (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02302807).

Καρκίνος του νεφρού. Ο προχωρημένος καρκίνος του νεφρού είναι άλλη μία κακοήθεια με απόλυτη ανάγκη για καλύτερες θεραπείες. Ο πιο κοινός τύπος καρκίνου του νεφρού σε ενήλικες είναι το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC). Κατά τη στιγμή της διάγνωσης, σχεδόν το ένα τρίτο των ασθενών με RCC έχει ήδη μεταστατική νόσο, η οποία δύσκολα αντιμετωπίζεται.

Η τελευταία ουσιαστική πρόοδος στην αντιμετώπιση του καρκίνου των νεφρών έγινε πριν μία δεκαετία, με την εισαγωγή των στοχευμένων θεραπειών στο μεταστατικό RCC. Στοχευμένες θεραπείες έναντι του VEGF (vascular epithelial growth factor) και αναστολείς του mTOR (mammalian target of rapamycin) παράτειναν τη μέση επιβίωση των ασθενών από 1 έτος σε σχεδόν 3 έτη. Εισέτι, υπάρχει η ανάγκη για νέες θεραπείες που θα παρατείνουν την επιβίωση σε πρόοδο νόσου μετά από στοχευμένες θεραπείες έναντι των VEGF και mTOR. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η ανοσοθεραπεία έναντι του PD-1 μπορεί να βελτιώσει τις προοπτικές για τουλάχιστον μερικούς από τους ασθενείς.

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσεως II, το nivolumab επέφερε συρρίκνωση της νόσου στο περίπου 20% των ασθενών με μεταστατικό διαυγοκυτταρικό RCC, οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με αναστολείς VEGF¹⁸. Ένα σημαντικό αποτέλεσμα ήταν διάρκεια αυτών των ανταποκρίσεων, οι οποίες διήρκησαν περισσότερο από 22 μήνες σε ορισμένους ασθενείς. Η μέση συνολική

επιβίωση παρατάθηκε έως 25 μήνες, περίπου 1 χρόνο περισσότερο από ότι επιτυγχάνεται συνήθως με τις στοχευμένες θεραπείες, όπως αναφέρονται σε προηγούμενες κλινικές μελέτες ασθενών με προχωρημένο RCC. Η πιο συχνή παρενέργεια ήταν η κόπωση.

Εν τω άμα, μεγαλύτερες, σε εξέλιξη, μελέτες διερευνούν συμπληρωματικές χρήσεις των στοχευμένων θεραπειών έναντι του PD-1 στο μεταστατικό RCC. Σε μια μελέτη φάσεως III ασθενών με προχωρημένο RCC που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς VEGF, το nivolumab βελτίωσε τα αποτελέσματα σε σύγκριση με τον αναστολέα του mTOR everolimus¹⁹. Η μέση επιβίωση ήταν 25 μήνες με το nivolumab έναντι 19,6 μηνών με το everolimus. Το προφίλ τοξικότητας του nivolumab ήταν ανάλογο με αυτό προηγούμενων μελετών. Ωστόσο, σε σύγκριση με το everolimus, αναφέρθηκαν λιγότερες σοβαρές παρενέργειες.

Επιπλέον, παρατηρήθηκε συρρίκνωση της νόσου στο 25% των ασθενών που έλαβαν nivolumab και μόνο στο 5% των ασθενών που έλαβαν everolimus. Ωστόσο, το everolimus επιβράδυνε την ανάπτυξη του όγκου για παρόμοιο, με το nivolumab, χρονικό διάστημα, περίπου 4 μήνες.

Μια άλλη εν εξέλιξη μελέτη φάσεως III, διερευνά το συνδυασμό nivolumab και ipilimumab ως αρχική θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του νεφρού (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02231749). Ο FDA ενέκρινε το nivolumab για τη θεραπεία του RCC το Νοέμβριο 2015²⁰.

Καρκίνος του ήπατος. Η μόνη εγκεκριμένη από τον FDA θεραπεία προχωρημένου ηπατοκυτταρικού καρκινώματος είναι το sorafenib, το οποίο παρατείνει την επιβίωση κατά 3 μήνες. Πέρυσι, προκαταρκτικά αποτελέσματα μελέτης υπέδειξαν έναν υποσχόμενη ρόλο για το nivolumab στη θεραπεία του μεταστατικού ηπατοκυτταρικού καρκινώματος²¹. Σε αυτή τη μικρή μελέτη για το nivolumab, σχεδόν το 20% των ασθενών είχε σημαντική συρρίκνωση του όγκου. Σε δύο, δε, ασθενείς οι όγκοι εξαφανίστηκαν.

Οι ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν για 9 μήνες ή και περισσότερο, σε όλους σχεδόν τους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν. Στο 1 έτος, το 62% των ασθενών που έλαβαν nivolumab επιβίωνε. Αυτή είναι μια εντυπωσιακή

βελτίωση σε σύγκριση με τα κλασικά ποσοστά ανταπόκρισης στο sorafenib, της τάξεως του 2%-3% και 1 έτος επιβίωσης της τάξεως του 30%. Και πάλι, δεν προέκυψαν θέματα ασφάλειας. Αξίζει να σημειωθεί ότι, οι σοβαρές παρενέργειες του nivolumab περιελάμβαναν αυξημένες τιμές ALT, AST, και επιπέδων λιπάσης.

Αυτά τα πρώιμα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η ανοσοθεραπεία μπορεί να είναι μια αποτελεσματική θεραπεία για ορισμένους ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του ήπατος. Μία διευρυμένη φάση αυτής της μελέτης, η οποία στοχεύει να συμπεριλάβει 400 ασθενείς, προβλέπεται να ολοκληρωθεί το 2018 (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01658878).

Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου. Ασθενείς με υποτροπιάζων ή μεταστατικό καρκίνο κεφαλής και τραχήλου έχουν κακή πρόγνωση. Με τις υπάρχουσες θεραπείες, -την χημειοθεραπεία και το στοχευμένο φάρμακο cetuximab, τα ποσοστά επιβίωσης κυμαίνονται από 10 έως 12 μήνες κατά μέσο όρο. Συνολικά, λίγοι ασθενείς ανταποκρίνονται σε αυτές τις θεραπείες, ενώ οι παρενέργειες είναι σημαντικές.

Πρώιμα ευρήματα υποδηλώνουν ότι οι αναστολείς του σημείου ελέγχου του ανοσοποιητικού PD-1, είναι αποτελεσματικοί στο δεδομένο τύπου καρκίνου. Σε μια μικρή μελέτη, περίπου το 25% των ασθενών που έλαβαν το pembrolizumab παρουσίασαν συρρίκνωση του όγκου²². Αντίθετα, το αναφερόμενο ποσοστό ανταπόκρισης στο cetuximab ήταν λιγότερο από 13% σε προηγούμενες κλινικές μελέτες. Παρά το γεγονός ότι το προφίλ τοξικότητας του pembrolizumab σε αυτό τον πληθυσμό ήταν παρόμοιο με εκείνο άλλων μελετών, μόνο το 10% των ασθενών παρουσίασαν σοβαρές παρενέργειες, όπως οίδημα προσώπου και φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα).

Επίσης, αυτοί οι παράγοντες μπορεί να είναι αποτελεσματικοί ανεξάρτητα από το εάν η νόσος σχετίζεται με τον HPV. Είναι γνωστό ότι μια υποομάδα ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου έχουν θετικό HPV, και ότι αυτοί οι ασθενείς ανταποκρίνονται καλύτερα στις στάνταρντ θεραπείες συγκριτικά με αυτούς που είναι αρνητικοί στον HPV. Ωστόσο, στην προαναφερόμενη κλινική μελέτη,²² το pembrolizumab ήταν δραστικό σε ένα ευρύ

φάσμα ασθενών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με θετικό και αρνητικό HPV.

Αν και αυτά τα πρώιμα δεδομένα είναι ενθαρρυντικά, χρειάζονται μεγαλύτερες μελέτες προκειμένου να καθοριστεί εάν το pembrolizumab μπορεί να παρατείνει την επιβίωση των ασθενών. Δύο μελέτες φάσεως III βρίσκονται σε εξέλιξη και αξιολογούν το pembrolizumab έναντι της στάνταρντ θεραπείας σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο κεφαλής και τραχήλου (ClinicalTrials.gov identifiers: NCT02358031 and NCT02252042).

Λέμφωμα Hodgkin. Με τις υπάρχουσες θεραπείες, τέσσερις στους πέντε ασθενείς επιβιώνουν 5 χρόνια μετά τη διάγνωση της νόσου. Οι ασθενείς σπάνια υποτροπιάζουν εάν έχει επιτευχθεί πλήρης ανταπόκριση με την αρχική θεραπεία. Όταν όμως υποτροπιάσουν, είναι δύσκολο να αντιμετωπιστούν. Οι επιλογές που υπάρχουν είναι συμπληρωματική χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή μεταμόσχευση.

Νεότερα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ανοσοθεραπεία, ειδικά έναντι του PD-1, μπορεί να κατέχει κάποιο ρόλο στη θεραπεία του υποτροπιάζοντος λεμφώματος Hodgkin. Επιπλέον, εικάζεται ότι μια δεδομένη γενετική ανωμαλία καθιστά τη νόσο πιο ευάλωτη στη θεραπεία έναντι του PD-1. Ευρήματα από μια μικρή κλινική μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζων λέμφωμα Hodgkin υποστήριξαν αυτή την υπόθεση²³.

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν λάβει προηγουμένως τρεις ή περισσότερες αγωγές, συμπεριλαμβανομένων της μεταμόσχευσης και ενός στοχευμένου παράγοντα. Η μεγάλη πλειοψηφία (20 από τους 23 ασθενείς) ανταποκρίθηκε στο nivolumab ενώ το 17% είχε πλήρη ανταπόκριση. Σε διάστημα 6 μηνών, μόνο το 14% των ασθενών παρουσίασαν πρόοδο νόσου. Οι πιο συχνές παρενέργειες ήταν εξάνθημα και μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Σοβαρές παρενέργειες ήταν σπάνιες.

Γονιδιακές ανωμαλίες σχετίζονται με καλύτερη ανταπόκριση σε PD-1 ανοσοθεραπεία. Όγκοι με υψηλό αριθμό γονιδιακών μεταλλάξεων είναι πιθανόν να προκαλέσουν ισχυρή ανοσολογική αντίδραση διότι παράγουν περισσότερες πρωτεΐνες

(αντιγόνα) από ότι το ανοσοποιητικό σύστημα αναγνωρίζει ως ξένες. Το μελάνωμα, ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης και ο καρκίνος του πνεύμονα είναι μεταξύ των καρκίνων με τις περισσότερες μεταλλάξεις. Σε ορισμένους ασθενείς με άλλους τύπους καρκίνων, οι όγκοι έχουν μεγαλύτερο αριθμό μεταλλάξεων ως αποτέλεσμα μιας γονιδιακής ανωμαλίας που ονομάζεται ανεπάρκεια επιδιόρθωσης λανθασμένης σύζευξης (mismatch repair deficiency), η οποία υπονομεύει την ικανότητα των κυττάρων να επιδιορθώσουν την βλάβη του DNA. Οι επιστήμονες εικάζουν ότι οι όγκοι με αυτήν την ανωμαλία μπορεί να είναι επιρρεπείς σε αναστολές των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού.

Η ανεπάρκεια της επιδιόρθωσης λανθασμένης σύζευξης εμφανίζεται περίπου στο 15% των καρκίνων του παχέος εντέρου. Βρίσκεται επίσης λιγότερο συχνά σε άλλους τύπους καρκίνου, όπως ο καρκίνος του στομάχου, του λεπτού εντέρου, του ενδομητρίου, του προστάτη και των ωοθηκών. Η ανωμαλία αυτή είναι, μερικές φορές, κληρονομική από τους γονείς, όπως στην περίπτωση ασθενών με σύνδρομο Lynch, όμως, συνήθως αναπτύσσεται τυχαία.

Μία μικρή μελέτη παρείχε τα πρώτα δεδομένα ότι νόσος με ανεπάρκεια επιδιόρθωσης λανθασμένης σύζευξης είναι επιρρεπής σε αποκλεισμό του PD-1²⁴. Τέσσερις από τους 10 ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου και ανεπάρκεια επιδιόρθωσης λανθασμένης σύζευξης ανταποκρίθηκαν στο pembrolizumab (η μέση επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου και η ολική επιβίωση δεν επιτεύχθηκαν). Σε αντίθεση, κανένας από τους 8 ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου, χωρίς ανεπάρκεια επιδιόρθωσης λανθασμένης σύζευξης, δεν παρουσίασε συρρίκνωση του όγκου. Η μέση επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου ήταν 2.2 μήνες.

Επιπλέον, το pembrolizumab ήταν αποτελεσματικό έναντι άλλων τύπων καρκίνου με ανεπάρκεια επιδιόρθωσης λανθασμένης σύζευξης, όπως ενδομητρίου, δωδεκαδακτύλου και στομάχου. Πέντε από τους επτά ασθενείς ανταποκρίθηκαν στο pembrolizumab, και η μέση επιβίωση έως προόδου νόσου ήταν 5,4 μήνες. Το προφίλ τοξικότητας του pembrolizumab ήταν παρόμοιο με αυτό σε άλλες μελέτες. Σοβαρές παρενέργειες, όπως

χαμηλά επίπεδα πρωτεΐνης (υπολευκωματιναίμια), αιμοσφαιρίων (αναιμία και λεμφοπενία) και απόφραξη εντέρου, εμφανίστηκαν στο 41% των ασθενών.

Αν και αυτή η μελέτη ήταν μικρή, ανοίγει τη δυνατότητα μιας νέας θεραπευτικής επιλογής για τους ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο με ανεπάρκεια επιδιόρθωσης λανθασμένης σύζευξης. Γενικότερα, δείχνει ότι η αξιολόγηση του γονιδιώματος του όγκου μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό ασθενών οι οποίοι θα ωφεληθούν από την ανοσοθεραπεία, ανεξάρτητα από το τύπο της νόσου τους. Ήδη εικάζεται ότι καρκίνοι με άλλες ανεπάρκειες επιδιόρθωσης του DNA θα μπορούσαν επίσης να είναι ευαίσθητοι σε θεραπεία έναντι του PD-1.

Καινοτόμες προσεγγίσεις ανοσοθεραπείας στην ενίσχυση του ανοσοποιητικού.

Υποσχόμενες θεραπείες με T-κύτταρα έναντι αιματολογικών καρκίνων. Παράλληλα με τους αναστολές των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού, διερευνούνται και άλλες προσεγγίσεις ανοσοθεραπείας, οι οποίες επικεντρώνονται στα T-κύτταρα. Μια μοναδική, νέα ανοσοθεραπεία, το αντίσωμα blinatumomab, προσδένεται σε δύο διαφορετικές πρωτεΐνες στα λευκά αιμοσφαίρια: στην CD19 επί των B κυττάρων και στην CD3 επί των T-κυττάρων. Με αυτόν τον τρόπο, το αντίσωμα φέρνει σε επαφή τα T-κύτταρα με τα κακοήγη B-κύτταρα.

Σε μελέτη πρώιμου σταδίου, σχεδόν το ένα τρίτο των ασθενών με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΟΛΛ) παρουσίασαν πλήρη ύφεση μετά τη χορήγηση του blinatumomab.²⁵ Οι ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν πάνω από 6 μήνες σε πολλούς ασθενείς. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη ήταν αρνητικοί στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια πρόδρομα β-κύτταρα (precursor B cell). Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, το Δεκέμβριο του 2014, ο FDA ενέκρινε το blinatumomab στη θεραπεία αυτής της δύσκολης νόσου²⁶.

Παρά το γεγονός ότι χρειάζεται περισσότερη έρευνα για να διαπιστωθεί αν το blinatumomab μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση σε σύγκριση με τη σπάνια χημειοθεραπεία, φαίνεται ότι η ανοσοθε-

ραπεία θα διαδραματίσει ένα ρόλο στην αντιμετώπιση της ΟΛΛ. Μελλοντικές κατευθύνσεις περιλαμβάνουν την διερεύνηση της χρήσης του blinatumomab νωρίτερα στην πορεία της νόσου και σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες.

Μία άλλη μοναδική νέα στρατηγική είναι ο T-κυτταρικός υποδοχέας χημειοθεραπευτικού αντιγόνου (chimeric antigen receptor T-cell, CAR T-cell). Αυτή η προσέγγιση περιλαμβάνει την συλλογή T-κυττάρων από έναν ασθενή, τον γενετικό επαναπρογραμματισμό τους στο εργαστήριο και την έγχυση τους στον ασθενή. Τα επαναπρογραμματισμένα T-κύτταρα παράγουν συγκεκριμένες πρωτεΐνες που τους επιτρέπουν να ανιχνεύσουν και να επιτεθούν στα καρκινικά κύτταρα σε όλο το σώμα.

Πρώιμες αναφορές υποδεικνύουν ότι ασθενείς με διάφορους, δύσκολους, αιματολογικούς καρκίνους μπορούν να επωφεληθούν από τη θεραπεία αυτή. Για παράδειγμα, τα CD19-κατευθυνόμενα CAR T-κύτταρα είναι προγραμματισμένα να επιτίθενται σε κακοήγη Β κύτταρα που έχουν το μόριο CD19 στην επιφάνειά τους.

Σε μια μελέτη με ενήλικες και παιδιά με υποτροπιάζουσα ΟΛΛ, 27 από τους 30 ασθενείς είχαν πλήρη ύφεση μετά τη λήψη αυτής της καινοτόμας θεραπείας και για κάποιους (19 στους 30), οι υφέσεις διήρκησαν 2 έτη²⁷. Συνολικά, το 78% των ασθενών επιβίωσαν 6 μήνες μετά τη λήψη των T-κυττάρων CAR. Σε μια άλλη πρώιμη μελέτη, 12 από τους 15 ασθενείς με ανθεκτικό διάχυτο μεγαλοκυτταρικό Β-λέμφωμα και άλλους αιματολογικούς καρκίνους, ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία με CD-19 κατευθυνόμενα CAR T-κύτταρα, ενώ σε οκτώ ασθενείς παρατηρήθηκε πλήρη ύφεση²⁸.

Παρά το γεγονός ότι αυτά τα ευρήματα είναι υποσχόμενα και υποστηρίζουν περαιτέρω έρευνα, οι μελέτες ήταν μικρές και περιορισμένες σε ασθενείς με δύσκολα αντιμετωπίσιμους καρκίνους. Δεν είναι ακόμη σαφές εάν αυτή η θεραπεία θα έχει ευρύτερη χρήση στο μέλλον. Επιπλέον, επειδή η θεραπεία αυτή μπορεί να προκαλέσει σημαντικές τοξικότητες, όπως πυρετό (πυρεξία), υπόταση, παραλήρημα, και νευρολογικές παρενέργειες, προς το παρόν χορηγείται μόνο σε εξειδικευμένα κλινικά κέντρα.

Εμβόλια κατά του καρκίνου: Μια πιθανή νέα θεραπευτική επιλογή για τον καρκίνο του εγκεφάλου. Το γλοιοβλάστωμα είναι μια επιθετική και ανίατη μορφή του καρκίνου του εγκεφάλου. Οι περισσότεροι ασθενείς διαγιγνώσκονται σε ήδη προχωρημένο στάδιο. Αν και η χειρουργική επέμβαση και η χημειοθεραπεία μπορεί να είναι αποτελεσματική αρχικά, η νόσος χειροτερεύει με την πάροδο του χρόνου. Μετά από υποτροπή, υπάρχουν λίγες θεραπευτικές επιλογές ενώ η μέση επιβίωση είναι μόλις 1,5 χρόνια.

Έχουν διερευνηθεί αρκετές νέες προσεγγίσεις στη θεραπεία του καρκίνου του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένων των στρατηγικών ανοσο-θεραπειών, όπως τα εμβόλια. Σε αντίθεση με τα εμβόλια πρόληψης, όπως το εμβόλιο έναντι του HPV, ο στόχος των αντικαρκινικών εμβολίων, δεν είναι η πρόληψη του καρκίνου, αλλά η ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος να ανιχνεύσει και να επιτεθεί στον καρκίνο.

Προκαταρκτικά ευρήματα μελέτης φάσεως II υποδεικνύουν ότι εμβόλια μπορούν να βελτιώσουν τα αποτελέσματα ασθενών με υποτροπιάζων γλοιοβλάστωμα²⁹. Το εμβόλιο rindoperimut λειτουργεί έναντι του γλοιοβλαστώματος με τη μετάλλαξη EGFRvIII. Η μετάλλαξη συναντάται σε περίπου ένα στα τέσσερα περιστατικά γλοιοβλαστώματος. Δεν συναντάται σε υγιή ιστό του εγκεφάλου.

Στη μελέτη, οι ασθενείς με υποτροπιάζων γλοιοβλάστωμα που έλαβαν το εμβόλιο μαζί με το bevacizumab ανέπτυξαν μία ανοσολογική αντίδραση στον καρκίνο. Σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο bevacizumab, οι ασθενείς που έλαβαν και το εμβόλιο παρουσίασαν μεγαλύτερη συρρίκνωση όγκου και είχαν μεγαλύτερη επιβίωση έως προόδου νόσου. Η μέση επιβίωση στην ομάδα του εμβολίου ήταν 12 μήνες σε σύγκριση με τους 8.8 μήνες στην ομάδα που έλαβε μόνο bevacizumab. Η πιο συχνή τοξικότητα του rindoperimut ήταν μια ήπια αντίδραση στο σημείο της ένεσης.

Στις αρχές του 2015, ο FDA ανέδειξε το rindoperimut ως μια καινοτόμα θεραπεία στην αντιμετώπιση του γλοιοβλαστώματος με θετικό EGFRvIII. Μια κλινική μελέτη φάσεως III με rindoperimut σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με αυτόν τον τύπο του γλοιοβλαστώματος είναι σε εξέλιξη (ClinicalTrials.gov

identifler: NCT01480479). Εν τω μεταξύ, πολλές εν εξελίξει, σε πρώιμο στάδιο κλινικές μελέτες διερευνούν άλλα εμβόλια για το γλοιοβλάτωμα. Τα εμβόλια διερευνώνται επίσης και ως θεραπείες σε άλλους τύπους καρκίνου όπως μαστού, πνεύμονα, ουροδόχου κύστης, τραχήλου μήτρας, νεφρών, παγκρέατος, προστάτη και αιματολογικούς καρκίνους.

Συνεχιζόμενη έρευνα στην ανοσοθεραπεία

Συνολικά, οι ταχείες εξελίξεις στην ανοσοθεραπεία προαναγγέλλουν έναν νέο πυλώνα θεραπείας του καρκίνου πέρα από τη στάνταρντ αντιμετώπιση: χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και χειρουργείο. Σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία και την στοχευμένη θεραπεία, η ανοσοθεραπεία έχει τη δυνατότητα να ελέγχει τη νόσο πολύ περισσότερο και συχνά με λιγότερες παρενέργειες.

Ωστόσο, σε πολλές μελέτες, μόνο μια μειοψηφία των ασθενών έχει επωφεληθεί από της ανοσοθεραπείας, γι' αυτό και διερευνώνται τρόποι βελτίωσης των αποτελεσμάτων για περισσότερους ασθενείς π.χ. συνδυασμοί διαφορετικών ανοσοθεραπειών, συνδυασμός ανοσοθεραπείας και στάνταρντ θεραπειών, καθώς και η χορήγηση ανοσοθεραπείας νωρίτερα στην πορεία της νόσου.

Επίσης διερευνώνται τρόποι για την αξιόπιστη πρόβλεψη της ανταπόκρισης στην ανοσοθεραπεία ώστε οι ασθενείς να μην υποβάλλονται άδικα σε παρενέργειες και κόστη θεραπειών που δεν θα τους ωφελήσουν. Επίσης, η μεγαλύτερη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών που έχουν λάβει ανοσοθεραπεία θα βοηθήσει στην αξιολόγηση του πραγματικού κλινικού οφέλους από αυτές τις προσεγγίσεις.

ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Μεταξύ των τεσσάρων βασικών παθογόνων που προκαλούν καρκίνο είναι ο HPV, ο ιός που προκαλεί σχεδόν όλους τους καρκίνους του τραχήλου της μήτρας.

Ο ίδιος ιός έχει επίσης συσχετιστεί και με άλλους καρκίνους γεννητικών οργάνων σε άνδρες και γυναίκες, όπως καθώς και με μια αύξηση του αριθμού των καρκίνων κεφαλής και τραχήλου.

Τα προληπτικά εμβόλια μπορούν να μειώσουν το ρίσκο από τον HPV. Δύο από τους τύπους υψηλού ρίσκου του HPV (HPV-16 και HPV-18) προκαλούν περίπου το 70% του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, και τα εμβόλια για τα δύο αυτά στελέχη είναι διαθέσιμα για σχεδόν μια δεκαετία. Το 2015, ένα νέο προληπτικό εμβόλιο προστατεύει από επιπλέον στελέχη του HPV που προκαλούν καρκίνο, ενώ μια νέα έρευνα επιβεβαίωσε το θετικό αντίκτυπο που θα μπορούσε να έχει ο πληθυσμιακός εμβολιασμός στα ποσοστά των καρκίνων που σχετίζονται με τον HPV.

Παγκόσμια Ευκαιρία και Πρόκληση

Ο καρκίνος του τραχήλου είναι ο δεύτερος πιο συχνός τύπος καρκίνου στις γυναίκες παγκοσμίως. Ο έλεγχος ρουτίνας με το Παπ τεστ και, πιο πρόσφατα, με το τεστ HPV DNA, έχει μειώσει ουσιαστικά τα ποσοστά καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στις δυτικές χώρες. Σε χώρες με χαμηλούς πόρους, ωστόσο, το πληθυσμιακό screening δεν είναι εφικτό, και η πρόσβαση στη θεραπεία περιορισμένη. Σύμφωνα με το CDC, εννέα στους 10 θανάτους από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας συμβαίνουν σε λιγότερο ανεπτυγμένες περιοχές. Ο εμβολιασμός έναντι του HPV μπορεί να είναι η καλύτερη στρατηγική για τη μείωση της παγκόσμιας επιβάρυνσης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Πολιτιστικά, εκπαιδευτικά και κοινωνικοοικονομικά εμπόδια για τον εμβολιασμό θα πρέπει πρώτα να ξεπεραστούν. Επιπλέον, η παγκόσμια εφαρμογή θα απαιτήσει πιο φθηνά εμβόλια στο μέλλον.

Οι προοπτικές των εμβολίων έναντι του HPV

Μέχρι σήμερα, ο FDA έχει εγκρίνει τρία διαφορετικά εμβόλια έναντι του HPV για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας : το Gardasil, το Cervarix και το Gardasil 9. Το Gardasil, το οποίο εγκρίθηκε το 2006, προστατεύει ενάντια των, υψηλού ρίσκου, τύπων HPV-16 και HPV-18 και δύο, χαμηλού ρίσκου, τύπων HPV, οι οποίοι προκαλούν το 90% των γεννητικών κονδυλωμάτων. Το Cervarix, που εγκρίθηκε το 2009, επίσης προστατεύει έναντι των HPV-16 και HPV-18. Οποιοδήποτε από τα εμβόλια, μπορεί να αποτρέψει πάνω από το 70% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας. .

Στα τέλη του 2014, ο FDA ενέκρινε το Gardasil 9, το οποίο προστατεύει έναντι εννέα τύπων, υψηλού ρίσκου, HPV, συμπεριλαμβανομένων και πέντε που δεν είναι αντιμετωπίσιμοι από το Gardasil ή το Cervarix³⁰. Καλύπτοντας αυτούς τους πρόσθετους τύπους του HPV, εκτιμάται ότι το Gardasil 9 θα μπορούσε δυνητικά να αποτρέψει το 90% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας παγκοσμίως³¹.

Επιπλέον, μια σημαντική μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2015, αναφέρει ότι ο εκτεταμένος εμβολιασμός με Gardasil ή Cervarix θα μπορούσε να αποτρέψει 25.000 καρκίνους σχετιζόμενους με τον HPV ετησίως στην Ηνωμένες Πολιτείες μόνο³². Το Gardasil 9 θα μπορούσε να αποτρέψει επιπλέον 4.000 περιπτώσεις καρκίνου ετησίως.

Μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ, το 2014, αναφέρει ότι το 60% των εφήβων κοριτσιών και 42% των εφήβων αγοριών είχαν ξεκινήσει τη σειρά του εμβολίου τριών δόσεων³². Ωστόσο, τα στοιχεία της έρευνας δείχνουν επίσης ότι τα ποσοστά της ολοκλήρωσης των δόσεων είναι φτωχά: μόνο το 40% των κοριτσιών και το 22% των αγοριών έλαβαν τις συνιστώμενες τρεις δόσεις.

Το CDC συνιστά τη χορήγηση του εμβολίου έναντι του HPV σε όλα τα αγόρια και τα κορίτσια ηλικίας 11-12 ετών. Αν και το εμβόλιο είναι διαθέσιμο εδώ και μια δεκαετία, και η εμβολιαστική κάλυψη βελτιώνεται, τα ποσοστά εμβολιασμού στις ΗΠΑ υστερούν από αυτές των άλλων ανεπτυγμένων χωρών. Επιπλέον, τα ποσοστά εμβολιασμού είναι σημαντικά χαμηλότερα από τα ποσοστά των άλλων εμβολιασμών που συνιστάται για τους εφήβους (π.χ. εμβόλια για κοκίτη)³³.

Εναπομείναντα ερωτήματα

Δεδομένου ότι κανένα από τα διαθέσιμα εμβόλια δεν προστατεύει από όλους τους τύπους HPV υψηλού ρίσκου, ο προσυμπτωματικός έλεγχος του τραχήλου της μήτρας εξακολουθεί να συνιστάται μετά από εμβολιασμό για τον HPV. Δεν είναι ακόμη γνωστή η διάρκεια των αποτελεσμάτων του εμβολιασμού ή αν χρειάζονται συμπληρωματικοί εμβολιασμοί για συνεχή προστασία.

Η μακροχρόνια παρακολούθηση των ατόμων που έλαβαν το εμβόλιο σε κλινικές μελέτες θα παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την ανάγκη συμπληρωματικού εμβολιασμού.

Πιθανά χρειαστούν αρκετά χρόνια ακόμη για να καθοριστεί η επίδραση του εμβολιασμού στη συνολική επίπτωση και θνησιμότητα από καρκίνους που σχετίζονται με τον HPV.

ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Μεταξύ της 1ης Οκτωβρίου, 2014, και της 15ης Οκτωβρίου, 2015, ο FDA ενέκρινε 10 νέες αντικαρκινικές θεραπείες και ένα νέο εμβόλιο πρόληψης του καρκίνου. Αυτές οι νέες εγκρίσεις περιλαμβάνουν τρεις ανοσοθεραπείες (blinatumomab, nivolumab, και dinutuximab) και πέντε νέα στοχευμένα φάρμακα (Olaparib, palbociclib, lenvatinib, ranobinostat και sonidegib).

Επιπλέον, ο FDA επέκτεινε τη χρήση 12 ήδη εγκεκριμένων αντικαρκινικών θεραπειών και μία συσκευής. Συνολικά, οι εγκρίσεις διεύρυναν τις θεραπευτικές επιλογές για τους πιο συνηθισμένους καρκίνους όπως καρκίνος του πνεύμονα, του μαστού, του παχέος εντέρου, και του δέρματος, καθώς και για λιγότερο συχνούς, αλλά δύσκολα αντιμετωπίσιμους όπως ο καρκίνος των ωθηκών, του εγκεφάλου, το πολλαπλούν μυέλωμα και της ΟΛΛ.

Εκτός από την τεράστια επιτυχία με την ανοσοθεραπεία, το 2015 σηματοδότησε σημαντικές προόδους στην χρήση καθιερωμένων προσεγγίσεων στη θεραπεία του καρκίνου: ορμονοθεραπεία, χημειοθεραπεία και χειρουργείο. Τέτοιες πρόοδοι θα συμβάλουν στη βελτίωση των αποτελεσμάτων για τους ασθενείς με καρκίνο του μαστού, κεφαλής και τραχήλου, ορθού, στομάχου και του σαρκόματος. Επίσης αναφέρθηκαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα για μια μοναδική νέα, μη επεμβατική συσκευή στην αντιμετώπιση του καρκίνου του εγκεφάλου.

Επιπλέον, η κατανόησή της βιολογίας του καρκίνου συνεχώς επεκτείνεται και βάσει αυτής, προκύπτουν νέες, υποσχόμενες, στοχευμένες θεραπείες για την θεραπεία δύσκολα αντιμετωπίσιμων καρκίνων π.χ. των ωθηκών, μαστού, νεφρού και αιματολογικών καρκίνων.

Καινοτόμα συσκευή θεραπείας για τον καρκίνο του εγκεφάλου

Το Γλοιοβλάστωμα είναι μια από τις πιο συχνές και θανατηφόρες μορφές καρκίνου του εγκεφάλου σε ενήλικες. Λιγότερο από το 10%

των ασθενών επιβιώνουν 5 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση. Παρά την αρχική ύφεση, ο όγκος υποτροπιάζει και εξαπλώνεται γρήγορα σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου.

Προκαταρκτικά ευρήματα από μια μεγάλη κλινική μελέτη δείχνουν μια νέα δυνατότητα βελτίωσης της αντιμετώπισης του γλοιοβλαστώματος³⁴. Η προσέγγιση αυτή χρησιμοποιεί τα λεγόμενα πεδία θεραπείας όγκων (tumor-treatment fields, TTFs) για να σταματήσει την ανάπτυξη των ταχέως διαιρούμενων καρκινικών κυττάρων. Η θεραπεία TTFs είναι ηλεκτρικά πεδία χαμηλής έντασης που παραδίδονται μέσω του δέρματος από μια συσκευή που οι ασθενείς φορούν στο κεφάλι τους.

Στη μελέτη των ασθενών με νεοδιαγνωσμένο γλοιοβλάστωμα οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση, η προσθήκη των TTFs στην στάνταρντ ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία επιβράδυνε την εξέλιξη της νόσου (μέση διάρκεια 3 μήνες). Το ποσοστό της 2ετούς επιβίωσης ήταν 43% στην ομάδα TTF έναντι 29% της ομάδας που έλαβε την στάνταρντ θεραπεία (χειρουργείο ακολουθούμενο από ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία).

Η συσκευή TTF είχε εγκριθεί από τον FDA για την θεραπεία του υποτροπιάζοντος γλοιοβλαστώματος, και το 2015, ο FDA επέκτεινε την χρήση του για τη θεραπεία ασθενών με νεοδιαγνωσμένο γλοιοβλάστωμα^{35,36}. Ωστόσο, δεν είναι ακόμα σαφές κατά πόσο η θεραπεία αυτή θα υιοθετηθεί στην καθημερινή πράξη. Η επίδραση αυτής της θεραπείας στην ποιότητα ζωής των ασθενών παραμένει αμφιλεγόμενη, διότι για κάποιους ασθενείς η χρήση της συσκευής ήταν κουραστική.

Αποτρέποντας την υποτροπή του καρκίνου του μαστού.

Η καταστολή των ωοθηκών βοηθά τις νεότερες σε ηλικία, υψηλού ρίσκου ασθενείς.

Η αρχική θεραπεία του καρκίνου του μαστού με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων (ER) περιλαμβάνει χειρουργείο ακολουθούμενο από ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία. Για προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, συνιστάται επικουρική θεραπεία με ταμοξιφαίνη για την πρόληψη της υποτροπής, ειδικά σε γυναίκες με υψηλότερο ρίσκο. Γνωρίζοντας ότι αυτός ο τύπος του καρκίνου του μαστού τροφοδοτείται

από τα οιστρογόνα, κάποιοι ειδικοί υποθέτουν ότι η παρεμπόδιση της παραγωγής των οιστρογόνων θα επιβραδύνει περαιτέρω την ανάπτυξη του όγκου και θα παρατείνει τον χρόνο έως την υποτροπή της νόσου. Καταστολή των ωοθηκών μπορεί να επιτευχθεί χημικά, χειρουργικά ή μέσω ακτινοβολίας.

Το 2015, η υπόθεση αυτή, επιβεβαιώθηκε σε μια μελέτη φάσεως III, όπου η προσθήκη της καταστολής των ωοθηκών στην επικουρική ορμονοθεραπεία βελτίωσε τα αποτελέσματα σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλό ρίσκο υποτροπής³⁷. Σε σύγκριση με τις γυναίκες με χαμηλότερο ρίσκο υποτροπής, οι συμμετέχουσες στη μελέτη, που είχαν υψηλότερο ρίσκο, έτειναν να έχουν μεγαλύτερους, υψηλού grade όγκους και μεταστάσεις στους λεμφαδένες. Όλες οι γυναίκες υψηλού κινδύνου είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία.

Στην 5ετία, το 78% των γυναικών, υψηλού ρίσκου, οι οποίες έλαβαν μόνο ταμοξιφαίνη, ήταν ελεύθερες νόσου. Συγκριτικά, στην 5ετία, το 82% των γυναικών που υποβλήθηκαν σε καταστολή των ωοθηκών και έλαβαν ταμοξιφαίνη, και το 86% των γυναικών που υποβλήθηκαν σε καταστολή των ωοθηκών και έλαβαν τον αναστολέα αρωματάσης, εξεμεσάνη, ήταν ελεύθερες νόσου. Όπως αναμενόταν, καταστολή των ωοθηκών συνέβαλε στα συμπτώματα της εμμηνοπαύσεως.

Το πρόσθετο πλεονέκτημα από την καταστολή των ωοθηκών ήταν ιδιαίτερα εμφανές στις ασθενείς κάτω των 35 ετών, από τις οποίες, η πλειοψηφία είχε υποβληθεί προηγουμένως σε χημειοθεραπεία. Μεταξύ αυτών των ασθενών, τα ποσοστά επιβίωσης ελεύθερης νόσου στην 5ετία βελτιώθηκαν από το 68% με την ταμοξιφαίνη μόνο, στο 79% με την ταμοξιφαίνη και την καταστολή των ωοθηκών, και στο 83% με εξεμεσάνη και καταστολή των ωοθηκών. Για τις γυναίκες με χαμηλότερο ρίσκο υποτροπής, οι οποίες δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία, τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια, ανεξάρτητα από τον τύπο της επικουρικής θεραπείας που έλαβαν, με πάνω από το 95% να παραμένει ελεύθερο νόσου στη 5ετία.

Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν τη επικουρική χρήση της καταστολής των ωοθηκών μαζί με ορμονοθεραπεία ως

στάνταρντ αντιμετώπιση προεμμηνοπαυσιακών γυναικών με καρκίνο του μαστού, με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς, ιδιαίτερα εάν είναι υψηλού ρίσκου και έχουν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία.

Αναστολείς της αρωματάσης: Μια επιπλέον επιλογή στο DCIS. Γυναίκες με DCIS βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου του μαστού. Για να μειωθεί αυτός ο κίνδυνος, οι γιατροί συνιστούν οι γυναίκες με DCIS και θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων, να λαμβάνουν ταμοξιφαίνη για 5 χρόνια μετά από ογκεκτομή.

Μια τυχαίοποιημένη μελέτη ανέφερε ότι ο αναστολέας αρωματάσης αναστραζόλη μπορεί επίσης να επιφέρει άριστα αποτελέσματα για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες³⁸. Τα 10ετή ποσοστά ελεύθερης νόσου επιβίωσης ήταν υψηλότερα στην ομάδα της αναστραζόλης συγκριτικά με την ομάδα της ταμοξιφαίνης (93% v 89%). Το όφελος αυτό παρατηρήθηκε κυρίως σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 60 ετών. Αμφότερα η ταμοξιφαίνη και οι αναστολείς της αρωματάσης ήδη χρησιμοποιούνται στην πρόληψη υποτροπών σε πιο προχωρημένες μορφές καρκίνου του μαστού. Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που συγκρίνει τις δύο θεραπείες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με DCIS.

Επίσης, οι δύο αυτές ορμονοθεραπείες προκαλούν διαφορετικές παρενέργειες. Η κύρια παρενέργεια της αναστραζόλης είναι η επίσπωση της οστεοπόρωσης, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο κατάγματος. Σε σύγκριση με την ταμοξιφαίνη, οι γυναίκες που λαμβάνουν αναστραζόλη είναι πιο πιθανό να έχουν πόνο στις αρθρώσεις, αλλά λιγότερο πιθανό να έχουν εξάψεις ή θρομβοφλεβίτιδα. Η ταμοξιφαίνη σχετίζεται με ελαφρώς αυξημένα ποσοστά καρκίνου της μήτρας, αν και ο κίνδυνος αυτός είναι συνολικά χαμηλός. Οι ειδικοί συμφωνούν ότι και οι δύο προσεγγίσεις φέρουν τους δικούς τους κινδύνους και οφέλη και ότι οι ασθενείς πρέπει ακόμη να λαμβάνουν υπόψη το πλήρες φάσμα των επιλογών, συμπεριλαμβανομένης της ανωτέρω επικουρικής θεραπείας.

Στοχευμένη θεραπεία

Ο FDA ενέκρινε δύο θεραπείες, πρώτες στην κατηγορία τους, το olaparib για την θεραπεία

του προχωρημένου καρκίνου των ωοθηκών και το palbociclib για την θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του μαστού. Κάθε ένα από αυτά τα φάρμακα μπλοκάρουν ένα ειδικό μόριο που ωθεί την ανάπτυξη του καρκίνου.

Επίσης, οι υπάρχουσες πληροφορίες από τη γενετική σύσταση διαφορετικών καρκίνων χρησιμοποιούνται για την εύρεση νέων χρήσεων σε υπάρχοντα φάρμακα, π.χ. η στοχευμένη θεραπεία ibrutinib, η οποία έχει εγκριθεί για την ΧΛΛ, φαίνεται να έχει αποτελέσματα και στην μακροσφαιριναιμία του Waldenstrom. Ομοίως, μια άλλη μελέτη επιβεβαίωσε ότι το sorafenib, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου του ήπατος, των νεφρών και του θυρεοειδούς, είναι αποτελεσματικό στην ΟΜΛ. Τέλος, το cabozantinib, το οποίο έχει εγκριθεί για τον καρκίνο του θυρεοειδούς, φαίνεται να επιβραδύνει την πρόοδο νόσου στον προχωρημένο καρκίνο του νεφρού και του ΜΜΚΠ.

Βιολογία του όγκου: Στοχεύοντας σπάνιους στόχους στον καρκίνο του πνεύμονα.

Γενετικές μεταλλάξεις, οι οποίες προκαλούν τα κύτταρα να παράγουν μη φυσιολογικές πρωτεΐνες μπορούν να οδηγήσουν σε καρκίνο. Μια μελέτη-ορόσημο του 2014, διαπίστωσε ότι τα δύο τρίτα των περιστατικών με προχωρημένο αδενοκαρκίνωμα πνεύμονος έχουν τουλάχιστον μια τέτοια γονιδιακή εξαλλαγή³⁹. Το εύρημα αυτό είναι σημαντικό, γιατί υποδεικνύει ότι οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς μπορούν να ωφεληθούν από μια στοχευμένη θεραπεία που μπλοκάρει αυτήν την πρωτεΐνη. Παρ' όλα αυτά, προς το παρόν, μόνο μια μειοψηφία των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα είναι υποψήφιοι για στοχευμένες θεραπείες.

Στη μελέτη, οι πιο συνήθεις γονιδιακές ανωμαλίες ήταν η μετάλλαξη του KRAS (25%), η ευαισθητοποίηση μεταλλάξεων του EGFR (17%), οι αναδιατάξεις ALK (8%), άλλες μεταλλάξεις του EGFR (4%), οι μεταλλάξεις του ERBB2 (3%) και οι μεταλλάξεις του BRAF (2%). Αρκετά στοχευμένα φάρμακα χρησιμοποιούνται ήδη ευρέως για την αντιμετώπιση ασθενών με μεταλλάξεις του EGFR: το afatinib, το erlotinib, και το gefinitib. Τα crizotinib και ceritinib συνιστώνται για νόσο με αναδιατάξεις ALK. Ωστόσο, παραμένει σημαντική η ανάγκη

ανάπτυξης νέων θεραπευτικών επιλογών, διότι δεν ανταποκρίνονται όλοι οι ασθενείς με ΜΜΚΠ, με θετικό ALK σε αυτές τις θεραπείες, και μερικοί δεν μπορούν να τις ανεχθούν. Δυστυχώς, δεν υπάρχουν διαθέσιμες θεραπείες για τη στόχευση της πιο συχνής γονιδιακής εξαλλαγής: την μετάλλαξη KRAS.

Ευρήματα από μια πρόσφατη μελέτη φάσεως II, υποδεικνύουν νέα θεραπεία για ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ, με θετικό ALK και ανθεκτικότητα στο crizotinib. Ένας νέος αναστολέας του ALK, το alectinib, συρρίκνωσε τους όγκους στο ήμισυ των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη, με τη μέση διάρκεια ανταπόκρισης να υπερβαίνει τους 11 μήνες⁴⁰. Επίσης, παρατηρήθηκε συρρίκνωση των εγκεφαλικών μεταστάσεων στο 60% σχεδόν των ασθενών. Σοβαρές παρενέργειες όπως δύσπνοια και πνευμονική εμβολή, παρατηρήθηκε στο 27% των ασθενών.

Τον Ιούνιο του 2013, ο FDA ανέδειξε το alectinib ως μια καινοτόμα θεραπεία και το 2014, εγκρίθηκε στην Ιαπωνία για τη θεραπεία του προχωρημένου ή υποτροπιάζοντος ΜΜΚΠ με θετικό ALK. Το Δεκέμβριο του 2015, ο FDA ενέκρινε το alectinib για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ΜΜΚΠ με θετικό ALK, που παρουσιάζει πρόοδο νόσου μετά από το crizotinib ή σε μη ανεκτικότητα του crizotinib⁴¹. Ωστόσο, απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες για να επιβεβαιώσουν την αποτελεσματικότητα του alectinib. Εν τω μεταξύ, πολλοί άλλοι αναστολείς του ALK που φαίνονται πιο αποτελεσματικοί από το crizotinib ή είναι αποτελεσματικοί σε νόσο ανθεκτική στο crizotinib βρίσκονται ήδη σε κλινικές μελέτες⁴². Επίσης, νεότερα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα και ασυνήθιστες γενετικές ανωμαλίες μπορούν επίσης να επωφεληθούν από στοχευμένες θεραπείες.

Σε μια άλλη πρώιμη κλινική μελέτη, το crizotinib συρρίκνωσε τους όγκους στο 72% των ασθενών με γονιδιακές αναδιατάξεις τους ROS1⁴³. Η μέση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν πάνω από 17 μήνες. Η αναδιατάξη του ROS1 συναντώνται μόνο στο 1% των ασθενών με ΜΜΚΠ. Οι πιο συχνές παρενέργειες ήταν διαταραχές όρασης, διάρροια και ναυτία. Ωστόσο, σχεδόν όλες οι αναφερόμενες τοξικότητες ήταν ήπιες.

Περίπου το 28% των ασθενών με τις σπάνιες αναδιατάξεις στο γονίδιο RET ανταποκρίθηκε στην στοχευμένη θεραπεία με cabozantinib, το οποίο ήταν ήδη εγκεκριμένο από το FDA για τη θεραπεία καρκίνου του θυρεοειδούς⁴⁴. Ο μέσος χρόνος έως πρόόδου νόσου στον προχωρημένο ΜΜΚΠ ήταν 7 μήνες. Οι τοξικότητες ήταν ως επί το πλείστον ήπιες και περιελάμβαναν κόπωση, διάρροια, σύνδρομο παλαμών – πελμάτων και χαμηλά αιμοπετάλια. Προκαταρκτικά αποτελέσματα από μια μικρή μελέτη δείχνουν ότι το dabrafenib είναι δραστικό έναντι του προχωρημένου ΜΜΚΠ, με τη μετάλλαξη V600E στο γονίδιο BRAF⁴⁵. Στη μελέτη παρατηρήθηκε συρρίκνωση της νόσου στο 63% των ασθενών ενώ οι παρενέργειες ήταν συνήθως ήπιες. Οι πιο συνήθεις ήταν πυρετός, διάρροια, ναυτία και έμετος. Το Dabrafenib είναι εγκεκριμένο για τη θεραπεία του μελανώματος με την ίδια μετάλλαξη. Τέλος, μια μεγάλη γενωμική μελέτη εντόπισε μια σπάνια νέα, υποομάδα ασθενών με ΜΜΚΠ που δυνητικά θα μπορούσε να ανταποκριθεί σε θεραπεία με αναστολείς του MET⁴⁶.

Αν και οι μεταλλάξεις ALK, ROS1, RET και BRAF συναντώνται σπάνια, δεδομένου της υψηλής επίπτωσης του ΜΜΚΠ, χιλιάδες άνθρωποι μπορούν να είναι υποψήφιοι για τις νέες στοχευμένες θεραπείες. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να προσδιοριστεί ο καλύτερος τρόπος εξέτασης των ασθενών για σπάνιες γονιδιακές εξαλλαγές. Οι νέες τεχνολογίες μπορούν να βοηθήσουν περισσότερους ασθενείς να λαμβάνουν θεραπείες που στοχεύουν τις μεταλλάξεις.

Εστιάζοντας στο αδύνατο σημείο ενός αιματολογικού καρκίνου. Η μακροσφαιριναιμία του Waldenstrom (WM), είναι ένα σπάνιο, αργά εξελισσόμενο, είδος λεμφώματος. Η νόσος μπορεί να ξεκινήσει σχεδόν οπουδήποτε στο σώμα και μπορεί να εξαπλωθεί σχεδόν σε κάθε όργανο. Στην πραγματικότητα, η νόσος είναι προχωρημένη κατά τη διάγνωση. Οι ασθενείς λόγω της πήξης του αίματος, παρουσιάζουν συμπτώματα όπως πονοκέφαλο, θολή όραση, ζαλάδα και δυσκολία στην αναπνοή. Οι θεραπείες περιλαμβάνουν «ενεργό παρακολούθηση», χημειοθεραπεία και μονοκλωνικά αντισώματα. Αυτή η θεραπευτική προσέγγιση άλλαξε το 2015 με την έγκριση ενός νέου στοχευμένου

φαρμάκου που είναι αποτελεσματικό στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με WM. Το 2012, αναφέρθηκε για πρώτη φορά μια γενετική μετάλλαξη που συναντάται συχνά σε ασθενείς με WM. Η ανωμαλία οδηγεί σε ενεργοποίηση της πρωτεΐνης της τυροσινικής κινάσης του Bruton (BTK), η οποία οδηγεί στην ανάπτυξη του όγκου. Λιγότερο από 3 χρόνια αργότερα, μια μικρή κλινική μελέτη έδειξε ότι το μπλοκάρισμα της BTK με το στοχευμένο φάρμακο ibrutinib θα μπορούσε να αποτελέσει μια νέα θεραπευτική στρατηγική για την WM⁴⁷.

Συνολικά, το 90% των ασθενών με WM, που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία, ανταποκρίθηκε στο ibrutinib, και το ποσοστό της 2ετούς επιβίωσης ξεπέρασε το 95%. Τα ευρήματα αυτά οδήγησαν στην έγκριση του ibrutinib από το FDA για την WM τον Ιανουάριο του 2015⁴⁸. Το Ibrutinib ήταν ήδη εγκεκριμένο για τη θεραπεία άλλων τύπων αιματολογικών καρκίνων.

To Sorafenib στην αντιμετώπιση της OML. Το Sorafenib μπλοκάρει μια σειρά από μόρια που προωθούν την ανάπτυξη του καρκίνου και την αγγειογένεση. Έχει εγκριθεί από τον FDA για την αντιμετώπιση διαφόρων τύπων καρκίνου όπως ήπατος, νεφρών και θυρεοειδούς. Πρώιμα δεδομένα υπεδείκνυαν μια δράση του sorafenib στην OML λόγω του ότι μπλοκάρει βασικά μόρια που εμπλέκονται στη νόσο. Τα προκαταρκτικά δεδομένα από την πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη του sorafenib σε ασθενείς με νεοδιαγνωσμένη OML επιβεβαιώνουν τη δράση του⁴⁹.

Στην Ζετία, το 56% των ασθενών που έλαβαν το sorafenib και την κλασική χημειοθεραπεία και το 38% εκείνων που έλαβαν placebo και κλασική χημειοθεραπεία δεν είχαν υποτροπιάσει. Τα ποσοστά επιβίωσης στην Ζετία ήταν 63% με το sorafenib και χημειοθεραπεία και 56% με χημειοθεραπεία μόνο. Οι πιο συχνές παρενέργειες περιελάμβαναν πυρετό και αιμορραγικά επεισόδια, τα οποία παρουσιάζονταν πιο συχνά με το sorafenib.

Η μελέτη αυτή περιορίστηκε σε ενήλικες ασθενείς ηλικίας κάτω των 60 ετών. Μια προηγούμενη μελέτη, σε ηλικιωμένους ασθενείς με OML δεν έδειξε κανένα όφελος του sorafenib. Απαιτούνται μεγαλύτερες

μελέτες για να αξιολογήσουν πλήρως το ρόλο του sorafenib στην αντιμετώπιση της OML.

Η ομόλογη επιδιόρθωση του DNA: Ένας καινοτόμος θεραπευτικός στόχος στον καρκίνο των ωοθηκών. Στα τέλη του 2014, ο FDA ενέκρινε το olaparib για τη θεραπεία του προχωρημένου ορώδους καρκίνου των ωοθηκών με μετάλλαξη στο γονίδιο BRCA⁵⁰. Η έγκριση αυτή σηματοδότησε την πρώτη σημαντική βελτίωση στη θεραπεία του ορώδους καρκίνου των ωοθηκών, υψηλού grade τα τελευταία 30 χρόνια. Ο ορώδης καρκίνος των ωοθηκών είναι ο πιο συχνός τύπος καρκίνου των ωοθηκών (2/3 των περιπτώσεων).

Έως και το 15% όλων των καρκίνων των ωοθηκών συνδέονται με κληρονομικές μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA, τα οποία κωδικοποιούν πρωτεΐνες που επιδιορθώνουν το DNA. Το Olaparib είναι το πρώτο από μια νέα κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της πολύ (ADP-ribose) πολυμεράσης (PARP). Το 2015 χαρακτηρίστηκε από προόδους στην έρευνα των αναστολέων PARP, συμπεριλαμβανομένων των νέων δεδομένων για πληθυσμούς που θα μπορούσαν να ωφεληθούν, καθώς και νέων αναστολέων PARP.

Τα καρκινικά κύτταρα που έχουν ήδη μια μειωμένη ικανότητα να επιδιορθώσουν βλάβες του DNA λόγω μεταλλάξεων στα γονίδια BRCA1 ή BRCA2, είναι ιδιαίτερα ευάλωτα σε αναστολείς PARP. Αυτά τα φάρμακα απενεργοποιούν εντελώς το μηχανισμό επιδιόρθωσης του DNA στα καρκινικά κύτταρα με μεταλλάξεις στο BRCA, οδηγώντας σε κυτταρικό θάνατο. Περίπου το ήμισυ των καρκίνων των ωοθηκών υψηλού grade έχουν άλλες ατέλειες στο μηχανισμό επιδιόρθωσης του DNA των κυττάρων, οι οποίες μπορεί επίσης να τα καθιστά ευπαθή σε αναστολείς PARP. Τα υγιή κύτταρα τα οποία δεν έχουν ένα υποβόσκων ελάττωμα στην επιδιόρθωση του DNA είναι σε θέση να επιβιώσουν από τον αποκλεισμό PARP.

Η έγκριση του olaparib δόθηκε με βάση μια μελέτη σε γυναίκες με πλατίνο-ευαίσθητο, υποτροπιάζω, ορώδες καρκίνο των ωοθηκών.⁵¹ Προκαταρκτικά αποτελέσματα έδειξαν ότι η θεραπεία διατήρησης με το olaparib επιβράδυνε την πρόοδο της νόσου κατά 7 μήνες σε σύγκριση με το placebo. Οι ασθενείς

με μεταλλάξεις στο BRCA παρουσίασαν τα μεγαλύτερα οφέλη από το olaparib. Είναι απαραίτητη η μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών ώστε να καθοριστεί εάν το olaparib επεκτείνει τη συνολική επιβίωση. Σοβαρές παρενέργειες όπως κόπωση και αναιμία, αναφέρθηκαν στο 18% των ασθενών που έλαβαν το olaparib.

Οι πιο συχνές παρενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν το olaparib ήταν κόπωση και αναιμία. Σοβαρές παρενέργειες, όπως απόφραξη του λεπτού εντέρου, αναφέρθηκαν στο 18% των ασθενών που έλαβε το olaparib και στο 9% εκείνων που έλαβαν placebo.

Άλλες πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι γυναίκες με ανθεκτική, στη χημειοθεραπεία, νόσο, μπορεί επίσης να ωφεληθούν από το olaparib.⁵² Μια μελέτη έδειξε ότι η προσθήκη του olaparib στη χημειοθεραπεία επιβράδυνε την πρόοδο της νόσου κατά περίπου 3 μήνες σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία μόνη της. Και πάλι, το μεγαλύτερο κλινικό όφελος παρατηρήθηκε σε ασθενείς με μεταλλάξεις του BRCA. Επιβεβαιωτικές μελέτες φάσεως III του olaparib ως θεραπεία συντήρησης σε γυναίκες με υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών είναι εν εξελίξει (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01844986).

Εν εξελίξει έρευνα διερευνά επίσης πώς οι αναστολείς PARP μπορούν να χρησιμοποιηθούν πιο αποτελεσματικά. Μια μελέτη διαπίστωσε ότι η προσθήκη του cediranib στο olaparib καθυστέρησε την πρόοδο της νόσου σε υποτροπιάζοντα, ορώδες καρκίνο των ωοθηκών για 8 μήνες περισσότερο από ότι το olaparib μόνο του.⁵³ Γυναίκες χωρίς κληρονομούμενες μεταλλάξεις στο BRCA επωφελήθηκαν ιδιαίτερα από το συνδυασμό. Το Cediranib μπλοκάρει την αγγειογένεση. Σε μια προηγούμενη κλινική μελέτη, το cediranib χορηγήθηκε ως θεραπεία συντήρησης βελτιώνοντας την επιβίωση των γυναικών με υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών.⁵⁴

Επίσης, διερευνούνται τρόποι αναγνώρισης ασθενών που θα ωφεληθούν περισσότερο από τους αναστολείς του PARP. Για παράδειγμα, φαίνεται ότι ασθενείς με μια μετάλλαξη στο γονίδιο RAD51C, η οποία εμπλέκεται στην ομόλογη επιδιόρθωση του DNA, ανταποκρίνονται καλά σε άλλον αναστολέα PARP, το rucaparib⁵⁵. Όπως το olaparib, το rucaparib ήταν αποτελεσματικό ενάντια σε καρκίνο των

ωοθηκών με μεταλλάξεις στο BRCA, με το 66% των ασθενών να παρουσιάζουν συρρίκνωση της νόσου.

Κυρίως, το rucaparib ήταν επίσης δραστικό σε ασθενείς με αρνητικό BRCA με ανεπάρκεια ομόλογης επιδιόρθωσης του DNA, η οποία οδηγεί σε ευρείες γενωμικές αλλαγές γνωστές ως απώλεια ετεροζυγωτίας. Σε μια μελέτη φάσεως II με rucaparib σε γυναίκες με υποτροπιάζον καρκίνο των ωοθηκών, οι ασθενείς που είχαν απώλεια της ετεροζυγωτίας είχαν ποσοστό ανταπόκρισης της τάξεως του 32%. Οι πιο συχνές παρενέργειες συμπεριλάμβαναν γαστρεντερικά συμπτώματα, κόπωση, αναιμία και αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (ALT και AST).

Το 2015, ο FDA ανέδειξε το rucaparib ως μια καινοτόμα θεραπεία στην αντιμετώπιση ασθενών με προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών, θετικό στο BRCA. Πιλοτικές μελέτες του rucaparib σε γυναίκες με καρκίνο των ωοθηκών υψηλού grade βρίσκονται σε εξέλιξη (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01968213). Οι μελέτες θα προσπαθήσουν επίσης να ανιχνεύσουν μια μοριακή υπογραφή για τον καθορισμό ασθενών που μπορεί να ωφεληθούν από θεραπείες έναντι του PARP.

Εν τω μεταξύ, γενωμικές αναλύσεις αποκαλύπτουν επιπλέον μοριακές ατέλειες που θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως θεραπευτικοί στόχοι στο μέλλον. Μια τέτοια μελέτη εντόπισε πρόσφατα γονίδια που εμπλέκονται στην ανθεκτικότητα του καρκίνου των ωοθηκών στη χημειοθεραπεία.⁵⁶

To Palbociclib θέτει νέα πρότυπα στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού. Το 2015 έφερε μια εντελώς καινοτόμα θεραπευτική επιλογή για γυναίκες με καρκίνο του μαστού με θετικά οιστρογόνα (ER). Αυτός είναι ο πιο συνηθής τύπος καρκίνου του μαστού (2/3 των περιπτώσεων). Το μπλοκάρισμα της παραγωγής των οιστρογόνων ή των υποδοχέων του είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας αυτής της νόσου.

Τα τελευταία χρόνια, παρατηρήθηκε ότι οι πρωτεΐνες CDK4 και CDK6 παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη καρκίνου του μαστού με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων. Ακολούθως, δύο μεγάλες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η αναστολή των CDK4 και CDK6 με το νέο, από του στόματος, παράγοντα palbociclib βελτίωσε την έκβαση των ασθενών.

Η πρώτη μελέτη σύγκρινε τη συνήθη ορμονοθεραπεία λετροζόλη με το συνδυασμό λετροζόλης και palbociclib σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού, θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων και αρνητικούς υποδοχείς HER2⁵⁷. Οι ασθενείς δεν είχαν λάβει προηγουμένως συστηματική θεραπεία για τη προχωρημένη νόσο. Ο μέσος χρόνος επιβίωσης ελεύθερης προόδου νόσου ήταν 20 μήνες με τον συνδυασμό palbociclib σε σύγκριση με 10 μήνες με λετροζόλη μόνο. Σοβαρές παρενέργειες, όπως χαμηλά επίπεδα λευκών (ουδετεροπενία και λευκοπενία) και κόπωση, αναφέρθηκαν πιο συχνά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν τον συνδυασμό palbociclib και λετροζόλη.

Οι σοβαρές παρενέργειες του συνδυασμού περιελάμβαναν χαμηλά λευκά αιμοσφαίρια, κόπωση, πνευμονική εμβολή, πόνο στην πλάτη και διάρροια. Τον Φεβρουάριο του 2015, ο FDA ενέκρινε το palbociclib σε συνδυασμό με τη λετροζόλη ως αρχική θεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων και αρνητικούς HER2⁵⁸.

Όταν η αρχική ορμονοθεραπεία σταματά πλέον να είναι αποτελεσματική στον προχωρημένο καρκίνο του μαστού, το επόμενο βήμα είναι συνήθως η χημειοθεραπεία. Αν και η χημειοθεραπεία μπορεί να είναι αποτελεσματική, πολλές γυναίκες βρίσκουν τις παρενέργειες εξουθενωτικές.

Η δεύτερη μελέτη αξιολόγησε κατά πόσο το palbociclib θα μπορούσε να αναβάλει την ανάγκη για χημειοθεραπεία⁵⁹. Ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού και θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων, οι οποίες υποτροπίασαν ή παρουσίασαν πρόοδο νόσου μετά από ορμονοθεραπεία, έλαβαν palbociclib με fulvestrant ή fulvestrant με placebo. Ο μέσος χρόνος επιβίωσης πριν την πρόοδο νόσου ήταν σημαντικά μεγαλύτερος με τη συνδυασμένη θεραπεία (9,2 μήνες) σε σύγκριση με το fulvestrant μόνο του (3,8 μήνες).

Αμφότερες οι προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ωφελήθηκαν από το palbociclib. Σοβαρές παρενέργειες όπως χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία, λευκοπενία, και θρομβοπενία), αναιμία και κόπωση, ήταν πολύ πιο συχνές σε ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό palbociclib και fulvestrant.

Ομόφωνα, τα ευρήματα υποστηρίζουν τη χρήση του palbociclib ως μέρος της στάνταρντ θεραπείας του προχωρημένου καρκίνου του μαστού με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες ώστε να διαπιστωθεί η επίδραση του palbociclib στη συνολική επιβίωση και στην ποιότητα ζωής των ασθενών.

Διευρύνοντας τις θεραπευτικές επιλογές στον προχωρημένο καρκίνο των νεφρών.

Οι ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του νεφρού που παρουσιάζουν πρόοδο νόσου παρά την στάνταρντ θεραπεία έχουν άμεση ανάγκη για καλύτερες θεραπευτικές επιλογές. Δεδομένα που δημοσιεύθηκαν το 2015 υποδεικνύουν δύο νέες υποσχόμενες επιλογές: μια ανοσοθεραπεία και ένα στοχευμένο φάρμακο, τα οποία ξεπέρασαν τη στάνταρντ θεραπεία 2^{ος} γραμμής, το everolimus, το οποίο μπλοκάρει την πρωτεΐνη mTOR. Το cabozantinib μπλοκάρει αρκετούς διαφορετικούς στόχους στα καρκινικά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των RET, MET, και υποδοχέα 2 του VEGF. Το φάρμακο ήταν ήδη εγκεκριμένο για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του θυρεοειδούς.

Σε μια μεγάλη κλινική μελέτη ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του νεφρού, που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, ο μέσος χρόνος πριν την πρόοδο νόσου ήταν 7,4 μήνες, με το cabozantinib έναντι 3,8 μηνών με το everolimus⁶⁰. Μια προκαταρκτική ανάλυση έδειξε μια τάση βελτίωσης της συνολικής επιβίωσης με το cabozantinib, όμως για να επιβεβαιώσει αυτό το όφελος, απαιτείται μεγαλύτερης διάρκειας παρακολούθηση των ασθενών.

Τα ποσοστά των παρενεργειών ήταν παρόμοια και στα δύο φάρμακα, αν και η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών παρενεργειών ήταν μεγαλύτερη με το cabozantinib. Οι πιο συχνές σοβαρές παρενέργειες που σχετίστηκαν με το cabozantinib ήταν η υπέρταση, η διάρροια και η κόπωση, ενώ η αναιμία, η κόπωση και η υπεργλυκαιμία ήταν πιο συχνές με το everolimus.

Η επικουρική χημειοθεραπεία αυξάνει την επιβίωση ασθενών με καρκίνο του στομάχου

Ο τοπικός καρκίνος του στομάχου μπορεί δυνητικά να θεραπευτεί με χειρουργική επέμβαση, όμως οι υποτροπές είναι συχνές,

Περίπου τέσσερις στους 10 ασθενείς παρουσιάζουν υποτροπή εντός 2 ετών μετά το χειρουργείο. Μετά την υποτροπή, η θεραπεία είναι πολύ πιο δύσκολη, και η επιβίωση μειώνεται.

Μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι τα αποτελέσματα μπορούν να βελτιωθούν, εάν οι ασθενείς λαμβάνουν χημειοθεραπεία μετά τη χειρουργική επέμβαση. Μία μεγάλη τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη σύγκρισε την επικουρική χορήγηση καπεσιταβίνης και οξαλιπλατίνης με την παρακολούθηση των ασθενών⁶¹. Οι ασθενείς είχαν σταδίου II - IIIB καρκίνο του στομάχου και είχαν υποβληθεί σε χειρουργική αφαίρεση τμημάτων του στομάχου και των περιφερικών λεμφαδένων. Η επικουρική χημειοθεραπεία μείωσε τον ρίσκο υποτροπής του καρκίνου μετά από χειρουργική επέμβαση κατά 42%. Το εκτιμώμενο ποσοστό της 5ετούς επιβίωσης ήταν 78% για τους ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία συγκριτικά με το 69% για τους ασθενείς που βρίσκονταν μόνο σε παρακολούθηση. .

Νέες θεραπείες για το σάρκωμα μαλακών μορίων

Οι ασθενείς με προχωρημένο σάρκωμα μαλακών μορίων έχουν κακή έκβαση, -η επιβίωση είναι συνήθως 1 έτος ή λιγότερο. Σε πρόοδο νόσου μετά την αρχική χημειοθεραπεία, οι θεραπευτικές επιλογές είναι ελάχιστες. Πρώιμα αποτελέσματα κλινικής μελέτης υποδεικνύουν υποσχόμενες νέες θεραπείες για δύο συνήθεις τύπους σαρκώματος μαλακών μορίων, το λιποσάρκωμα και το λειομυοσάρκωμα.

Σε ασθενείς με ανθεκτική νόσο, η χορήγηση εριβουλίνης παρέτεινε τη μέση επιβίωση από 11,5 σε 13,5 μήνες σε σύγκριση με τη στάνταρντ θεραπεία, δακαρβαζίνη⁶². Αυτή ήταν η πρώτη κλινική μελέτη τα τελευταία 20 χρόνια που ανέδειξε ένα νέο φάρμακο, το οποίο βελτίωσε την επιβίωση σε οποιοδήποτε τύπο σαρκώματος. Για νόσους με ελάχιστες θεραπευτικές επιλογές, η βελτίωση της

επιβίωσης κατά 2 μήνες αποτελεί πρόοδο. Παρ' όλα αυτά, το κέρδος στην επιβίωση πρέπει να σταθμίζεται με το βάρος των παρενεργειών. Η εριβουλίνη (eribulin) ανήκει σε μια κατηγορία αντικαρκινικών φαρμάκων γνωστών ως αναστολείς των μικροσωληνίσκων, τα οποία εμποδίζουν την κυτταρική διαίρεση. Ο FDA ενέκρινε την εριβουλίνη για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του μαστού το 2010.

Προκαταρκτικά ευρήματα από μια άλλη μελέτη, υποδεικνύουν ότι η τραβεκτεδίνη, μπορεί να είναι αποτελεσματική σε ανθεκτικό σάρκωμα μαλακών μορίων⁶³. Σε σύγκριση με την δακαρβαζίνη, η τραβεκτεδίνη επιβράδυνε την πρόοδο νόσου σε ασθενείς με λιποσάρκωμα και λειομυοσάρκωμα κατά μέσο όρο 10 εβδομάδων. Απαιτείται μεγαλύτερης διάρκειας παρακολούθηση για να προσδιοριστεί τυχόν βελτίωση στη συνολική επιβίωση. Οι πιο συνήθεις τοξικότητες που σχετίζονται με την τραβεκτεδίνη ήταν γαστρεντερικά συμπτώματα, κόπωση, κεφαλαλγία και οίδημα. Σοβαρές τοξικότητες όπως μειωμένα επίπεδα λευκών (ουδετερόφιλα), αυξημένα επίπεδα ALT, ήταν πιο συχνές με την τραβεκτεδίνη σε σύγκριση με την δακαρβαζίνη.

Οι αντικαρκινικές δράσεις της τραβεκτεδίνης είναι πολύπλευρες: αναστέλλει την κυτταρική διαίρεση, τη μεταγραφή των γονιδίων καθώς και την επιδιόρθωση του DNA. Πρόσφατα, παρατηρήθηκε ότι η τραβεκτεδίνη μπορεί επίσης να επιδράσει στον μικροπεριβάλλον του όγκου. Τον Οκτώβριο του 2015, ο FDA ενέκρινε την τραβεκτεδίνη για την αντιμετώπιση ασθενών με ανθεκτικό στη χημειοθεραπεία, μη χειρουργήσιμο, λιποσάρκωμα ή λειομυοσάρκωμα ή σε προχωρημένη νόσο⁶⁴.

Παρά το γεγονός ότι τα κέρδη αυτά της επιβίωσης θα μπορούσαν να ερμηνευθούν ως ελάχιστα, είναι σημαντικό να κατανοήσουμε ότι μέχρι σήμερα δεν είχαν επιτευχθεί βελτιώσεις στην επιβίωση των ασθενών με σάρκωμα μαλακών μορίων.

REFERENCES

1.C Robert, J Schachter, GV Long, et al KEYNOTE-006 investigators: Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma N Engl J Med 372:2521–2532,2015

2.US Food and Drug Administration: FDA approves Opdivo for advanced melanoma. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427716.htm>
3.JS Weber, SP D'Angelo, D Minor, et al: Nivolumab versus chemotherapy in

- patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial *Lancet Oncol* 16:375–384,2015
4. MA Postow, J Chesney, AC Pavlick, et al: Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma *N Engl J Med* 372:2006–2017,2015
 5. US Food and Drug Administration: Nivolumab in combination with ipilimumab. <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm465274.htm>
 6. J Larkin, V Chiarion-Sileni, R Gonzalez, et al: Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma *N Engl J Med* 373:23–34,2015
 7. US Food and Drug Administration: FDA expands approved use of Opdivo to treat lung cancer. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm436534.htm>
 8. J Brahmer, KL Reckamp, P Baas, et al: Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer *N Engl J Med* 373:123–135,2015
 9. L Paz-Ares, L Horn, H Borghaei, et al: Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab versus docetaxel in advanced non-squamous non-small cell lung cancer *J Clin Oncol* 201533:(suppl; abstr LBA109)
 10. US Food and Drug Administration: FDA expands approved use of Opdivo in advanced lung cancer. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm466413.htm>
 11. SN Gettinger, L Horn, L Gandhi, et al: Overall survival and long-term safety of nivolumab (anti-programmed death 1 antibody, BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer *J Clin Oncol* 33:2004–2012,2015
 12. EB Garon, NA Rizvi, R Hui, et al: KEYNOTE-001 Investigators: Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer *N Engl J Med* 372:2018–2028,2015
 13. US Food and Drug Administration: FDA approves Keytruda for advanced non-small cell lung cancer. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm465444.htm>
 14. N Rizvi, E Garon, A Patnaik, et al: Safety and clinical activity of MK-3475 as initial therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) *J Clin Oncol* 32:507s,2014 (suppl; abstr 800)
 15. S Gettinger, F Shepherd, S Antonia, et al: First-line nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) monotherapy in advanced NSCLC: Safety, efficacy, and correlation of outcomes with PD-L1 status *J Clin Oncol* 32:512s,2014 (suppl; abstr 8024)
 16. J Vansteenkiste, L Fehrenbacher, AI Spira, et al: Atezolizumab monotherapy vs docetaxel in 2L/3L non-small cell lung cancer: Primary analyses for efficacy, safety and predictive biomarkers from a randomized phase II study (POPLAR). Presented at the European Cancer Congress, Vienna, Austria, September 25–29, 2015 (abstr 14LBA)
 17. T Powles, JP Eder, GD Fine, et al: MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer *Nature* 515:558–562,2014
 18. RJ Motzer, BI Rini, DF McDermott, et al: Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase II trial *J Clin Oncol* 33:1430–1437,2015
 19. RJ Motzer, B Escudier, DF McDermott, et al: CheckMate 025 Investigators: Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma *N Engl J Med* 373:1803–1813,2015
 20. US Food and Drug Administration: FDA approves Opdivo to treat advanced form of kidney cancer. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm473971.htm>
 21. AB El-Khoueiry, I Melero, TS Crocenzi, et al: Phase I/II safety and antitumor activity of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CA209-040 *J Clin Oncol* 201533:(suppl; abstr LBA101)
 22. TY Seiwert, RI Haddad, S Gupta, et al: Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients (pts) with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Preliminary results from KEYNOTE-012 expansion cohort *J Clin Oncol* 201533:(suppl; abstr LBA6008)
 23. SM Ansell, AM Lesokhin, I Borrello, et al: PD-1 blockade with nivolumab in relapsed

- or refractory Hodgkin's lymphoma *N Engl J Med* 372:311–319,2015
24. DT Le, JN Uram, H Wang, et al: PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency *N Engl J Med* 372:2509–2520,2015
 25. MS Topp, N Gökbuget, AS Stein, et al: Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: A multicentre, single-arm, phase 2 study *Lancet Oncol* 16:57–66,2015
 26. US Food and Drug Administration: FDA approves Blincyto to treat a rare form of acute lymphoblastic leukemia. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm425549.htm>
 27. SL Maude, N Frey, PA Shaw, et al: Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia *N Engl J Med* 371:1507–1517,2014
 28. JN Kochenderfer, ME Dudley, SH Kassim, et al: Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor *J Clin Oncol* 33:540–549,2015
 29. DA Reardon, J Schuster, DD Tran, et al: ReACT: Overall survival from a randomized phase II study of rindopepimut (CDX-110) plus bevacizumab in relapsed glioblastoma *J Clin Oncol* 201533: (suppl; abstr 2009)
 30. US Food and Drug Administration: FDA approves Gardasil 9 for prevention of certain cancers caused by five additional types of HPV. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm426485.htm>
 31. EA Joura, AR Giuliano, OE Iversen, et al: Broad Spectrum HPV Vaccine Study: A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women *N Engl J Med* 372:711–723,2015
 32. M Saraiya, ER Unger, TD Thompson, et al: HPV Typing of Cancers Workgroup: US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines *J Natl Cancer Inst* 107:djv086,2015
 33. S Reagan-Steiner, D Yankey, J Jeyarajah, et al: National, regional, state, and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years: United States, 2014 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 64:784–792,2015
 34. R Stupp, S Taillibert, A Kanner, et al: Tumor treating fields (TTFields): A novel treatment modality added to standard chemo- and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma—First report of the full dataset of the EF14 randomized phase III trial *J Clin Oncol* 201533:(suppl; abstr 2000)
 35. US Food and Drug Administration: NovoTTF-100A System: P100034. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm254480.htm>
 36. US Food and Drug Administration: FDA approves expanded indication for medical device to treat a form of brain cancer. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm465744.htm>
 37. PA Francis, MM Regan, GF Fleming, et al: SOFT Investigators International Breast Cancer Study Group: Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer *N Engl J Med* 372:436–446,2015
 38. R Margolese, RS Cecchini, TB Julian, et al: Primary results, NRG Oncology/NSABP B-35: A clinical trial of anastrozole (A) versus tamoxifen (tam) in postmenopausal patients with DCIS undergoing lumpectomy plus radiotherapy *J Clin Oncol* 201533: (suppl; abstr LBA500)
 39. MG Kris, BE Johnson, LD Berry, et al: Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs *JAMA* 311:1998–2006,2014
 40. SH Ou, J Ahn, L De Petris, et al: Efficacy and safety of the ALK inhibitor alectinib in ALK+ non-small-cell lung cancer patients who have failed prior crizotinib: An open-label single-arm, global phase II study. *J Clin Oncol* 201533:(suppl; abstr 8008)
 41. US Food and Drug Administration: FDA approves new oral therapy to treat ALK-positive lung cancer. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm476926.htm>
 42. MM Awad, AT Shaw: ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: crizotinib and beyond *Clin Adv Hematol Oncol* 12:429–439,2014

43. AT Shaw, SH Ou, YJ Bang, et al: Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer *N Engl J Med* 371:1963–1971, 2014
44. A Drilon, C Sima, R Somwar, et al: Phase II study of cabozantinib for patients with advanced RET-rearranged lung cancers *J Clin Oncol* 201533:(suppl; abstr 8007)
45. D Planchard, HJ Groen, T Kim, et al: Interim results of a phase II study of BRAF inhibitor dabrafenib in combination with the MEK inhibitor trametinib in patients with BRAFV600E mutated metastatic non-small-cell lung cancer *J Clin Oncol* 201533:(suppl; abstr 8006)
46. GM Frampton, SM Ali, M Rosenzweig, et al: Comprehensive genomic profiling of advanced cancers to identify MET exon 14 alterations that confer sensitivity to MET inhibitors *J Clin Oncol* 201533:(suppl; abstr 11007)
47. SP Treon, CK Tripsas, K Meid, et al: Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia *N Engl J Med* 372:1430–1440, 2015
48. US Food and Drug Administration: FDA expands approved use of Imbruvica for rare form of non-Hodgkin lymphoma. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm432123.htm>
49. C Röhlig, C Müller-Tidow, A Hüttmann, et al: Sorafenib versus placebo in addition to standard therapy in younger patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: Results from 267 patients treated in the randomized placebo-controlled SAL-Soramli Trial Presented at the 2014 American Society for Hematology Annual Meeting, December 7, 2014 (abstr 6)
50. US Food and Drug Administration: FDA approves Lynparza to treat advanced ovarian cancer. http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm427554.htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery
51. J Ledermann, P Harter, C Gourley, et al: Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: A preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial *Lancet Oncol* 15:852–861, 2014
52. AM Oza, D Cibula, AO Benzaquen, et al: Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: A randomised phase 2 trial *Lancet Oncol* 16:87–97, 2015
53. JF Liu, WT Barry, M Birrer, et al: Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: A randomised phase 2 study *Lancet Oncol* 15:1207–1214, 2014
54. JA Ledermann, TJ Perren, FA Raja, et al: Randomized double-blind phase III trial of cediranib (AZD 2171) in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer: Results of the ICON6 trial. Presented at the European Cancer Congress, Amsterdam, Netherlands, September 30, 2013 (abstr 10)
55. IA McNeish, AM Oza, L Robert, et al: Results of ARIEL2: A phase 2 trial to prospectively identify ovarian cancer patients likely to respond to rucaparib using tumor genetic analysis *J Clin Oncol* 201533:(suppl; abstr 5508)
56. AM Patch, EL Christie, D Etemadmoghadam, et al Australian Ovarian Cancer Study Group: Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer *Nature* 521:489–494, 2015
57. RS Finn, JP Crown, I Lang, et al: The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): A randomised phase 2 study *Lancet Oncol* 16:25–35, 2015
58. US Food and Drug Administration: FDA approves Ibrance for postmenopausal women with advanced breast cancer. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm432871.htm>
59. NC Turner, J Ro, F André, et al PALOMA3 Study Group: Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer *N Engl J Med* 373:209–219, 2015
60. TK Choueiri, B Escudier, T Powles, et al METEOR Investigators: Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma *N Engl J Med* 373:1814–1823, 2015

61. SH Noh, SR Park, H-K Yang, et al: CLASSIC trial investigators: Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:1389–1396, 2014
62. P Schöffski, RG Maki, A Italiano, et al: Randomized, open-label, multicenter, phase III study of eribulin versus dacarbazine in patients (pts) with leiomyosarcoma (LMS) and adipocytic sarcoma (ADI). *J Clin Oncol* 201533:(suppl; abstr LBA10502)
63. GD Demetri, M von Mehren, RL Jones, et al: A randomized phase III study of trabectedin (T) or dacarbazine (D) for the treatment of patients (pts) with advanced liposarcoma (LPS) or leiomyosarcoma (LMS). *J Clin Oncol* 201533:(suppl; abstr 10503)
64. US Food and Drug Administration: FDA approves new therapy for certain types of advanced soft tissue sarcoma. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm468832.htm>

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΠΡΩΙΜΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

¹Π. Γκινόπουλος, ²Φ. Καρβελάς, ³Θ. Κουρέλης

¹ΜΧΜΘ- Ογκολογικό, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»

²Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»

³Μονάδα Παθολογικής Ογκολογίας, «Ολύμπιον Θεραπευτήριο» Γενική Κλινική Πατρών Α.Ε.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Είναι γνωστό ότι ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με πρώιμο καρκίνο του μαστού λαμβάνει θεραπεία παραπάνω από αυτή που χρειάζεται πραγματικά, ιδιαίτερα όταν στην απόφαση για τη θεραπευτική προσέγγιση λαμβάνονται υπόψη μόνο το στάδιο, οι ορμονικοί υποδοχείς και η κατάσταση του HER2. Η εξέλιξη της γνώση μας στην βιολογία του καρκίνου του μαστού οδήγησε στην ανακάλυψη και άλλων αξιόπιστων προγνωστικών δεικτών, οι οποίοι μπορούν να βοηθήσουν στην απόφαση για επικουρική θεραπεία.

Η ανάλυση της γονιδιακής έκφρασης, η οποία προσδιορίζει ακριβέστερα τα εγγενή χαρακτηριστικά του κάθε όγκου, οδήγησε στην ανάπτυξη γονιδιακών υπογραφών με σχετιζόμενη προγνωστική αξία. Οι υπογραφές αυτές, έχουν αναδειχθεί σε σημαντικά εργαλεία προσδιορισμού των ασθενών με πρώιμο καρκίνο του μαστού που μπορούν με ασφάλεια να μην υποβληθούν σε χημειοθεραπεία.

Παρά την ύπαρξη αυτών των γενωμικών εργαλείων, η επιβάρυνση της νόσου που προσδιορίζεται από το μέγεθος του όγκου και την κατάσταση των λεμφαδένων, παραμένει ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Επιπλέον, οι γονιδιακές υπογραφές έχουν περιορισμένη προβλεπτική αξία.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος μαστού, κλινικο-παθολογοανατομικοί προγνωστικοί παράγοντες, γονιδιακές υπογραφές

CHEMOTHERAPY IN EARLY STAGE BREAST CANCER

¹P. Ginopoulos, ²F. Karvelas, ³Th. Kourelis

¹Dept of Clinical Oncology, General Hospital of Patras «St Andreas»

²Surgery Clinic, General Hospital of Patras «St Andreas»

³Medical Oncology Unit, «Olympion» General Clinic of Patras A.E.

ABSTRACT

It is well known that a substantial number of patients with early stage breast cancer are over-treated, especially when staging, hormonal and HER2 receptors are solely taken into consideration in the treatment decision. Advances in our knowledge of breast cancer biology led to the discovery of additional reliable prognostic markers to aid decision making for adjuvant treatment.

Gene expression profiling which defines more precisely the intrinsic characteristics of each tumor has led to the development of gene signatures with relevant prognostic value. These signatures have become important tools in defining which patients with early stage breast cancer can be safely spared from chemotherapy.

Despite the existence of these genomic tools, tumor burden defined as tumor size and nodal status still has an independent prognostic value and must be incorporated in decision making. Moreover, these gene signatures have limited predictive value.

Keywords: breast cancer, clinicopathologic prognostic factors, gene signatures

Κατά βάσειν, ο καρκίνος του μαστού αντιμετωπιζόταν ως μια νόσος με διαφορετικά παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά και ανταποκρίσεις στη συστηματική θεραπεία. Η θεραπεία βασιζόταν αποκλειστικά σε κλινικο-παθολογοανατομικές παραμέτρους οι οποίες είναι προγνωστικές όπως δηλαδή το μέγεθος του όγκου, η κατάσταση των λεμφαδένων, το grade καθώς και στους τρεις δείκτες ανταπόκρισης σε ενδοκρινική θεραπεία (έκφραση των υποδοχέων οιστρογόνων και προγεστερόνης) ή/και σε θεραπεία με τραστουζουμάμπη (έκφραση του HER2). Στη λήψη απόφασης θεραπευτικής προσέγγισης, οι παράγοντες αυτοί συνδυάζονται με διαφορετικούς αλγόριθμους π.χ. Adjuvant Online¹, Nottingham Prognostic Index, και ουσιαστικά αποτελούν τη βάση των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών μεταξύ αυτών και του National Comprehensive Cancer Network², National Cancer Institute, European Society of Medical Oncology³ καθώς και του St Gallen's⁴. Το βασικό μειονέκτημα αυτής της προσέγγισης είναι το 60% σχεδόν των ασθενών με πρώιμο καρκίνο του μαστού λαμβάνουν επικουρική θεραπεία, όμως μόνο το 2-15% αυτών των ασθενών θα έχουν ουσιαστικό όφελος από τη θεραπεία ενώ οι υπόλοιποι θα βιώσουν μόνο τις παρενέργειες της⁵.

Ο καρκίνος του μαστού ήταν από τους πρώτους για τους οποίους υπήρξαν πρόοδοι στις μοριακές τεχνολογίες, οδηγώντας έτσι σε μια καλύτερη κατανόηση της βιολογίας και των μοριακών υποτύπων του. Η έλευση των γενωμικών υπογραφών οδήγησε σε περαιτέρω καλύτερη κατανόηση της ετερογένειας του καρκίνου του μαστού και οδήγησε σε πιο εξατομικευμένες συστηματικές θεραπευτικές προσεγγίσεις. Στο παρόν περιγράφονται οι κλασικοί κλινικο-παθολογοανατομικοί παράγοντες και νέες μοριακές αναλύσεις που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την καλύτερη καθοδήγηση των αποφάσεων για επικουρική θεραπεία σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού, όπως επίσης και μελέτες που υποδεικνύουν ότι η ανταπόκριση σε δεδομένες θεραπείες καθορίζεται περισσότερο από τα εγγενή μοριακά χαρακτηριστικά του κάθε όγκου σε σύγκριση με τις ανατομικές προγνωστικές παραμέτρους, οι οποίες σε όποια περίπτωση, έχουν σημαντική εμπλοκή στο

ρίσκο και επίδραση στο εύρος οφέλους της θεραπείας.

Κλασικοί κλινικο-παθολογοανατομικοί παράγοντες

Μετα-αναλύσεις του Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) υπέδειξαν σημαντικά δεδομένα για την επίδραση της επικουρικής χημειοθεραπείας στον πρώιμο καρκίνο του μαστού^{6,7}. Τα τελευταία δημοσιευμένα δεδομένα το 2005 αφορούν 60 τυχαιοποιημένες μελέτες που ξεκίνησαν πριν το 1995 και οι οποίες συγκρίνουν την πολυχημειοθεραπεία με μη χορήγηση χημειοθεραπείας (29.000 ασθενείς από τις οποίες οι 10.000 έχουν αποβιώσει)⁷.

Σε 15ετή παρακολούθηση των ασθενών, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του απόλυτου ρίσκου υποτροπής και θανάτου από καρκίνο του μαστού υπέρ της πολυχημειοθεραπείας σε σύγκριση με τη μη χορήγηση χημειοθεραπείας. Σε γυναίκες κάτω των 50 ετών, η πολυχημειοθεραπεία μείωσε το ετήσιο ρίσκο υποτροπής και θανάτου κατά 37% και 30% αντίστοιχα, και το απόλυτο όφελος στην επιβίωση ήταν διπλάσιο στα 15 χρόνια όπως ήταν στα 5 χρόνια (10% vs 4.7%). Σε ασθενείς ηλικίας 50-69 ετών, το ετήσιο ρίσκο υποτροπής και θανάτου μειώθηκε κατά 19% και 12% αντίστοιχα, το οποίο μεταφράζεται σε απόλυτο όφελος της τάξεως του 4.1% και 3% αντιστοίχως^{7,8}. Οι αναλογικές μειώσεις σε υποτροπή και θνησιμότητα ήταν παρόμοιες αμφότερες σε ασθενείς με αρνητικούς και θετικούς λεμφαδένες, παρότι το απόλυτο όφελος ήταν μεγαλύτερο στις ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες. Επίσης, υποδείχθηκε ότι η μεγαλύτερη επίδραση της επικουρικής χημειοθεραπείας συντελείται στα αρχικά, λίγα χρόνια μετά τη θεραπεία.

Περαιτέρω αναλύσεις υποομάδων έδειξαν ότι η επικουρική χημειοθεραπεία ήταν αποτελεσματικότερα σε ασθενείς με αρνητικούς και θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων, μολονότι το μέγεθος του απόλυτου οφέλους ήταν υψηλότερο στις ασθενείς με αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων. Δεδομένα από πολλές μελέτες της Cancer and Leukemia Group B (CALGB) σε ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες, έδειξαν μεγαλύτερο όφελος από τη χημειοθεραπεία σε ασθενείς με αρνητικούς υποδοχείς

οιστρογόνων^{7,9}. Σημαντικές μειώσεις παρατηρήθηκαν στο απόλυτο ρίσκο υποτροπής και θνησιμότητας της τάξεων του 12,3% και 9,2% για ασθενείς κάτω των 50 ετών και 8,6% και 6,1% για ασθενείς ηλικίας 50-69 ετών, αντιστοίχως.

Γενικά, η απόφαση για επικουρική χημειοθεραπεία βασίζεται στην πρόγνωση, δηλαδή το ρίσκο υποτροπής, και στην πιθανότητα οφέλους από τη θεραπεία. Το όριο του ρίσκου για μακρινή υποτροπή που χρησιμοποιείται συνήθως για σύσταση επικουρικής χημειοθεραπείας είναι αυτό του 10%¹⁰.

Οι κλινικο-παθολογοανατομικοί προγνωστικοί παράγοντες επιβίωσης στον πρώιμο καρκίνο του μαστού περιλαμβάνουν το μέγεθος του όγκου, κατάσταση λεμφαδένων, grade, υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης, έκφραση του HER2 καθώς και παρουσία λεμφαγγειακής διήθησης. Διάφορες κατευθυντήριες οδηγίες^{3,4,11,12} παρέχουν συστάσεις σχετικά με τη χρήση επικουρικής χημειοθεραπείας στον πρώιμο καρκίνο του μαστού. Οι οδηγίες π.χ. του St. Gallen⁴, προτείνουν ότι ασθενείς με πρώιμο στάδιο καρκίνου του μαστού με αρκετά χαμηλό ρίσκο για να μην υποβληθούν σε επικουρική χημειοθεραπεία χαρακτηρίζονται από αρνητικούς λεμφαδένες μαζί με όλα τα εξής χαρακτηριστικά: παθολογοανατομικό μέγεθος όγκου των 2εκ ή μικρότερο, grade1, θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης, αρνητικό HER2, ηλικία άνω των 35 και χωρίς αγγειακή διήθηση. Όλες οι άλλες ασθενείς που δεν πληρούν αυτά τα κριτήρια θεωρείται ότι θα αποκομίσουν σημαντικό όφελος από την επικουρική χημειοθεραπεία διότι το ρίσκο για μακρινή υποτροπή υπολογίζεται υψηλότερο του 10%.

Το Adjuvant! Online, είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο, ανεξάρτητα επικυρωμένο, διαδικτυακό εργαλείο υπολογισμού του ρίσκου υποτροπής και θνησιμότητας, το οποίο συνδυάζει πολλαπλούς κλινικούς και παθολογοανατομικούς παράγοντες για τους αντίστοιχους υπολογισμούς στον πρώιμο καρκίνο του μαστού. Επίσης, στο υπολογισμό της πρόγνωσης περιλαμβάνει την επίδραση άλλων συνοδών νοσημάτων και το όφελος από διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις¹³. Πάντως, κάποια δεδομένα υποδεικνύουν ότι

γενικά υπερεκτιμά την πρόγνωση και δεν εμπεριέχει κάποια σημαντικά στοιχεία όπως την έκφραση του HER2.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που προαναφέρθηκαν και το Adjuvant! Online, δεν μπορούν να καταδείξουν τη σημαντική ετερογένεια που υπάρχει μεταξύ των ασθενών με νόσο παρόμοιου σταδίου και grade. Για αυτό και διεξήχθησαν διάφορες μελέτες εκτενούς αποτύπωσης της γονιδιακής έκφρασης μέσω τεχνολογίας μικροσυστοιχιών, για να αναπτύξουν νέα εργαλεία πιο αποτελεσματικά σε εξατομικευμένο επίπεδο ώστε να συνεισφέρουν ουσιαστικά στην βελτίωση των αποφάσεων για επικουρική θεραπεία.

Εγγενής μοριακός υποτύπος

Προ μια 10ετίας, ο Perou et al¹⁴ και ο Sorlie et al¹⁵ έδειξαν ότι, σε μοριακό επίπεδο, οι καρκίνοι του μαστού με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων και αυτοί με αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων είναι δύο εντελώς διαφορετικές νόσοι. Επίσης, ιεραρχική ανάλυση κατά συστάδες γονιδίων τα οποία διαφέρουν περισσότερο μεταξύ διαφορετικών όγκων αντί μεταξύ επαναλαμβανόμενων δειγμάτων του ίδιου όγκου, τα λεγόμενα εγγενή γονίδια, κατέδειξε τουλάχιστον τέσσερις μοριακούς υποτύπους του καρκίνου του μαστού και συγκεκριμένα τον luminal, HER2-enriched, basal-like και normal breast-like¹⁴. Πολλαπλά δεδομένα έδειξαν την προγνωστική επίδραση του εγγενούς υποτύπου στον καρκίνο του μαστού σε περιπτώσεις luminal A (υψηλή έκφραση υποδοχέων οιστρογόνων και γονιδίων ρύθμισης υποδοχέων οιστρογόνων) να βρίσκεται σε χαμηλό ρίσκο για πρώιμη υποτροπή.

Εκτός της προγνωστικής επίδρασης της, η εγγενής μοριακή ταξινόμηση φαίνεται να προβλέπει και την ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία¹⁶. Μελέτες για τη συσχέτιση μεταξύ του μοριακού υποτύπου και του ποσοστού παθολογοανατομικής ολικής ανταπόκρισης στη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία αναφέρουν τα υψηλότερα ποσοστά παθολογοανατομικής ολικής ανταπόκρισης για τους υποτύπους basal-like (30-45%) και HER2-enriched (33-55%) ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά στους τύπους luminal B (1-15%) και luminal A (0-7%) ήταν σημαντικά χαμηλότερα.

Είναι σημαντικό να υπογραμμιστεί ότι η μοριακή ταξινόμηση έχει περιορισμούς διότι το 30% των καρκίνων του μαστού δεν ανήκει σε καμία από τις τέσσερις μοριακές κατηγορίες¹⁷. Ο ακριβής αριθμός των πραγματικών μοριακών υποκατηγοριών του καρκίνου του μαστού είναι άγνωστος, και αναμένεται ότι η μοριακή ταξινόμηση θα εξελιχθεί μέσω νέων τεχνολογιών και της βελτιωμένης κατανόησης της βιολογίας του καρκίνου. Συγκεκριμένα, ο τριπλά αρνητικός υποτύπος, ο οποίος καθορίζεται μέσω ανοσοϊστοχημείας, βρίσκεται σε διαδικασία υποδιαίρεσης σε αρκετούς μοριακούς ξεχωριστούς υποτύπους με πιθανή κλινική και θεραπευτική εμπλοκή¹⁸.

Προγνωστικές υπογραφές γονιδιακές έκφρασης

Μαζί με την αποκάλυψη της ετερογένειας των καρκίνων του μαστού, χρησιμοποιήθηκε και αποτύπωση της γονιδιακής έκφρασης μέσω μικροσυστοιχιών για την πρόβλεψη της έκβασης των ασθενών με καρκίνο του μαστού με στόχο την αναγνώριση των ασθενών εκείνων που θα μπορούσαν με ασφάλεια να μην υποβληθούν σε επικουρική χημειοθεραπεία¹⁹. Οι πρώτες προσπάθειες ήταν εμπειρικές, όπου αναλύθηκαν όγκοι ασθενών με καλά και άσχημα αποτελέσματα, και αναγνωρίστηκαν συλλογές υποψήφιων γονιδίων που θα μπορούσαν να διαχωριστούν μεταξύ ασθενών με καλή και άσχημη πρόγνωση^{19,29}. Αργότερα, διεξήχθησαν μελέτες στις οποίες δημιουργήθηκε ένας πολυγονιδιακός προγνωστικός δείκτης βάσει μιας υπόθεσης προερχόμενης από *in vivo* ή *in vitro* δοκιμές, που μετά εφαρμόστηκε σε δείγματα καρκίνου του μαστού²¹.

Υπάρχουν πολλές προγνωστικές υπογραφές γονιδιακής έκφρασης, οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν κατά την τελευταία δεκαετία²². Οι λεγόμενες υπογραφές πρώτης γενιάς είχαν αρκετά κοινά χαρακτηριστικά. Παρά τις διαφορετικές ομάδες γονιδίων από τις οποίες αποτελείται η κάθε μία από τις υπογραφές, χαρακτηρίζουν έναν μοναδικό πληθυσμό με υψηλή έκφραση γονιδίων σχετιζόμενων με τον πολλαπλασιασμό, τα οποία συσχετίζονται με άσχημη πρόγνωση²³. Επειδή τα επίπεδα της έκφρασης των γονιδίων που σχετίζονται με τον πολλαπλασιασμό είναι συνήθως υψηλά σε νόσο με αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων,

αυτές οι υπογραφές σχεδόν πάντα ταξινομούν τους καρκίνους με αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων ως νόσο με άσχημη πρόγνωση. Σε καρκίνο του μαστού με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων, ο πιο ισχυρός προγνωστικός παράγοντας είναι ο βαθμός της έκφρασης των γονιδίων που σχετίζονται με τον πολλαπλασιασμό. Βάσει αυτών των χαρακτηριστικών, φαίνεται ότι οι περισσότερες από αυτές τις υπογραφές γενικά σχετίζονται με ανταπόκριση στα κλασσικά χημειοθεραπευτικά σχήματα²⁴, δηλαδή όγκοι με υψηλό δείκτη πολλαπλασιασμού ανταποκρίνονται καλύτερα στη χημειοθεραπεία. Πάντως, δεν είναι προβλεπτικές για κάποιον συγκεκριμένο χημειοθεραπευτικό παράγοντα έναντι κάποιου άλλου και δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να καθορίσουν τον καλύτερο χημειοθεραπευτικό παράγοντα/σχήμα για κάθε ασθενή.

Στα πρώτα χρόνια ανάπτυξής τους, υπήρχαν ισχυρισμοί ότι αυτές οι υπογραφές θα αποτελούσαν μια πιο αντικειμενική αντικατάσταση των συνήθως χρησιμοποιούμενων κλινικο-παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών που χρησιμοποιούνταν στην πρόγνωση των πρώιμου καρκίνου του μαστού. Μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι συμπληρώνουν και δεν αντικαθιστούν τους κλασσικούς παράγοντες αφού το μέγεθος του όγκου και η κατάσταση των λεμφαδένων παρέχουν ανεξάρτητες πληροφορίες πρόγνωσης²⁵. Επίσης, η ακρίβεια της πρόβλεψης της έκβασης όλων των προγνωστικών υπογραφών πρώτης γενιάς εξαρτάται από το χρόνο, με την πιο ακριβή πρόβλεψη να είναι αυτή της πρώτης 5ετίας μετά τη διάγνωση και λιγότερο ακριβής για μετάχρονες υποτροπές²⁶. Τέλος, υπάρχουν κάποια στοιχεία ότι οι προγνωστικές πληροφορίες που προέρχονται από υπογραφές πρώτης γενιάς μπορούν να είναι συγκρίσιμες με αυτές που δίδονται από ημιποσοτική και κεντρική (υψηλής ποιότητας) αξιολόγηση των υποδοχέων οιστρογόνων και προγεστερόνης, του HER2 και του ki-67²⁷.

70-Gene profile

Το 70-Gene profile, γνωστό ως MammaPrint, ήταν η πρώτη προγνωστική υπογραφή βασισμένη σε μικροσυστοιχιές που εγκρίθηκε από τον FDA. Το 70-Gene profile μπορεί να χρησιμοποιηθεί στον προσδιορισμό της

πρόγνωσης ασθενών με διηθητικό καρκίνο του μαστού σταδίου I ή/και II, με αρνητικούς λεμφαδένες²⁸, καθώς και με 1-3 θετικούς λεμφαδένες²⁹. Αυτή η γονιδιακή ανάλυση όταν πρωτοδημιουργήθηκε χρησιμοποιούσε RNA από φρέσκο, παγωμένο ιστό. Εντούτοις, μετά το 2012, αξιολογείται επίσης, σε ιστό μονιμοποιημένο σε φορμόλη και εγκλεισμένο σε παραφίνη²⁸. Η ανάλυση βασιζόταν σε εμπειρική ανάλυση μικροσυστοιχιών σε δείγματα 78 ασθενών που δεν είχαν λάβει επικουρική συστηματική θεραπεία για το καρκίνο του μαστού. Οι ασθενείς ήταν κάτω των 55 ετών, οι όγκοι τους ήταν έως 5εκ και είχαν αρνητικούς λεμφαδένες. Εάν αυτοί οι ασθενείς εμφάνιζαν μακρινή μετάσταση κατά τα 5 πρώτα χρόνια μετά την αρχική διάγνωση, τότε αυτοί ταξινομούσαν ως έχουσες πτωχή πρόγνωση ή στην περίπτωση που δεν εμφάνιζαν μακρινές μεταστάσεις σε αυτό το χρονικό διάστημα, τότε ταξινομούσαν ως έχουσες καλή πρόγνωση.

Αναγνωρίστηκε μια λίστα 70 γονιδίων που μπορούσαν επακριβώς να προβλέψουν την πτωχή έναντι της καλής πρόγνωσης για αυτούς τους ασθενείς μέσω μιας ανάλυσης 25.000 γονιδίων που συμπεριλαμβάνονταν στις μικροσυστοιχίες. Ακόλουθες μελέτες σε ομάδες ατόμων με καρκίνο του μαστού, που συμπεριελήφθησαν αναδρομικά, επέδειξαν τη δυνατότητα του MammaPrint να προσδιορίζει την πρόγνωση σε ασθενείς με αρνητικούς και θετικούς λεμφαδένες²⁹ και σε ασθενείς με θετικό HER2³⁰. Οι προγνωστικές υποομάδες, που αναγνωρίστηκαν μέσω του MammaPrint, συσχετίζουν την ευαισθησία στη χημειοθεραπεία γενικά: ασθενείς με υπογραφές υψηλού ρίσκου αποκομίζουν το υψηλότερο απόλυτο όφελος από την επικουρική χημειοθεραπεία³¹. Πάντως, δεν έχει τη δυνατότητα να διαφοροποιήσει την ευαισθησία στους διαφορετικούς τύπους χημειοθεραπευτικών σχημάτων.

Ένα από τα κύρια μειονεκτήματα του MammaPrint είναι η χαμηλή δυνατότητα διαφοροποίησης σε ασθενείς με αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων (μόνο έως το 5% των ασθενών με αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων ταξινομούνται ως έχουσες καλή πρόγνωση)³². Η πραγματική κλινική χρησιμότητα του MammaPrint διερευνάται σε

μια τυχαίοποιημένη προοπτική μελέτη φάσεως III EORTC 10041/BIG3-04 MINDACT³³.

Recurrence Score ή Oncotype Dx

Παράλληλα με την ανάπτυξη των προγνωστικών υπογραφών βάσει μικροσυστοιχιών, οι Paik et al³⁴ δημιούργησαν το Oncotype Dx, μια ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης έπειτα από αντίστροφη μεταγραφή (RT-PCR) που αξιολογεί την έκφραση 21 γονιδίων (16 γονίδια σχετιζόμενα με τον καρκίνο και 5 γονίδια αναφοράς). Μπορεί να πραγματοποιηθεί με RNA προερχόμενο από ιστό μονιμοποιημένο σε φορμόλη και εγκλεισμένο σε παραφίνη. Το Oncotype Dx υπολογίζει το score υποτροπής (RS) για να προβλέψει το ρίσκο μακρινής υποτροπής εντός των 10 ετών σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων και αρνητικούς λεμφαδένες.

Αναπτύχθηκε βάσει αποτελεσμάτων από την ανάλυση δειγμάτων της μελέτης National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-20. Αργότερα επικυρώθηκε με υλικό από τη μελέτη B-14. Το score υποτροπής είναι μια συνεχόμενη μεταβλητή, που κυμαίνεται από το 0-100, και είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για ασθενείς με καρκίνο του μαστού με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων και αρνητικούς λεμφαδένες που έλαβαν επικουρικά ταμοξιφαίνη.

Οι ασθενείς ταξινομούνται σε τρεις κατηγορίες: χαμηλού ρίσκου (RS<18), μεσαίου ρίσκου (RS 18-31) και υψηλού ρίσκου (RS>31), τα οποία συσχετίζονται με 10ετή ποσοστά υποτροπής της τάξεως του 7%, 14% και 30%, αντίστοιχα. Η βέλτιστη διαχείριση ασθενών με μεσαίο ρίσκο δεν έχει ακόμα εξακριβωθεί και βρίσκεται υπό διερεύνηση στη μελέτη Tailor X, στην οποία ασθενείς με καρκίνο του μαστού με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων και αρνητικούς λεμφαδένες αξιολογούνται μετεγχειρητικά για το ρίσκο μακρινής υποτροπής και ταξινομούνται ως χαμηλού ρίσκου (RS<31), μεσαίου ρίσκου (RS 11-25), και υψηλού ρίσκου (RS>25). Ασθενείς με μεσαίο ρίσκο τυχαιοποιήθηκαν σε ενδοκρινική θεραπεία ή σε ενδοκρινική θεραπεία και χημειοθεραπεία. Το 2015, παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα των ασθενών με χαμηλό ρίσκο, τα οποία ήταν άριστα στην 5ετία με ενδοκρινική θεραπεία μόνο, ανεξάρτητου ηλικίας, μεγέθους όγκου και

grade. Οι υπεύθυνοι συμπέραναν ότι αυτοί οι ασθενείς μπορούν να αντιμετωπιστούν με ασφάλεια χωρίς τη χρήση χημειοθεραπείας³⁵. Τα αποτελέσματα των ασθενών με μεσαίο ρίσκο αναμένονται.

Περαιτέρω ανάλυση έδειξε ότι το RS γενικά συσχετίζεται με το όφελος από τη χημειοθεραπεία σε ασθενείς με αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων³⁶. Πάντως, δεν έχει προβλεπτική αξία στο να διαφοροποιείται μεταξύ των διαφορετικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων/σχημάτων. Επίσης, δεν είναι χρήσιμο στον διαχωρισμό των υποομάδων με θετικό HER2 διότι το HER2 είναι ένα από τα 21 γονίδια του τεστ. Τα τελευταία χρόνια, το Oncotype Dx επικυρώθηκε σε ασθενείς με <3 θετικούς λεμφαδένες³⁷ και σε ασθενείς που θα αντιμετωπιζόνταν με αναστολείς αρωματάσης³⁸.

Παρότι η προγνωστική επίδραση του Oncotype Dx έχει επικυρωθεί εκτενώς, κάποια στοιχεία υποδεικνύουν ότι το RS σχετίζεται με κάποιες κλινικο-παθολογοανατομικές παραμέτρους, και κάποιες από αυτές, π.χ. μέγεθος όγκου, κατάσταση λεμφαδένων και grade, παραμένουν ανεξάρτητες από το RS^{39,40}. Ως εκ τούτου, ένα μοντέλο που θα συνδυάζει το RS με κλασσικούς παθολογοανατομικούς παράγοντες μπορεί να είναι πιο προγνωστικό από το RS μόνο του⁴¹.

76-gene Signature

Το 76-gene signature, γνωστό και ως υπογραφή Veridex, αναπτύχθηκε βάσει δεδομένων που προήλθαν από την ανάλυση, μέσω μικροσυστοιχιών, 115 δειγμάτων καρκίνου του μαστού, από τα οποία το 80% είχαν θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων. Αντίθετα με το MammaPrint, καρκίνοι με θετικούς και αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων αναλύθηκαν ξεχωριστά, γεγονός που οδήγησε στην αναγνώριση 60 γονιδίων που θα μπορούσαν να προβλέψουν την εμφάνιση μακρινής μετάστασης, κατά την 5ετία, σε ασθενείς με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων και 16 γονίδια που θα μπορούσαν να προβλέψουν την μακρινή μετάσταση σε ασθενείς με αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων⁴². Τα 76 γονίδια χρησιμοποιήθηκαν σε μια ανεξάρτητη ομάδα 171 ασθενών με αρνητικούς λεμφαδένες μόνο. Η υπογραφή αυτή ήταν ένας ισχυρός προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση

μεταστάσεων κατά τα 5 πρώτα έτη μετά τη διάγνωση. Τα βασικά μειονεκτήματα της είναι η χρονική εξάρτηση, η προϋπόθεση φρέσκων ή παγωμένων δειγμάτων, η προγνωστική δυνατότητα που υποστηρίζεται από μόνο δεδομένα επιπέδου III, και ότι η υπογραφή των 16 γονιδίων που δημιουργήθηκε για νόσο με αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων μπορεί να μην προβλέπει την έκβαση ασθενών με τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού²³.

Genomic Grade Index

Το 2006, ο Sotiriou et al δημιούργησε το Genomic Grade Index (GGI) το οποίο βασίστηκε στην έκφραση 97 γονιδίων τα οποία επιλέχθηκαν από την σύγκριση της γονιδιακής έκφρασης όγκων με grade 2 και grade 1 μέσω μικροσυστοιχιών DNA⁴³. Αυτή η υπογραφή μπορούσε να διαχωρίσει καρκίνους με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων με grade 2 σε grade 1-like με χαμηλή συχνότητα μακρινής υποτροπής και grade 3-like με επιθετική κλινική συμπεριφορά, παρόμοια με αυτή των όγκων με grade 3. Το Genomic Grade Index, παρόμοια με το MammaPrint, επίσης συσχετίζεται με το όφελος από τη χημειοθεραπεία γενικά: καρκίνοι με grade 3 GGI φαίνεται να αποκομίζουν υψηλότερο απόλυτο όφελος από την συμβατική χημειοθεραπεία σε σύγκριση με τους όγκους με grade 1 GGI⁴⁴. Οι κύριοι, πιο συχνοί περιορισμοί, της πρώτης γενιάς προγνωστικών υπογραφών ισχύουν ομοίως και για το GGI²².

PAM 50

Το PAM 50, γνωστό ως Prosigna, αναπτύχθηκε αρχικώς για το εγγενή subtyping του καρκίνου του μαστού⁴⁵, αλλά αργότερα άρχισε να χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη της υποτροπής⁴⁶. Αναπτύχθηκε για ασθενείς που λάμβαναν επικουρικά ταμοξιφαίνη. Το σκορ του, PAM 50 ROR (risk of recurrence), υπολογίζεται μέσω χρήσης έκφρασης 50 επιλεγμένων γονιδίων από τέσσερις εγγενείς υποτύπους, ένα σκορ πολλαπλασιασμού (υποομάδα 18 γονιδίων) και του παθολογοανατομικού μεγέθους του όγκου⁴⁷. Ταξινομεί τους ασθενείς σε χαμηλού, μεσαίου και υψηλού ρίσκου υποτροπής, και δίδει το σκορ ως μια συνεχόμενη μεταβλητή. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε δείγμα ιστού μονιμοποιημένο σε φορμόλη και εγκλεισμένο

σε παραφίνη και εγκρίθηκε από τον FDA το 2013.

Το PAM 50 ROR score έχει τη δυνατότητα να διαχωρίζει αποτελεσματικά τους ασθενείς στις τρεις ομάδες ρίσκου σύμφωνα με το ρίσκο υποτροπής μεταξύ των 5 και 15 ετών μετά την αρχική διάγνωση, χρησιμοποιώντας τα δείγματα από τη μελέτη Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8 (ABCSG-8). Γι' αυτό είναι και μια πιο χρήσιμη υπογραφή στην πρόβλεψη μετάχρονης μακρινής υποτροπής σε σύγκριση με το Oncotype DX ή το MammaPrint.

Breast Cancer Index

Το Breast Cancer Index είναι άλλη μία γονιδιακή υπογραφή 2^{ης} γενιάς που αποτελεί προγνωστικό δείκτη για ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων που έχουν ή δεν έχουν λάβει ταμοξιφαίνη. Είναι μια ποσοτική μέθοδος αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης έπειτα από αντίστροφη μεταγραφή (RT-PCR), η οποία υπολογίζει την έκφραση δύο γονιδίων, του HOXB13 και του IL17BR(H/I) και ταξινομεί τους ασθενείς σε τρεις κατηγορίες ρίσκου υποτροπής (χαμηλό, μεσαίο και υψηλό)⁴⁸.

Σύμφωνα με τη μελέτη της Στοκχόλμης, το Breast Cancer Index είναι χρήσιμο στην αξιολόγηση της πρώιμης και μετάχρονης μακρινής υποτροπής. Η μελέτη συμπεριελάμβανε 137 ασθενείς με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων και αρνητικούς λεμφαδένες, οι οποίοι έλαβαν μόνο ταμοξιφαίνη επικουρικά, και έδειξε ότι τα ποσοστά υποτροπής στην ομάδα χαμηλού ρίσκου, βάσει του Breast Cancer Index ήταν πολύ χαμηλά όχι μόνο στα 5 πρώτα χρόνια μετεγχειρητικά αλλά και κατά το 5^ο έως 10^ο έτος.

EndoPredict

Η πιο πρόσφατη γονιδιακή υπογραφή 2^{ης} γενιάς είναι η EndoPredict, η οποία, όπως η πλειοψηφία των υπογραφών 1^{ης} και 2^{ης} γενιάς, χρησιμοποιείται στον καρκίνο του μαστού με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων και αρνητικό HER2. Αναπτύχθηκε βάσει αναλύσεων από 964 δείγματα καρκίνου του μαστού, από τα οποία επιλέχθηκαν οκτώ γονίδια και τέσσερα γονίδια ελέγχου. Η έκφραση αυτών των 12 γονιδίων αναλύεται με ποσοτική μέθοδο αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης έπειτα από

αντίστροφη μεταγραφή (RT-PCR), για την ταξινόμηση των ασθενών σε δύο ομάδες ρίσκου υποτροπής⁴⁹.

Η μέθοδος επικυρώθηκε στις μελέτες ABCSG-6 και ABCSG-8, στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς με καρκίνο του μαστού με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων, αρνητικό HER2, θετικούς ή αρνητικούς λεμφαδένες, οι οποίοι, ασθενείς, είχαν λάβει επικουρικά μόνο ταμοξιφαίνη⁵⁰. Επιπλέον, το EndoPredictClin, το οποίο συνδυάζει το σκορ του EndoPredict με το μέγεθος του όγκου και την κατάσταση των λεμφαδένων σε ένα γραμμικό μοντέλο, αναγνώρισε μια υποομάδα ασθενών με μια άριστη, μακράς διάρκειας πρόγνωση μετά από την στάνταρντ 5ετή ενδοκρινική θεραπεία⁵¹, καθιστώντας το έτσι χρήσιμο στην αξιολόγηση του ρίσκου μετάχρονης υποτροπής.

Συνταύτιση μεταξύ προβλεπτικών παραγόντων βασισμένων σε γονιδιακή έκφραση στον καρκίνο του μαστού

Οι Fan et al, ανέλυσαν 295 δείγματα όγκου και εφάρμοσαν πέντε μοντέλα που βασίζονται σε έκφραση γονιδίων: εγγενές subtyping, MammaPrint, wound response, OncotypeDx και two-gene ratio (BCI), σε ασθενείς που είχαν λάβει ταμοξιφαίνη⁵². Τέσσερα από αυτά τα μοντέλα είχαν παρόμοιες προβλέψεις για δεδομένες ομάδες ρίσκου, π.χ. όγκοι που ταξινομούνται ως HER2-enriched, basal-like και luminal B-like μέσω ανάλυσης του εγγενούς υποτύπου, ταξινομήθηκαν σχεδόν όλοι με πτωχά αποτελέσματα με τα μοντέλα MammaPrint, OncotypeDx και wound response. Από τα πέντε αυτά μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν στη δεδομένη μελέτη, μόνο το two-gene ratio (H/I) απέτυχε να αναγνωρίσει ουσιαστικές διαφορές στα αποτελέσματα. Υπάρχουν άλλες δύο μελέτες που αξιολόγησαν την προβλεπτική αξία του BCI σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων και αρνητικούς λεμφαδένες. Η μία μελέτη των Reid et al έδειξε ότι το μοντέλο two-gene ratio απέτυχε να ανιχνεύσει διαφορές στην έκβαση⁵³ και η άλλη μελέτη που διεξήχθη από τους Goetz et al, έδειξε ότι το H/I ratio ήταν ένας σημαντικός παράγοντας πρόβλεψης της επιβίωσης ελεύθερης υποτροπής και ελεύθερης νόσου⁵⁴. Η πιθανή εξήγηση για αυτά τα αντικρουόμενα αποτελέσματα είναι ότι ένα μοντέλο που βασίζεται στην ανάλυση μόνο δύο

γονιδίων είναι πιο πιθανό να είναι ευαίσθητο σε τεχνικές διαφορές στις πλατφόρμες ανάλυσης σε σύγκριση με ένα μοντέλο που βασίζεται σε πολλά γονίδια.

Ευρήματα από πολλαπλές αναλύσεις, οι οποίες αφορούσαν γονιδιακές υπογραφές 1^{ης} και 2^{ης} γενιάς σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου, υποδεικνύουν ότι παρά την πολύ μικρή γονιδιακή αλληλοεπικάλυψη και χρήση διαφορετικών αλγορίθμων, η πρόβλεψη της έκβασης στην πλειοψηφία των ασθενών είναι παρόμοια. Για αυτό κάποιος θα μπορούσε να συμπεράνει ότι παρότι χρησιμοποιούνται διαφορετικές ομάδες γονιδίων, οι υπογραφές αναγνωρίζουν μια κοινή ομάδα βιολογικών χαρακτηριστικών που επιτρέπει έναν καλό διαχωρισμό μεταξύ των διαφορετικών υποομάδων ασθενών με καρκίνο του μαστού, οι οποίες έχουν διάφορη πρόγνωση.

Υπογραφές γονιδιακής έκφρασης και ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία

Η προγνωστική αξία των γενωμικών υπογραφών έχει κυρίως αξιολογηθεί σε νεοεπικουρικό επίπεδο. Αρκετές μικρές μελέτες υποδεικνύουν ότι οι αναλύσεις της γονιδιακής έκφρασης των καρκίνων που είναι υψηλά ευαίσθητοι στη χημειοθεραπεία διαφέρουν από εκείνες των λιγότερο ανταποκρινόμενων όγκων, π.χ. ο Ayers et al διεξήγαγε μια προοπτική μελέτη στην οποία ελήφθησαν δείγματα βιοψιών μέσω βελόνης από 133 ασθενείς με καρκίνο του μαστού σταδίου I, II και III πριν την συστηματική θεραπεία⁵⁵. Οι ασθενείς στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε προεγχειρητική χημειοθεραπεία με εβδομαδιαία πακλιταξέλη και έναν συνδυασμό φλουορουρακίλης, δοξουβικίνης και κυκλοφωσφαμίδης. Ένα μοντέλο πρόβλεψης 30 γονιδίων αναπτύχθηκε από τα δεδομένα των πρώτων 82 ασθενών, το οποίο έδειχνε να έχει μεγαλύτερη ευαισθησία στην πρόβλεψη της παθολογοανατομικής ολικής ανταπόκρισης σε σύγκριση με ένα κλινικό μοντέλο πρόβλεψης που περιελάμβανε την ηλικία, το grade και την κατάσταση των υποδοχέων οιστρογόνων (92% vs 61%). Αυτά τα αποτελέσματα χρειάζονται περαιτέρω επικύρωση και επιβεβαίωση σε ανεξάρτητες και μεγαλύτερες μελέτες.

Προς το παρόν κανένα πολυγονιδιακό μοντέλο πρόβλεψης δεν είναι έτοιμο να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πρακτική με στόχο την πρόβλεψη

της ανταπόκρισης σε δεδομένους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες ή σχήματα.

Συμπεράσματα

Αναμφισβήτητα, η εποχή της μοριακής ογκολογίας έχει φέρει μια βαθύτερη κατανόηση της πολύπλοκης βιολογίας του καρκίνου του μαστού και των κλινικών και θεραπευτικών του εμπλοκών. Πλέον υπάρχει μια νέα μοριακή ταξινόμηση του καρκίνου του μαστού. Σε όποια όμως περίπτωση είναι αναγκαία η χρήση των νέων μοριακών εργαλείων σε συνδυασμό με τις κλασσικές κλινικο-παθολογοανατομικές παραμέτρους επειδή αυτές διατηρούν την ανεξάρτητη προγνωστική τους αξία στον πρώιμο καρκίνο του μαστού σε πολυπαραγοντικά μοντέλα.

Όλα αυτά τα διαθέσιμα μοντέλα έχουν πλεονεκτήματα και περιορισμούς, τα οποία θα πρέπει να συζητούνται με τους ασθενείς. Οι προγνωστικές γονιδιακές υπογραφές 1^{ης} γενιάς συνεχώς υποδεικνύουν ότι οι μισοί από τους ασθενείς με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων και αρνητικό HER2 βρίσκονται σε χαμηλό ρίσκο πρώιμης μακρινής υποτροπής και είναι πιθανό να ωφεληθούν ελάχιστα, ή και καθόλου, από την επικουρική χημειοθεραπεία, αλλά δεν παρέχουν πληροφορίες για μετάχρονες υποτροπές. Τα νέα, 2^{ης} γενιάς, πολυγονιδιακά προγνωστικά μοντέλα, έχουν κάποια επιπλέον πλεονεκτήματα, π.χ. καλύτερη πρόβλεψη μετάχρονων μακρινών υποτροπών, μια συνήθης κατάσταση στον καρκίνο του μαστού με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων και αρνητικό HER2. Τα συνδυαστικά μοντέλα όπως το EndoPredictClin και το Prosigna, μπορεί να είναι ακόμα πιο ακριβή στον προσδιορισμό της βραχυ – και μακροπρόθεσμης πρόβλεψης για αυτή την υποομάδα του καρκίνου του μαστού. Για αυτό, η βιολογία και η επιβάρυνση του όγκου θα πρέπει να αλληλοσυμπληρώνονται και όχι να αποκλείονται μεταξύ τους, έτσι ώστε να είναι εφικτές πιο εξατομικευμένες θεραπευτικές, επικουρικές, προσεγγίσεις (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Οι πιο συνήθεις, εμπορικά, διαθέσιμες προγνωστικές γονιδιακές υπογραφές στον καρκίνο του μαστού

	MammaPrint	OncotypeDx	Breast Cancer Index	Mapquant DX	PAM 50 ROR	EndoPredict
Πάροχος	Agendia	Genomic Health	Biotheranostics	Ipsogen	NanoString	Sividon
Τύπος ανάλυσης	70-gene	21-gene, σκορ υποτροπής	2-gene ratio (H/I) & molecular grade index	Γενωμικό grade	50-gene	12-gene
Δείγμα	Φρέσκος ή παγωμένος ιστός ή ΜΦΕΠ	ΜΦΕΠ	ΜΦΕΠ	Φρέσκος ή παγωμένος ιστός ή ΜΦΕΠ	ΜΦΕΠ	ΜΦΕΠ
Τεχνική	μικροσυστοιχίες DNA ή qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR	μικροσυστοιχίες DNA ή qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR
Κλινική εφαρμογή	Πρόγνωση σε NO, <5εκ, στάδιο I/II, ηλικία <61	Πρόβλεψη του ρίσκου υποτροπής σε ER+ & NO σε ασθενείς που έχουν λάβει TAM	Προγνωστικό σε ER+, πρόβλεψη ανταπόκρισης σε TAM	Μοριακό grading σε ER+, ιστολογικό grade II νόσου	Αρχικά για εγγενές subtyping, πρόβλεψη υποτροπής	Πρόβλεψη υποτροπής σε ER+, HER2-
Αποτελέσματα εμφάνιση	Διχοτόμηση, καλή ή πτωχή πρόγνωση	Συνεχόμενη μεταβλητή	Συνεχόμενη μεταβλητή	Διχοτόμηση, GGI I ή GGI III	Συνεχόμενη μεταβλητή	Διχοτόμηση, χαμηλό ή υψηλό ρίσκο
Level of evidence	II	I	III	III	I	I
Έγκριση από τον FDA	Ναι	Όχι	Όχι	Όχι	Ναι	Όχι

ER+: θετικοί υποδοχείς οιστρογόνων, ΜΦΕΠ: ιστός μονιμοποιημένος σε φορμόλη και εγκλεισμένος σε παραφίνη, GGI: Genomic Grade Index, qRT-PCR: ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης έπειτα από αντίστροφη μεταγραφή, TAM: ταμοξιφαίνη

Εν αναμονή των αποτελεσμάτων των μεγάλων προοπτικών, τυχαιοποιημένων μελετών MINDACT, TailorX, RxPONDER και OPTIMA, όλες οι κύριες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη χρήση των γενωμικών εργαλείων σε περιπτώσεις για τις οποίες είναι δύσκολο να υπολογιστεί το δυνητικό όφελος της επικουρικής χημειοθεραπείας βάσει των κλινικο-παθολογοανατομικών παραγόντων μόνον.

Μία από τις μεγάλες προκλήσεις ενός Ογκολόγου είναι ο προσδιορισμός της θεραπευτικής στρατηγικής ασθενών με ευνοϊκή βιολογία και υψηλή επιβάρυνση του όγκου. Αυτοί οι ασθενείς βρίσκονται σε σημαντικό

ρίσκο για μακρινή υποτροπή με ενδοκρινική θεραπεία μόνο^{37,56}. Πάντως, φαίνεται να μην ωφελούνται σημαντικά από την επικουρική χημειοθεραπεία και βρίσκονται σε ρίσκο για τις οξείες και μακροχρόνιες τοξικότητες της.

Συνοπτικά, η απόφαση χορήγησης επικουρικής θεραπείας στον καρκίνο του μαστού εμπλέκει την ενσωμάτωση των διαθέσιμων κλινικο-παθολογοανατομικών παραγόντων και νέων γενωμικών εργαλείων, όπου είναι κατάλληλο, καθώς και μια λεπτομερή, ολοκληρωμένη συζήτηση με τον κάθε ασθενή αναφορικά με το ρίσκο υποτροπής και παρενεργειών, συννοσηρότητες, φυσική κατάσταση, και τις προτιμήσεις της ασθενούς.

REFERENCES

1. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19:980-991.
2. Carlson RW, Anderson BO, Burstein HJ, et al. Invasive breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007;5:246-312.
3. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al; ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(Suppl 5):v8-v30.
4. Jackisch C, Harbeck N, Huober J, et al. 14th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2015: evidence, controversies, consensus - primary therapy of early breast cancer: opinions expressed by German experts. *Breast Care (Basel).* 2015;10:211-219.
5. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet.* 2005;365:1687-1717.
6. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 1998;352:930-942.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. 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.
8. Clarke M. Meta-analyses of adjuvant therapies for women with early breast cancer: the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group overview. *Ann Oncol.* 2006;17(Suppl 10):x59-x62.
9. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA.* 2006;295:1658-1667.
10. Kelly CM, Hortobagyi GN. Adjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer: what, when, and for whom? *Surg Oncol Clin N Am.* 2010;19:649-668.
11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer, V.1. 2010.
12. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Adjuvant therapy for breast cancer. NIH Consensus Statement. 2000;17:1-35.
13. Olivetto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:2716-2725.
14. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406:747-752.
15. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:10869-10874.
16. Hu Z, Fan C, Oh DS, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics.* 2006;7:96.
17. Pusztai L, Mazouni C, Anderson K, et al. Molecular classification of breast cancer: limitations and potential. *Oncologist.* 2006;11:868-877.
18. Curtis C, Shah PS, Chin SF, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature.* 2012;486:346-352.
19. Weigelt B, Baehner FL, Reis-Filho JS. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade. *J Pathol.* 2010;220:263-280.
20. Van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature.* 2002;415:530-536.
21. Kim C, Paik S. Gene-expression-based prognostic assays for breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010;7:340-347.
22. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;360:790-800.
23. Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S, et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping

- and prognosis signatures. *Breast Cancer Res.* 2008;10:R65.
24. Iwamoto T, Bianchini G, Booser D, et al. Gene pathways associated with prognosis and chemotherapy sensitivity in molecular subtypes of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:264-272.
 25. Desmedt C, Haibe-Kains B, Wirapati P, et al. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. *Clin Cancer Res.* 2008;14:5158-5165.
 26. Desmedt C, Piette F, Loi S, et al; TRANSBIG Consortium. Strong time dependence of the 76-gene prognostic signature for node-negative breast cancer patients in the TRANSBIG multicenter independent validation series. *Clin Cancer Res.* 2007;13:3207-3214.
 27. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67 and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the genomic health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:4273-4278.
 28. Sapino A, Roepman P, Linn SC, et al. MammaPrint molecular diagnostics on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *J Mol Diagn.* 2014;16:190-197.
 29. Mook S, Schmidt MK, Viale G, et al; TRANSBIG Consortium. The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;116:295-302.
 30. Knauer M, Cardoso F, Wesseling J, et al. Identification of a low-risk subgroup of HER-2-positive breast cancer by the 70-gene prognosis signature. *Br J Cancer.* 2010;103:1788-1793.
 31. Knauer M, Mook S, Rutgers EJ, et al. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;120:655-661.
 32. Buyse M, Loi S, van't Veer L, et al; TRANSBIG Consortium. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:1183-1192.
 33. Bogaerts J, Cardoso F, Buyse M, et al; TRANSBIG consortium. Gene signature evaluation as a prognostic tool: challenges in the design of the MINDACT trial. *Nat Clin Pract Oncol.* 2006;3:540-551.
 34. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:2817-2826.
 35. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:2005-2014.
 36. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:3726-3734.
 37. Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al; Breast Cancer Intergroup of North America. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:55-65.
 38. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol.* 2010;28:1829-1834.
 39. Habel LA, Shak S, Jacobs MK, et al. A population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients. *Breast Cancer Res.* 2006;8:R25.
 40. Tang G, Shak S, Paik S, et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127:133-142.
 41. Tang G, Cuzick J, Wale C, et al. Recurrence risk of node-negative and ER-positive early-stage breast cancer patients by combining recurrence score, pathologic and clinical

- information: a meta-analysis approach. *J Clin Oncol*. 2010;28 (suppl; abstr 509).
42. Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet*. 2005;365:671-679.
 43. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:262-272.
 44. Liedtke C, Hatzis C, Symmans WF, et al. Genomic grade index is associated with response to chemotherapy in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:3185-3191.
 45. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009;27:1160-1167.
 46. Gnant M, Filipits M, Greil R, et al; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol*. 2014;25:339-345.
 47. Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, et al; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2014;20:1298-1305.
 48. Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder BE, et al. Breast cancer index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence. *Clin Cancer Res*. 2013;19:4196-4205.
 49. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, et al; EP Investigators. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res*. 2011;17:6012-6020.
 50. Dubsy PC, Jakesz R, Mlineritsch B, et al. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy: a randomized controlled trial in postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30:722-728.
 51. Dubsy P, Brase JC, Jakesz R, et al; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG). The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. *Br J Cancer*. 2013;109:2959-2964.
 52. Fan C, Oh DS, Wessels L, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:560-569.
 53. Reid JF, Lusa L, De Cecco L, et al. Limits of predictive models using microarray data for breast cancer clinical treatment outcome. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:927-930.
 54. Goetz MP, Suman VJ, Ingle JN, et al. A two-gene expression ratio of homeobox 13 and interleukin-17B receptor for prediction of recurrence and survival in women receiving adjuvant tamoxifen. *Clin Cancer Res*. 2006;12:2080-2087.
 55. Ayers M, Symmans WF, Stec J, et al. Gene expression profiles predict complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:2284-2293.
 56. Saghatchian M, Mook S, Pruneri G, et al. Combining genomic profiling (70-gene MammaPrint) with nodal status allows to classify patients with primary breast cancer and positive lymph nodes (1-9) into very distinct prognostic subgroups that could help tailor treatment strategies. *Cancer Res*. 2009;69:a102.

ΤΡΙΠΛΑ ΑΡΝΗΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ: ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

¹Π. Γκινόπουλος, ²Θ. Κουρέλης

¹ΜΧΜΘ- Ογκολογικό, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»

²Μονάδα Παθολογικής Ογκολογίας, «Ολύμπιον Θεραπευτήριο» Γενική Κλινική Πατρών Α.Ε.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού (ΤΑΚΜ) καθορίζεται κλινικά από απουσία έκφρασης υποδοχέων οιστρογόνων/προγεστερόνης (ER/PR) και HER2, και χαρακτηρίζεται από επιθετική φυσική ιστορία και άσχημη έκβαση σε σύγκριση με άλλους υποτύπους του καρκίνου του μαστού. Η αλληλούχηση επόμενης γενιάς επέτρεψε την ανάλυση του ΤΑΚΜ σε μοριακούς υποτύπους π.χ. basal –like, καθώς και την ανάδειξη μοριακών χαρακτηριστικών του π.χ. υψηλά ποσοστά μεταλλάξεων στο γονίδιο TP53. Επίσης, αρκετοί υποτύποι του ΤΑΚΜ έχουν χαρακτηριστεί ως «ανοσοενεργοποιούμενοι», οι οποίοι επιδεικνύουν καλύτερη έκβαση.

Η αναγνώριση της γονιδιακής ευμεταβλητότητας του ΤΑΚΜ οδήγησε σε υποσχόμενες θεραπευτικές προσεγγίσεις (π.χ. ανοσοθεραπεία.) Πλατινούχοι παράγοντες ήδη χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του μεταστατικού ΤΑΚΜ, όμως η καλύτερη έκβαση παρατηρείται σε αυτούς με ανωμαλίες στο μονοπάτι του BRCA. Παρότι η προσθήκη πλατίνας στη νεοεπικουρική θεραπεία αυξάνει τα ποσοστά ολικής παθολογοανατομικής ανταπόκρισης, η επίδραση του στην επιβίωση δεν είναι ακόμα ξεκάθαρη. Η παρουσία των tumor infiltrating lymphocytes (TILs) φαίνεται να έχουν προγνωστική αξία. Οι αναστολείς των σημείων ελέγχου, π.χ. PD-1, PD-L1, βρίσκονται υπό διερεύνηση στο μεταστατικό ΤΑΚΜ και έχουν επιδείξει ανταποκρίσεις.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος του μαστού, υποτύποι, νεοεπικουρική θεραπεία, βιοδείκτες, ανοσοποιητικό σύστημα

TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER: NOVEL THERAPEUTICS

¹P. Ginopoulos, ²Th. Kourelis

¹Dept of Clinical Oncology, General Hospital of Patras «St Andreas»

²Medical Oncology Unit, «Olympion» General Clinic of Patras A.E.

ABSTRACT

Triple-negative breast cancer (TNBC) is clinically defined as lacking expression of estrogen/progesterone receptor (ER/PR) and HER2 and is characterized by an aggressive natural history and worse outcomes compared with other breast cancer subtypes. Next-generation sequencing has allowed the dissection of TNBC into molecular subtypes i.e. basal-like, and revealed molecular characteristics, i.e. high rates of TP53 mutations. Also, several subtypes have emerged as “immune-activated,” illustrating better disease outcome.

Identified genetic vulnerabilities of TNBC have led to promising therapeutic approaches (i.e. immunotherapy). Platinum agents are already used in the treatment of metastatic TNBC; however, best outcomes are observed among those with deficiencies in the BRCA. Although the incorporation of platinum in the neoadjuvant setting improves pathologic complete response rates, the impact on survival is not clear. The presence of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) has shown a predictive role. Checkpoint inhibitors, i.e. PD-1, PD-L1, are under investigation in metastatic TNBC and have shown responses.

Keywords: breast cancer, subtypes, neoadjuvant treatment, biomarkers, immune system

Ο τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού (TAKM) είναι μια μοναδική υποομάδα του καρκίνου του μαστού και αποτελεί το 15-20% περίπου όλων των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού¹. Κλινικά, καθορίζεται από απουσία έκφρασης υποδοχέων οιστρογόνων (ER)/ προγεστερόνης (PR) και HER2, και χαρακτηρίζεται από επιθετική φυσική ιστορία και έχει χειρότερη έκβαση σε σύγκριση με άλλους υποτύπους του καρκίνου του μαστού². Παρά τις αρχικές ανταποκρίσεις στη χημειοθεραπεία, στον TAKM παρατηρούνται πρώιμες υποτροπές καθώς και υψηλότερα ποσοστά μακρινών, συνήθως, υποτροπών, κυρίως σπλαχνικών³. Η χημειοθεραπεία με βάση τις ανθρακυκλίνες και την ταξάνη αποτελεί τη κύρια θεραπευτική προσέγγιση του TAKM, αλλά με την έλευση της αλληλούχισης επόμενης γενιάς, η μοριακή ανάλυση του TAKM αποκάλυψε νέους θεραπευτικούς στόχους οι οποίοι βρίσκονται υπό διερεύνηση⁴⁻⁶. Η παρούσα εργασία, αποτελεί μια ανασκόπηση της φυσικής ιστορίας του TAKM, των μοριακών χαρακτηριστικών του και των νέων κλινικών στρατηγικών.

Ορισμός του τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού

Ο όρος αυτός αφορά έναν παθολογοανατομικό προσδιορισμό βασισμένο στην πρωτεϊνική έκφραση των τριών, συνηθέστερων, βιοδεικτών στόχευσης στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού: ER, PR, HER2. Ο προσδιορισμός του TAKM διαφοροποιούνταν συνεχώς, κυρίως λόγω του ορισμού των θετικών επιπέδων των υποδοχέων οιστρογόνων και προγεστερόνης π.χ. 1%-10% vs $\geq 1\%$ μέσω ανοσοϊστοχημείας. Πιο πρόσφατα, τα θετικά επίπεδα των ER/PR οριοθετήθηκαν πιο αυστηρά από την American Society of Clinical Oncology στο $\geq 1\%$ ⁷.

Γενικότερα, συστήνεται χορήγηση ενδοκρινικής θεραπείας στις περιπτώσεις θετικών επιπέδων ER ή/και PR $\geq 1\%$ σε όλα τα στάδια του καρκίνου του μαστού. Η θετική έκφραση των υποδοχέων HER2 έχει επίσης καθοριστεί αυστηρά ως 3+ ή/και επαύξηση του HER2/neu ως ≥ 2 μέσω φθορίζοντος in situ υβριδισμού (fluorescence in situ hybridization, FISH)⁸. Επομένως, ο παθολογοανατομικός προσδιορισμός του TAKM είναι η απουσία έκφρασης (0) των υποδοχέων οιστρογόνων ή/και προγεστερόνης μέσω ανοσοϊστοχημείας 0 και η αρνητική έκφραση των υποδοχέων του HER2 καθοριζόμενη είτε

ανοσοϊστοχημικά ως 0-1+ ή ως έλλειψη της γονιδιακής επαύξησης (FISH < 2.0). Αυτός ο προσδιορισμός αρχίζει να ενσωματώνεται στο σχεδιασμό των κλινικών μελετών για τον TAKM, το οποίο θα βοηθήσει στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων και σύγκριση τους μεταξύ των μελετών διότι η βιολογία των καρκίνων με θετικούς (1%-10%) ορμονικούς υποδοχείς είναι πιθανά διαφορετική από εκείνους χωρίς όποια έκφραση.

Φυσική ιστορία και κλινική συμπεριφορά

Πέρα από τον διαφορετικό παθολογοανατομικό προσδιορισμό, ο TAKM χαρακτηρίζεται από μια μοναδική κλινική ιστορία σε σύγκριση με τις άλλες υποομάδες του καρκίνου του μαστού. Οι Smid et al, ανέφεραν ότι σε 344 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού με αρνητικούς λεμφαδένες, η θέση των απομακρυσμένων μεταστάσεων διέφερε κατά υποτύπο καρκίνου του μαστού⁹. Στη μελέτη αυτή, σπλαχνικές μεταστάσεις, μεταξύ αυτών πνεύμονος ($p=0.01$) και εγκεφάλου ($p=0.0035$), παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με όγκους basal-like. Αντίθετα, στον υποτύπο luminal παρατηρήθηκαν πιο συχνά οστικές μεταστάσεις ($p=0.0031$) και στον υποτύπο HER2-enriched, ηπατικές μεταστάσεις ($p=0.17$). Οι Harrell et al, αξιολόγησαν την γονιδιακή έκφραση χρησιμοποιώντας δεδομένα από 1.000 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού και επιβεβαίωσαν ότι οι όγκοι HER2-enriched εξαπλώνονται πιο συχνά στο ήπαρ, ενώ οι basal-like και claudin-low καρκίνοι του μαστού, αμφοτέρωθεν συνήθως τριπλά αρνητικοί, εξαπλώνονται σε εγκέφαλο και πνεύμονα¹⁰. Σε ασθενείς με προχωρημένο TAKM, παρατηρούνται εγκεφαλικές μεταστάσεις στο 50% σχεδόν των ασθενών¹¹.

Η ανταπόκριση στην χημειοθεραπεία, επίσης διαφέρει κατά υποτύπο του καρκίνου του μαστού με την υποομάδα του TAKM υψηλού grade να έχει υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης στην προεγχειρητική χημειοθεραπεία [π.χ. υψηλότερα ποσοστά παθολογοανατομικής ολικής ανταπόκρισης (pCR)] αλλά με υψηλότερα συνολικά ποσοστά υποτροπών^{3,12}. Το φαινόμενο αυτό έχει ονομαστεί «παράδοξο του τριπλά αρνητικού»³. Το υψηλό ποσοστό απομακρυσμένης μετάστασης ασθενών με TAKM μετά από νεοεπικουρική χημειοθεραπεία πιθανά οφείλεται σε υπολειπόμενη νόσο. Πολλές μελέτες έχουν δείξει μεγαλύτερη επιβίωση για

ασθενείς με pCR σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν pCR σε νεοεπικουρικό επίπεδο. Προσπάθειες για επίτευξη pCR σε ασθενείς με υπολειπόμενη νόσο μετά από νεοεπικουρική χημειοθεραπεία μέσω νέων χημειοθεραπευτικών συνδυασμών (πλατίνα) και στοχευμένων θεραπειών (αναστολείς των αναστολέων του PARP) έχουν επιφέρει υψηλότερα ποσοστά pCR σε μελέτες¹³⁻¹⁵. Δεν είναι ξεκάθαρο όμως εάν τα αυξημένα ποσοστά pCR θα επιφέρουν τελικά βελτίωση της επιβίωσης ελεύθερης υποτροπής¹⁶.

Ο TAKM χαρακτηρίζεται από μοντέλα υποτροπής και φυσική ιστορία διαφορετικά από άλλους υποτύπους καρκίνου του μαστού. Οι Dent et al συνέκριναν τη φυσική ιστορία και την κλινική συμπεριφορά του TAKM με υποτύπους μη τριπλά αρνητικούς σε 1.601 ασθενείς με καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου, στο Τορόντο κατά τα έτη 1987 έως 1997². Σε μια μέση, 8ετή, παρακολούθηση των ασθενών, η μελέτη έδειξε ότι ασθενείς με TAKM είχαν περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν απομακρυσμένη υποτροπή (HR 2.6; $p < .0001$), η δε επιβίωση, συγκριτικά, ήταν κατώτερη (HR 3.2; $p < .001$) στην 5ετία από τη διάγνωση. Συγκριτικά με ασθενείς με μη TAKM, το ρίσκο υποτροπής είχε αποκορύφωμα στην 3ετία και μειωνόταν μετέπειτα. Αυτή η παρατήρηση είναι σε αντίθεση με το μη TAKM, όπου το ρίσκο υποτροπής είναι χαμηλότερο στα αρχικά 3 χρόνια παρακολούθησης αλλά παραμένει σταθερό στο χρόνο. Αυτές οι σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ της κλινικής συμπεριφοράς του TAKM έναντι του μη TAKM θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στο σχεδιασμό των κλινικών παρεμβάσεων ώστε να προλαμβάνεται η υποτροπή σε αυτή την υποομάδα επιθετικοί καρκίνου του μαστού.

Υποτύποι του τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού

Ο καρκίνος του μαστού είναι μια ετερογενής νόσος που χαρακτηρίζεται από διαφορετικούς εγγενείς υποτύπους και συγκεκριμένα τους luminal A και B, normal-like, HER2-enriched και basal-like, από τους οποίους ο καθένας έχει μια μοναδική κλινική συμπεριφορά^{1,18,18}. Την τελευταία δεκαετία, ο TAKM έχει αναγνωριστεί ως μια επίσης ετερογενής νόσος. Σε αρκετές μελέτες έχει γίνει προσπάθεια ανάλυσης της βιολογίας του TAKM μέσω ανοσοϊστοχημίας, γονιδιακής έκφρασης και αλληλούχησης. Πιθανά, η πιο γνωστή ταξινόμηση του TAKM

μέσω γονιδιακής έκφρασης, συγκριτικά με όλους τους καρκίνους του μαστού, είναι ο υποτύπος basal-like. Ο υποτύπος αυτός αντιπροσωπεύει το 15%-20% όλων των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού και κατά 80% περίπου βρίσκεται σε εναρμόνιση με την ανοσοϊστοχημική ταξινόμηση του TAKM¹⁹. Ένας πιο σπάνιος υποτύπος του καρκίνου του μαστού, που ονομάζεται claudin-low, είναι συνήθως τριπλά αρνητικός²⁰. Αυτός ο υποτύπος χαρακτηρίζεται από χαμηλή παρουσία έως απουσία έκφρασης των δεικτών διαφοροποίησης του αυλού, υψηλό εμπλουτισμό για δείκτες επιθηλιακής-προς-μεσεγχυματική μετάβασης (epithelial-to-mesenchymal transition-EMT), γονίδια ανοσοποιητικής ανταπόκρισης και χαρακτηριστικά τύπου αρχέγονων καρκινικών κυττάρων. Αυτός ο υποτύπος, με υψηλή συχνότητα μεταπλαστικής και μυελικής διαφοροποίησης, δείχνει μια ανταπόκριση στη θεραπεία που είναι ενδιάμεση μεταξύ των υποτύπων basal – like και luminal.

Άλλες μελέτες, οι οποίες χρησιμοποίησαν, μια διαφορετική, ακόμα συμπληρωματική, προσέγγιση, όπου υποδιαιρέθηκαν μόνο οι TAKM μέσω γονιδιακής έκφρασης και αλληλούχησης, αναφέρουν διαφορετικούς βιολογικούς υποτύπους με μοναδικές θεραπευτικές εμπλοκές^{5,6}. Οι Lehmann et al, ανέλυσαν τη γονιδιακή έκφραση από 500 δείγματα TAKM και αναγνώρισαν έξι μοναδικούς υποτύπους: basal-like (δύο υποτύπους BL1 και BL2), ανοσοτροποποιητικός, μεσεγχυματικός, μεσεγχυματικός stem – like και luminal androgen receptor (LAR)⁵. Επίσης αναγνωρίστηκαν αντιπροσωπευτικά μοντέλα κυτταρικών σειρών από κάθε υποτύπο και στοχεύθηκαν θεραπευτικά. Τα αποτελέσματα υπέδειξαν ότι οι κυτταρικές σειρές των υποτύπων BL1 και BL2 με υψηλότερη έκφραση των γονιδίων απόκρισης του κυτταρικού κύκλου και βλάβης του DNA ήταν ευαίσθητες στη σισπλατίνη. Κυτταρικές σειρές του μεσεγχυματικού και μεσεγχυματικού stem-like υποτύπου, οι οποίοι ήταν εμπλουτισμένοι για μονοπάτια EMT και αυξητικού παράγοντα, έδειξαν ευαισθησία στη διπλή αναστολή του P13K/mTOR και του Src. Τέλος, οι κυτταρικές σειρές του υποτύπου LAR ήταν ευαίσθητες σε ανταγωνιστή του υποδοχέα ανδρογόνων, μια στρατηγική που έχει δείξει επιτυχία²¹.

Επίσης, οι Burnstein et al, πραγματοποίησε αλληλούχηση του DNA και RNA σε περίπου 200

TAKM με επιβεβαίωση από ανεξάρτητες βάσεις δεδομένων και αναγνώρισε τέσσερις υποτύπους: LAR, μεσεγχυματικός, basal-like ανοσοκατεσταλμένο (BLIAS) και basal-like ανοσοενεργοποιημένο (BLIA)⁶. Ο υποτύπος BLIS είχε την χειρότερη πρόγνωση και ο BLIA την καλύτερη, για επιβίωση ελεύθερης νόσου και επιβίωση κατά νόσο. Σε αυτή τη μελέτη, αναγνωρίστηκαν στόχοι κατά υποτύπο (π.χ. ο υποδοχέας ανδρογόνων στο LAR) που αξίζουν να διερευνηθούν περαιτέρω.

Μοριακή ανάλυση του τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού

Όπως και με άλλους υποτύπους του καρκίνου του μαστού, το πρόγραμμα The Cancer Genome Atlas (TCGA)⁴ εστίασε και στην βιολογία του TAKM, ιδιαίτερα του basal-like. Σε αυτή την ευρεία ανάλυση, αξιολογήθηκε συστοιχία αριθμού αντιγράφων γενωμικού DNA, μεθυλίωση του DNA, αλληλούχιση εξώματος, συστοιχίες messenger RNA, αλληλούχιση microRNA και πρωτεϊνικές συστοιχίες αντίστροφης φάσης. Για τα 81, basal-like, δείγματα καρκίνου του μαστού, από τα οποία τα 65 ήταν τριπλά αρνητικά και basal-like, αναφέρθηκαν αρκετά σημαντικά ευρήματα: 1) υψηλή συχνότητα μεταλλάξεων του TP53 (80%), 2) απώλεια του RB1 στο BRCA1, 3) υψηλή ενεργοποίηση του μονοπατιού P13K (είτε μέσω μετάλλαξης του γονιδίου PIK3C στο 9% περίπου ή απώλεια των αρνητικών ρυθμιστών του INPP4B ή/και του PTEN, 4) μια ενισχυμένη υπογραφή πολλαπλασιασμού με υπερενεργοποιημένο FOXM1 ως μεταγραφικό οδηγό της υπογραφής, και 5) γονιδιακή ομοιότητα μεταξύ του basal-like καρκίνου του μαστού και του ορώδους καρκίνου των ωθηκών. Αυτές οι ομοιότητες περιελάμβαναν υψηλή συχνότητα μεταλλάξεων στα γονίδια ATM και TP53, υψηλή έκφραση των γονιδίων AKT3 και MYC, απενεργοποίηση των γονιδίων BRCA1 και 2, απώλεια του RB1, και επαύξηση της κυκλίνης E1. Από την προοπτική της θεραπευτικής στόχευσης, το 20% περίπου των basal-like καρκίνων είχαν μια γαμετική ή σωματική μετάλλαξη στο BRCA, η οποία μπορεί να προσδίδει μια ευαισθησία στην πλατίνα ή/και στους αναστολείς του PARP.

Τέλος, η ανάλυση του αριθμού των αντιγράφων έδειξε αρκετές επαυξήσεις ή διαγραφές που μπορεί να στοχευθούν στην κλινική πράξη. Οι επαυξήσεις περιελάμβαναν τα γονίδια PIK3CA (49%), KRAS (32%), BRAF (30) και EGFR (23%).

Παρατηρήθηκαν και άλλες, λιγότερο συχνές επαυξήσεις στα FGFR1, FGFR2, IGFR1, KIT, MET και PDGFRA. Διαγραφές παρατηρήθηκαν στα PTEN και INPP4B, οι οποίες επιφέρουν ενεργοποίηση του μονοπατιού P13K. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης συνοψίζονται στον Πίνακα 1 και παρέχουν στοιχεία για τη βιολογία του TAKM και τρόπους αποτελεσματικότερης στόχευσης.

Πίνακας 1. Μοριακά χαρακτηριστικά του basal-like καρκίνου του μαστού βάσει του Cancer Genome Atlas

Χαρακτηριστικά

- Υψηλή συνταύτιση με τον τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού (περίπου 80%)
- Υψηλά ποσοστά εξαλλαγών του μονοπατιού TP53 (μεταλλάξεις στο TP53 στο 84%, MDM2 14%)
- Υψηλά ποσοστά εξαλλαγών στο μονοπάτι P13K (μετάλλαξη του PIK3CA 7%, μετάλλαξη ή απώλεια του PTEN 35%; απώλεια του INPP4B 30%)
- Υψηλά ποσοστά εξαλλαγών στο μονοπάτι RB (απώλεια ή μετάλλαξη του RB1 20%, επαύξηση του κυκλίνης E1 9%, υψηλή έκφραση του CDKN2A, χαμηλή έκφραση του RB1)
- Υψηλή γενωμική αστάθεια
- Υπομεθυλίωση συγκριτικά με άλλους υποτύπους του καρκίνου του μαστού
- Ομοιότητες με ορώδες καρκίνωμα ωθηκών, συμπεριλαμβανομένου γαμετικών ή σωματικών μεταλλάξεων στο BRCA της τάξεως του 20%

Τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού: επίκειται αλλαγή;

Παράλληλα με τη συνεχώς αυξανόμενη γνώση για τη βιολογία του TAKM, ωριμάζουν και οι θεραπευτικές στρατηγικές αντιμετώπισης του στα διάφορα στάδια. Παρότι υπάρχουν πολλές μοριακές στοχευμένες στρατηγικές υπό διερεύνηση, στο παρόν άρθρο θα εστιάσουμε στη χρήση της πλατίνας και της ανοσοθεραπείας.

Βέλτιστη χρήση της πλατίνας στον τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού

Μια υποομάδα του TAKM θεωρείται παρόμοια, φαινοτυπικά και μοριακά, με τον οικογενή καρκίνο του μαστού σχετιζόμενο με BRCA1²².

Υπολογίζεται ότι άνω του 75% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού σε φορείς μετάλλαξης του BRCA1 είναι τριπλά αρνητικοί ή/και έχουν φαινότυπο basal-like²³. Αυτοί οι όγκοι χαρακτηρίζονται από την υψηλή ευαισθησία τους σε βλάβη λόγω διασταύρωσης του DNA²⁴⁻²⁶.

Ρήξεις διπλής αλυσίδος του DNA που προκαλούνται από άλατα πλατίνας θεωρούνται οι πιο χαρακτηριστικές μορφές βλάβης του DNA, και επιδιορθώνονται από ομόλογο ανασυνδυασμό, μια διαδικασία ελεύθερης λάθους, και από μη ομόλογη ένωση των άκρων, η οποία είναι επιρρεπής στα λάθη. Τα BRCA1/2 είναι ογκοκατασταλτικά γονίδια τα οποία συμμετέχουν απευθείας στην επιδιόρθωση των ρηγμάτων διπλής αλυσίδος μέσω ομόλογου ανασυνδυασμού²⁷.

Μια γαμετική μετάλλαξη σε ένα αντίγραφο όποιου από αυτά τα δύο γονίδια οδηγεί στο κληρονομικό σύνδρομο καρκίνου του μαστού - ωθηκών. Οι όγκοι που θα εμφανίσουν αυτά τα άτομα είναι ελαττωματικοί στην επιδιόρθωση του DNA μέσω ομόλογου ανασυνδυασμού²⁷. Πρόσφατες μελέτες έχουν διευρύνει το εύρος των γονιδίων που εμπλέκονται στους οικογενείς καρκίνους του μαστού, πολλά από τα οποία εμπλέκονται στο μονοπάτι ομόλογου ανασυνδυασμού^{23,28-30}. Επίσης, ελαττωματικός ομόλογος ανασυνδυασμός μπορεί επίσης να παρατηρηθεί σε σποραδικούς καρκίνους του μαστού όπως δείχνουν μελέτες συγκριτικού γενωμικού υβριδισμού³¹. Τέλος, ελαττωματικός ομόλογος ανασυνδυασμός μπορεί να υπάρχει μέσω επιγενετικών μηχανισμών όπως μεθυλίωση του BRCA1/2²².

Ένταξη της πλατίνας στην νεοεπικουρική θεραπεία του τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού

Τις τελευταίες δεκαετίες, υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον στη χρήση αλάτων πλατίνας στη θεραπεία του TAKM, βάσει του ότι η δυσλειτουργία του ομόλογου ανασυνδυασμού του DNA ευαισθητοποιεί τα καρκινικά κύτταρα σε αυτούς τους παράγοντες και προκαλεί κυτταρικό θάνατο. Μια μικρή Πολωνική μελέτη, ανέφερε το ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό pCR της τάξεως του 90% με τέσσερις κύκλους νεοεπικουρικής σισπλατίνης σε 10 ασθενείς με μετάλλαξη στο BRCA1, η πλειοψηφία των οποίων ήταν με φαινότυπο TAKM³².

Μεγαλύτερες μελέτες φάσεως II με ασθενείς κυρίως με σποραδικούς TAKM, έχουν αναφέρει

αντικρουόμενα αποτελέσματα. Οι Alba et al σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσεως II με στάνταρντ νεοεπικουρική επιρουβική συν κυκλοφωσφαμίδη ακολουθούμενη από δοσεταξέλη με ή χωρίς καρβοπλατίνη, για 6 κύκλους κάθε 21 ημέρες, αναφέρουν ότι δεν επετεύχθη ο πρωταρχικός σκοπός βελτίωσης των ποσοστών pCR³³. Τα ποσοστά pCR που καταγράφησαν ήταν της τάξεως των 30% και στα δύο σκέλη της θεραπείας.

Στη μελέτη GeparSixto του German Breast Cancer Group, στην οποία συμμετείχαν 315 ασθενείς με TAKM, χορηγήθηκε νεοεπικουρικά πακλιταξέλη, λιποσωματική δοξορουβική και μπεβασιζουμάμπη με ή χωρίς εβδομαδιαία καρβοπλατίνη. Το 53,2% των ασθενών που έλαβε και την εβδομαδιαία καρβοπλατίνη παρουσίασε pCR σε σύγκριση με το 36,9% των ασθενών που δεν έλαβε την εβδομαδιαία καρβοπλατίνη (p=.005)¹⁴.

Ομοίως, στη μελέτη CALGB40603, μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσεως II όπου αξιολογήθηκε η εβδομαδιαία πακλιταξέλη με ή χωρίς καρβοπλατίνη (6 κύκλοι) ή/και μπεβασιζουμάμπη ακολουθούμενη από dose dense δοξορουβική συν κυκλοφωσφαμίδη έδειξε μια αύξηση του ποσοστού του pCR από 46% σε 60% (odds ratio 1.76; p=.0018)¹⁵.

Ένα σημαντικό ερώτημα που προκύπτει από αυτά τα δεδομένα είναι εάν η βελτίωση στα ποσοστά του pCR συνεπάγεται και με βελτίωση της επιβίωσης. Πρώιμη ανάλυση των δεδομένων επιβίωσης της μελέτης GeparSixto, αναφέρει ότι η βελτίωση στα ποσοστά του pCR είχε ως αποτέλεσμα μια σημαντική αύξηση της 3ετους επιβίωσης ελεύθερης νόσου από 76,1% σε 85,8% (HR 0.56;95% CI, 0.33-0.96; p=.035)³⁴. Αντίστοιχη ανάλυση των δεδομένων της μελέτης CALGB 40603 αναφέρει μια βελτίωση, μη στατιστικά σημαντική, στην 3ετή επιβίωση ελεύθερης υποτροπής (event free) και στη συνολική επιβίωση. Να σημειωθεί ότι η μελέτη αυτή δεν μπορούσε να προσδιορίσει κάποιο όφελος επιβίωσης¹³.

Επίσης, στη μελέτη GeparSixto χρησιμοποιήθηκε ένα μη στάνταρντ, πιο εντατικό σχήμα, με συνχορήγηση ανθρακυκλίνης και ταξάνης και την προσθήκη μπεβασιζουμάμπης σε όλα τα σκέλη της μελέτης. Φαρμακολογική συνέργεια καθώς και, πιθανά, το εβδομαδιαίο σχήμα της καρβοπλατίνης, μπορεί να συνεισφέρουν στα καλύτερα αποτελέσματα της μελέτης.

Ένταξη της πλατίνας στη θεραπεία του μεταστατικού τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού.

Τα αποτελέσματα αναδρομικών μελετών σε μεταστατική νόσο, είναι αντικρουόμενα και επικεντρώνονται κυρίως στη σύγκριση του TAKM με άλλους υποτύπους³⁵⁻³⁸. Στη μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσεως III, την Triple Negative Breast Cancer Trial, 376 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν μονοθεραπεία καρβοπλατίνη ή δοσεταξέλη ως 1^{ης} γραμμής θεραπεία, με αλλαγή μεταξύ τους σε περίπτωση υποτροπής³⁹. Σε μη επιλεγμένο πληθυσμό με TAKM, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης και στα δύο σκέλη αρχικής θεραπείας (31,4% vs 35,6%; p=.44) ή σε ακόλουθη αλλαγή μεταξύ τους (22,8% vs 25,6%; p=.73)³⁹. Ομοίως, η επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου δεν είχε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο θεραπειών.

Υπέρ του ρόλου της χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα έχουν αναφερθεί δύο μελέτες από την Κίνα: 1) μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσεως II όπου συγκρίθηκε η δοσεταξέλη συν σισπλατίνη έναντι της δοσεταξέλης και καπεσιταμπίνης και 2) μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσεως III με γεμισαβίνη και σισπλατίνη έναντι γεμισαβίνης και πακλιταξέλης^{40,41}. Στη μελέτη φάσεως II, 53 ασθενείς με μεταστατικό TAKM τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν δοσεταξέλη με σισπλατίνη ή καπεσιταμπίνη ως 1^{ης} γραμμής θεραπεία. Αμφότερα τα ποσοστά της ολικής ανταπόκρισης (63% vs 15,4%; p=.001) και της επιβίωσης ελεύθερης προόδου νόσου (10,9 vs 4,8 μήνες; p<=.001) ήταν σημαντικά καλύτερα στην ομάδα με τη σισπλατίνη⁴⁰. Η CBCSG006 ήταν μια μελέτη φάσεως III στην οποία τυχαιοποιήθηκαν 240 ασθενείς για να λάβουν, μέγιστο, 8 κύκλους με γεμισαβίνη και σισπλατίνη ή πακλιταξέλη κάθε 21 ημέρες⁴¹. Η μελέτη χρησιμοποίησε έναν υβριδικό σχεδιασμό, ο οποίος επέτρεπε την δοκιμή μιας προκαθορισμένης υπόθεσης ανωτερότητας έτσι ώστε κανένα σχήμα δεν θα ήταν κατώτερο από το άλλο. Ο συνδυασμός γεμισαβίνης και σισπλατίνης δεν ήταν κατώτερος ή ανώτερος του συνδυασμού γεμισαβίνης και πακλιταξέλης [επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου, HR 0.692;95% CI, 0.523-0.915; p<.0001 (όχι κατώτερο) και p<.009 (ανώτερο)]⁴¹. Γι' αυτό και στις δύο μελέτες τα σχήματα με τη σισπλατίνη ξεπέρασαν το συγκρινόμενο.

Προκλήσεις στην ένταξη της πλατίνας στην στάνταρντ πρακτική: Τοξικότητες και στρατηγικές δοσολογίας

Σημαντικά κλινικά ερωτήματα παραμένουν αναφορικά με το βέλτιστο τρόπο επιλογής της δοσολογίας ή/και του σχήματος με τον πλατινούχο παράγοντα. Καμία μελέτη έως σήμερα δεν έχει επιδείξει μια βελτίωση στην μακροπρόθεσμη επιβίωση. Η προσθήκη της καρβοπλατίνης αυξάνει τις οξείες τοξικότητες με συνέπεια τα υψηλότερα ποσοστά διακοπής της θεραπείας, μείωση των δόσεων και παρενέργειες grade3 /4, τα οποία δυνητικά διακυβεύουν τα στάνταρντ αποτελέσματα σε έναν ήδη πληθυσμό ασθενών υψηλού ρίσκου. Μπορεί να είναι λογικό να λάβει κάποιος υπόψη τη χρήση της καρβοπλατίνης εκτός μελετών σε τοπικά προχωρημένο TAKM για άμεσο έλεγχο της τοποπεριοχικής νόσου και σε νέους, κατάλληλους, ασθενείς με υψηλό ρίσκο υποτροπής εν αναμονή των τελικών αποτελεσμάτων των μελετών φάσεως III σε εξέλιξη: PEARLY (NCT02441933), Gerpar-Octo (NCT21253144), NRG-BR003 (NCT2488967), TRPC (NCT02455141).

Ανακάλυψη βιοδεικτών στον τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού

Ο τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού είναι μια ετερογενής νόσος. Δεδομένου των υψηλότερων τοξικοτήτων στη πρώιμη νόσο και τα ανομοιογενή αποτελέσματα στη μεταστατική, το ιδεατό θα ήταν η βελτιστοποίηση της αναγνώρισης των ασθενών εκείνων που θα ωφεληθούν περισσότερο από αυτή τη θεραπευτική στρατηγική. Η TBCR009, μια μελέτη φάσεως II με σκοπό την εύρεση νέων βιοδεικτών, ανέφερε ένα βελτιωμένο ποσοστό ανταπόκρισης σε ασθενείς με γαμετικές μεταλλάξεις στο BRCA χωρίς όμως διατήρηση της ανταπόκρισης και βελτίωση της επιβίωσης ελεύθερης προόδου νόσου ή της συνολικής επιβίωσης⁴².

Τα δεδομένα της μελέτης TNT υποστήριξαν την χρήση της γονοτυπικής ανάλυσης και της ανάλυσης της γονιδιακής έκφρασης του BRCA για βελτιωμένη επιλογή της θεραπείας στο μεταστατικό TAKM³⁹. Ασθενείς με μεταλλάξεις στο BRCA1 ή 2, οι οποίοι έλαβαν καρβοπλατίνη, είχαν μεγαλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης (68% vs 33.3%;p=.03) και επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου (6.8 vs 3.1 μήνες;p=.03) σε σύγκριση με τη δοσεταξέλη ενώ οι ασθενείς με μη basal-like όγκους, είχαν καλύτερα

αποτελέσματα με τη δοσεταξέλη (73.7% vs 16.7% μήνες; $p \leq .01$)³⁹.

Τέλος, έχουν αναπτυχθεί διάφορες τεχνικές ανάλυσης του DNA, βασισμένες στην απώλεια της ετεροζυγωτίας (LOH) του ολικού γονιδιώματος του όγκου (loss of heterozygosity, LOH)⁴³, στην ανισορροπία αλληλόμορφων τελομερών (telomeric allelic imbalance, TAI)⁴⁴ και στις ευρείας κλίμακας μεταβάσεις της κατάστασης (large-scale state transitions, LST)⁴⁵. Αυτές οι τεχνικές αναλύουν μοντέλα γενωμικής αστάθειας που προκύπτουν από την σύγκριση όγκων με μεταλλάξεις ή χωρίς μεταλλάξεις στα BRCA1/2. Το μη σταθμικό άθροισμα των LOH, TAI και LST συνιστούν το σκορ ελαττωματικού ομόλογου ανασυνδυασμού (holomogous recombination deficiency score).

Αυτό έχει αξιολογηθεί στα πλαίσια της μεταφραστικής έρευνας των μελετών TBCR009 και TNT. Τα αποτελέσματα, και εδώ, είναι αντικρουόμενα. Στη μελέτη TBCR009, δείγματα όγκων από ασθενείς με πλατινο-ευαίσθητη νόσο είχαν υψηλότερες τιμές στις αναλύσεις των LST και LOH⁴². Αυτά τα αποτελέσματα δεν παρατηρήθηκαν τον ίδιο βαθμό στη μελέτη TNT, όπου το σκορ του ελαττωματικού ομόλογου ανασυνδυασμού δεν υπέδειξε ευαισθησία στην καρβοπλατίνη έναντι της δοσεταξέλης³⁹. Γι' αυτό απαιτείται ανάπτυξη μιας τεχνικής που να αναγνωρίζει τον ελαττωματικό ομόλογο ανασυνδυασμό σε όγκους χωρίς μεταλλάξεις των BRCA1/2. Μελέτη από το Memorial Sloan Kettering Cancer Center ανέφερε μια σύγκριση των μεθοδολογιών υπολογισμού του ελαττωματικού ομόλογου ανασυνδυασμού και συμπέρανε ότι η αλληλούχιση του γονιδίου επιδιόρθωσης μέσω ομόλογου ανασυνδυασμού του DNA επέδειξε καλή ευαισθησία και εξειδίκευση παρέχοντας έναν δυνητικό βιοδείκτη για κλινικές μελέτες με θεραπείες στόχευσης του ελαττωματικού ομόλογου ανασυνδυασμού⁴⁶.

Συνοπτικά, σε νεοεπικουρικό επίπεδο, η πλατίνα είναι μια λογική επιλογή για επιλεγμένους ασθενείς ιδιαίτερα αυτούς με θετικό BRCA. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν στην χρήση των αλάτων πλατίνας σε επικουρικό επίπεδο. Κλινικές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη. Σε μεταστατική νόσο, όπου ο θεραπευτικός σκοπός είναι παρηγορητικού τύπου, η πλατίνα είναι μία από τις στάνταρντ χημειοθεραπείες που χρησιμοποιούνται παρόλο που τα πιο πειστικά

στοιχεία αφορούν 1^{ης} γραμμής θεραπεία σε φορείς γαμετικών μεταλλάξεων στο BRCA.

Ανοσοθεραπεία στον τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού

Η μοντέρνα ανοσοθεραπεία, υπό τη μορφή των μονοκλωνικών αντισωμάτων που ενεργούν ως αναστολείς των σημείων ελέγχου, έχουν φέρει επανάσταση στην αντιμετώπιση του μεταστατικού μελανώματος σε σχετικά μικρό χρονικό διάστημα.

Τα αντισώματα έως τα κυτταροτοξικά CTL4, PD-1 και PD-L1, τα οποία αυξάνουν την ανοσοποιητική ανταπόκριση έναντι του όγκου μπλοκάροντας ρυθμιστικές πρωτεΐνες του ανοσοποιητικού, οι οποίες μειώνουν την έκφραση του, έχουν αυξήσει τα ποσοστά ανταπόκρισης και την ολική επιβίωση⁴⁷⁻⁴⁹.

Επιπλέον, άλλες κακοήθειες όπως ο καρκίνος του πνεύμονος, έχουν δείξει κλινικό όφελος από τους αναστολείς των σημείων ελέγχου⁵⁰. Ο ρόλος της ανοσοθεραπείας στον καρκίνο του μαστού δεν έχει καθοριστεί ακόμα όμως αυξανόμενα δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο TAKM, ως έχων δυνητικά μοναδικά χαρακτηριστικά, μπορεί να ανταποκρίνεται καλύτερα στην αναστολή των σημείων ελέγχου. Δεδομένης της έλλειψης επιλογών στοχευμένης θεραπείας του TAKM, η ανοσοθεραπεία αποτελεί μια ευκαιρία για την αντιμετώπιση αυτής της επιθετικής νόσου.

Ανοσολογική επιτήρηση αναφορικά με τον καρκίνο του μαστού

Στα πλαίσια της ανοσολογικής επιτήρησης, τα κύτταρα του ανοσοποιητικού, μεταξύ αυτών τα T-κύτταρα CD8+, αναγνωρίζουν τα αντιγόνα των καρκινικών κυττάρων και επιτίθενται στα καρκινικά κύτταρα. Το μονοπάτι του υποδοχέα PD-1 έχει έναν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των ανοσοανταποκρίσεων και παρέχει έναν μηχανισμό διαφυγής από την ανοσολογική επιτήρηση. Ο PD-1 είναι ένας υποδοχέας αναστολής των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού, ο οποίος εκφράζεται σε ενεργοποιημένα T-κύτταρα, B-κύτταρα, natural killers και άλλα λεμφοκύτταρα, τα οποία μπορούν να παραμείνουν ενεργά σε φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως ο καρκίνος^{51,52}. Ο PD-L1 είναι ένας συνδέτης (ligand) του PD-1, ο οποίος καταστέλλει την αντικαρκινική ανοσοανταπόκριση προσδένοντας στον PD-1. Η σύνδεση του PD-L1 με το PD-1 αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των T-

κυττάρων, την παραγωγή κυτοκινών και την κυτταρολυτική δράση, με αποτέλεσμα την λειτουργική απενεργοποίηση ή εξουθένωση των T-κυττάρων⁵³. Μέσω της υπερέκφρασης (upregulation) του PD-L1 και άλλων επίκτητων μηχανισμών ανοσολογικής αντίστασης, οι όγκοι μπορούν να χρησιμοποιούν αυτό το μονοπάτι για να διαφεύγουν από την ανοσολογική ανταπόκριση.

Η ισορροπία των κυττάρων στο μικροπεριβάλλον του όγκου, το οποίο περιλαμβάνει καρκινικά, στρωματικά (π.χ. ινοβλάστες) και ανοσοποιητικά (π.χ. λεμφοκύτταρα) κύτταρα, φαίνεται να επηρεάζουν την έκβαση του καρκίνου του μαστού⁵⁴. Έχει αναγνωριστεί μια συσχέτιση μεταξύ περισσότερων λεμφοκυττάρων που διηθούν τον όγκο (tumor infiltrative lymphocytes, TILs) και καλύτερης πρόγνωσης στον καρκίνο του μαστού. Νεότερες μελέτες έδειξαν αυτήν τη συσχέτιση στον TAKM, που φαίνεται να έχει σημαντική παρουσία TILs⁵⁵⁻⁵⁸. Γενικά, τα υψηλότερα επίπεδα των TILs σχετίζονται με κλινικο-παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά πτωχής πρόγνωσης, μεταξύ αυτών αρνητικό ER, υψηλότερο grade, υψηλότερο ποσοστό πολλαπλασιασμού και θετικούς λεμφαδένες^{55,59-62}. Πάντως, παρά τα δυσμενή κλινικά χαρακτηριστικά, τα υψηλότερα επίπεδα των TILs σχετίζονται με βελτιωμένη επιβίωση ελεύθερης νόσου και συνολική επιβίωση, ανεξάρτητα από την συστηματική θεραπεία^{59,63,64}. Αυτά το προφανές παράδοξο υπογραμμίζει το ρόλο που μπορεί έχει το ανοσοποιητικό σύστημα σε υποομάδα του TAKM και υποδεικνύει ότι τα TILs μπορεί να είναι ένα υποκατάστατο της επίκτητης ανοσοανταπόκρισης σε αυτούς τους καρκίνους.

Συσχέτιση των TILs και της ανταπόκρισης του τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού στη χημειοθεραπεία

Γενικά, τα TILs διαιρούνται σε ενδοογκικά, τα οποία έχουν άμεση επαφή με τα καρκινικά κύτταρα, και τα στρωματικά, τα οποία ανευρίσκονται μεταξύ των καρκινικών κυττάρων μέσα στο στρώμα του όγκου, χωρίς να έχουν άμεση επαφή με τα καρκινικά κύτταρα. Μια μελέτη σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, οι οποίοι λάμβαναν νεοεπικουρική χημειοθεραπεία με συνδυασμό ανθρακυκλίνης/ταξάνης, έδειξε μια ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ του ποσοστού των ενδοογκικών TILs και του pCR⁶⁴. Οι ασθενείς με σημαντική παρουσία

λεμφοκυττάρων (>60%), είχαν υψηλό ποσοστό pCR (41,7%) σε σύγκριση με το μόλις 2% των ασθενών χωρίς όποια παρουσία TILs.

Στη μελέτη GeparSixto, η οποία αξιολόγησε την προσθήκη της καρβοπλατίνης στη χημειοθεραπεία του TAKM ή σε νόσο με θετικό HER2, η παρουσία στρωματικών TILs ήταν προβλεπτική της ανταπόκρισης στην προσθήκη της καρβοπλατίνης, παρότι αυτή η συσχέτιση ήταν στατιστικά σημαντική μόνο στους ασθενείς με θετικό HER2⁶⁵. Αυτή η συσχέτιση μεταξύ της ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία και της παρουσίας των TILs, υποδεικνύει ότι τα TILs είναι προβλεπτικοί δείκτες της ανταπόκρισης στο TAKM, αλλά και ότι ο κυτταρικός θάνατος που προκαλείται από πλατινούχους παράγοντες μπορεί να παράγει νεοαντιγόνα που να διεγείρουν γειτονικά λεμφοκύτταρα.

Προγνωστική εμπλοκή των ανοσολογικών γονιδιακών υπογραφών στον τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού

Αρκετές μελέτες διερευνούν το μονοπάτι του PD-1 και την ανοσοθεραπεία στον TAKM. Δεδομένα από την TCGA⁴, έχουν επιβεβαιώσει υψηλότερη έκφραση του PD-L1 mRNA σε δείγματα από TAKM συγκριτικά με δείγμα από μη TAKM⁶⁶. Αυτή και άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι το PD-L1 δεν ανιχνεύεται σε φυσιολογικό ιστό μαστού αλλά εκφράζεται σε περίπου μισούς από όλους τους καρκίνους του μαστού, μεταξύ αυτών και το 20%-30% περίπου των περιπτώσεων TAKM⁶⁷⁻⁶⁸. Η έκφραση του PD-L1 αναφορικά με τα TILs⁶⁹, συσχετίζεται με υψηλότερο grade, μεγαλύτερο μέγεθος όγκου και υψηλότερη έκφραση του δείκτη πολλαπλασιασμού ki-67⁷⁰. Επίσης, μελέτες ανάλυσης γονιδιακής έκφρασης επιδεικνύουν μια συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης των ανοσοτροποποιητικών γονιδίων και καλύτερης έκβασης του TAKM⁷¹.

Οι Desmedt et al, ήταν από τους πρώτους που δημιούργησαν γονιδιακά μοντέλα και τα συσχέτισαν με την έκβαση διαφορετικών υποτύπων καρκίνου του μαστού. Από τα επτά μοντέλα γονιδιακής έκφρασης, που περιέγραψαν (διήθηση, ανοσοανταπόκριση, αγγειογένεση, απόπτωση, πολλαπλασιασμό και σηματοδότηση ER και HER2), μόνο η ανοσοανταπόκριση σχετίστηκε με τη πρόγνωση στην υποομάδα του ER-/HER2-. Έκτοτε, αρκετές μελέτες περιέγραψαν την προγνωστική αξία των ανοσολογικών γονιδιακών υπογραφών στον TAKM⁷²⁻⁷⁴.

Πιο πρόσφατα, σε ανάλυση της γονιδιακής έκφρασης 587 δειγμάτων TAKM, αναγνωρίστηκαν έξι ξεχωριστοί υποτύποι, μεταξύ αυτών και ένας ανοσοτροποποιητικός που χαρακτηρίζεται από υψηλή έκφραση γονιδίων σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό⁵. Αυτός ο υποτύπος αποτελείται από ανοσοενεργοποιημένες και σχετιζόμενες σηματοδοτούσες συνιστώσες προερχόμενες αμφότερα από τον όγκο και τα TILs (infiltrating lymphocytes) και συσχετίστηκε με βελτιωμένη επιβίωση ελεύθερης υποτροπής σε σύγκριση με άλλους υποτύπους⁵.

Η αλληλούχιση του RNA έδειξε ότι αυτός ο υποτύπος έχει σημαντικά αυξημένη έκφραση των PD-L1, PD-1 και CTLA-4. Αυτά και άλλα δεδομένα, παρέχουν στοιχεία ότι μπορεί να υπάρχει μια υποομάδα του TAKM στην οποία οι αναστολείς των σημείων ελέγχου μπορεί να έχουν ιδιαίτερη επίδραση.

Κλινική εμπειρία και έκβαση της νόσου με την ανοσοθεραπεία στον τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού

Η πρώτη δημοσιευμένη μελέτη με αναστολέα σημείων ελέγχου στον TAKM ήταν μια μελέτη φάσεως IB με το pembrolizumab, ένα αντίσωμα του PD-1 (KEYNOTE-012), ως μονοθεραπεία⁷⁵. Η μελέτη έδειξε ότι το pembrolizumab, σε δοσολογία των 10mg/kg κάθε δύο εβδομάδες, ήταν καλά ανεκτό αλλά και δραστικό σε βαριά προθεραπευμένους ασθενείς με μεταστατικό TAKM, με θετικό PD-L1.

Το 58% των ασθενών είχαν θετικό PD-L1 σε ποσοστό άνω του 1%. Πάνω από το 45% των ασθενών είχε λάβει πάνω από 3^{ης} γραμμής θεραπείες για μεταστατική νόσο και το 21,9% είχε λάβει πέντε ή περισσότερες. Από τους 27 συμμετέχοντες με μετρήσιμη νόσο (συνολικά συμμετείχαν 32 ασθενείς), ένας ασθενής (3,7%) είχε ολική ανταπόκριση, τέσσερις (14,8%) μερική ανταπόκριση, το 25,9% σταθερή νόσο και 44,4% είχε πρόοδο νόσου. Ο μέσος χρόνος έως ανταποκρίσεως ήταν 18 εβδομάδες ενώ η μέση διάρκεια της ανταπόκρισης δεν είχε επιτευχθεί.

Ο ανταγωνιστής του PD-L1, atezolizumab, επίσης αξιολογείται στον TAKM. Μια μελέτη υπό εξέλιξη, φάσεως I, με το atezolizumab σε βαριά προθεραπευμένους ασθενείς με TAKM, με PD-L1 θετικό ή αρνητικό⁷⁶. Τα αρχικά δεδομένα δείχνουν συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης 19% για αξιολογήσιμους

ασθενείς (ολική ανταπόκριση 9,5%, μερική ανταπόκριση 9,5%), με το 75% των ανταποκρίσεων να βρίσκεται σε εξέλιξη.

Μελλοντικές κατευθύνσεις της ανοσοθεραπείας στον τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού

Προ μια δεκαετία, πολύ λίγα ήταν γνωστά για τη δομή του TAKM, και οι μόνες υποσχόμενες θεραπείες αφορούσαν την χημειοθεραπεία. Πλέον, η καλύτερη κατανόηση της ετερογένειας του TAKM και των σχετιζόμενων ανοσολογικών στόχων, βρισκόμαστε σε μια νέα εποχή στην οποία διερευνούμε τους αναστολείς των σημείων ελέγχου, τα εμβόλια και τους ανταγωνιστές του ανοσοποιητικού.

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, φάσεως III, με το atezolizumab και το pembrolizumab βρίσκονται υπό εξέλιξη στο μεταστατικό TAKM. Στην πρώτη μελέτη, χορηγείται nab-paclitaxel με ή χωρίς atezolizumab και στην δεύτερη, το pembrolizumab έναντι ενός χημειοθεραπευτικού παράγοντα. Επίσης, προγραμματίζονται μελέτες με τους δύο αυτούς παράγοντες σε νεοεπικουρικό επίπεδο. Τέλος, δύο μελέτες που θα αξιολογήσουν την καρβοπλατίνη με το atezolizumab θα ξεκινήσουν την ένταξη ασθενών τους επόμενους μήνες.

Δείγματα ιστών από αυτές τις μελέτες θα ξεκαθαρίσουν περαιτέρω τη συσχέτιση των ανταποκρίσεων και της αντίστασης στην έκφραση των PD-1 PD-L1 και την παρουσία των TILs. Υπάρχουν αξιοσημείωτες μελέτες που δείχνουν ανταποκρίσεις σε βαριά προθεραπευμένους ασθενείς με TAKM όμως πιο εντυπωσιακή είναι η διάρκεια των ανταποκρίσεων που παρατηρούνται σε νόσο με συνήθη επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου της τάξεως των 2-3 μηνών μετά από 1^{ης} ή 2^{ης} γραμμής θεραπεία. Η ανοσοθεραπεία σύντομα αναδείχθηκε ένας δυνατός ανταγωνιστής στην θεραπεία του TAKM. Οι επόμενοι στόχοι αφορούν την αναγνώριση της βέλτιστης χρήσης της, είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή άλλους ανοσοτροποποιητές, και η αναγνώριση βιοδεικτών ανταπόκρισης

Συμπέρασμα

Ο τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού είναι μια υποομάδα του καρκίνου του μαστού με χαρακτηριστική κλινική συμπεριφορά και φυσική ιστορία.

Μέχρι πρόσφατα, η χημειοθεραπεία αποτελούσε τη βασική θεραπεία του ΤΑΚΜ. Η έλευση της αλληλούχισης επόμενης γενιάς επιτρέπει τη διερεύνηση χρήσης στοχευμένης θεραπείας σε μια υποομάδα του καρκίνου του μαστού που δεν παρουσιάζει τους κλασσικούς βιοδείκτες του καρκίνου του μαστού (ER, PR, HER2).

Παρά την πρόκληση αυτή, υπάρχει αυξημένη δραστηριότητα στη βασική, μεταφραστική και κλινική έρευνα που περιλαμβάνει πλατινούχους παράγοντες, ανοσοθεραπεία και άλλα με σκοπό τη βελτίωση της έκβασης της νόσου χιλιάδων ασθενών με τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού.

REFERENCES

1. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747-752.
2. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13:4429-4434.
3. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*. 2007;13:2329-2334.
4. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490:61-70.
5. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011;121:2750-2767.
6. Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21:1688-1698.
7. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:2784-2795.
8. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al; American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31:3997-4013.
9. Smid M, Wang Y, Zhang Y, et al. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res*. 2008;68:3108-3114.
10. Harrell JC, Prat A, Parker JS, et al. Genomic analysis identifies unique signatures predictive of brain, lung, and liver relapse. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;132:523-535.
11. Lin NU, Claus E, Sohl J, et al. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer*. 2008;113:2638-2645.
12. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:1275-1281.
13. Sikov WM, Berry DA, Peou CM, et al. Event-free and overall survival following neoadjuvant weekly paclitaxel and dose-dense AC +/- carboplatin and/or bevacizumab in triple-negative breast cancer: outcomes from CALGB 40603 (Alliance). 2015, San Antonio, TX: 2016 San Antonio Breast Cancer Symposium.
14. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:747-756.
15. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015;33:13-21.

16. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384:164-172.
17. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:10869-10874.
18. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:8418-8423.
19. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol*. 2006;19:264-271.
20. Prat A, Parker JS, Karginova O, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12:R68.
21. Gucalp A, Tolaney S, Isakoff SJ, et al; Translational Breast Cancer Research Consortium (TBCRC 011). Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19:5505-5512.
22. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:814-819.
23. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:1938-1948.
24. Bhattacharyya A, Ear US, Koller BH, et al. The breast cancer susceptibility gene BRCA1 is required for subnuclear assembly of Rad51 and survival following treatment with the DNA cross-linking agent cisplatin. *J Biol Chem*. 2000;275:23899-23903.
25. Moynahan ME, Cui TY, Jasin M. Homology-directed DNA repair, mitomycin-c resistance, and chromosome stability is restored with correction of a Brca1 mutation. *Cancer Res*. 2001;61:4842-4850.
26. Hastak K, Alli E, Ford JM. Synergistic chemosensitivity of triple-negative breast cancer cell lines to poly(ADP-ribose) polymerase inhibition, gemcitabine, and cisplatin. *Cancer Res*. 2010;70:7970-7980.
27. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer*. 2011;12:68-78.
28. Kurian AW, Hare EE, Mills MA, et al. Clinical evaluation of a multiple-gene sequencing panel for hereditary cancer risk assessment. *J Clin Oncol*. 2014;32:2001-2009.
29. Castéra L, Krieger S, Rousselin A, et al. Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate genes. *Eur J Hum Genet*. 2014;22:1305-1313.
30. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:304-311.
31. Stefansson OA, Jonasson JG, Johannsson OT, et al. Genomic profiling of breast tumours in relation to BRCA abnormalities and phenotypes. *Breast Cancer Res*. 2009;11:R47.
32. Byrski T, Huzarski T, Dent R, et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;115:359-363.
33. Alba E, Chacon JI, Lluch A, et al. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006-03, multicenter study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;136:487-493.
34. von Minckwitz G, Loibl S, Schneeweiss A, et al. Early survival analysis of the randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto). 2015, San Antonio, TX: 2015 San Antonio Breast Cancer Symposium.
35. Staudacher L, Cottu PH, Diéras V, et al. Platinum-based chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer: the Institut Curie experience. *Ann Oncol*. 2011;22:848-856.
36. Khalaf D, Hilton JF, Clemons M, et al. Investigating the discernible and distinct effects of platinum-based chemotherapy regimens for metastatic triple-negative breast cancer on time to progression. *Oncol Lett*. 2014;7:866-870.

37. Uhm JE, Park YH, Yi SY, et al. Treatment outcomes and clinicopathologic characteristics of triple-negative breast cancer patients who received platinum-containing chemotherapy. *Int J Cancer*. 2009;124:1457-1462.
38. Villarreal-Garza C, Khalaf D, Bouganim N, et al. Platinum-based chemotherapy in triple-negative advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;146:567-572.
39. Tutt A, Ellis P, Kilburn L, et al. The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012). 2014, San Antonio, TX: 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium.
40. Fan Y, Xu BH, Yuan P, et al. Docetaxel-cisplatin might be superior to docetaxel-capecitabine in the first-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2013;24:1219-1225.
41. Hu XC, Zhang J, Xu BH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBCSG006): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:436-446.
42. Isakoff SJ, Mayer EL, He L, et al. TBCRC009: a multicenter phase II clinical trial of platinum monotherapy with biomarker assessment in metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:1902-1909.
43. Abkevich V, Timms KM, Hennessy BT, et al. Patterns of genomic loss of heterozygosity predict homologous recombination repair defects in epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2012; 107:1776-1782.
44. Birkbak NJ, Wang ZC, Kim JY, et al. Telomeric allelic imbalance indicates defective DNA repair and sensitivity to DNA-damaging agents. *Cancer Discov*. 2012;2:366-375.
45. Popova T, Manié E, Rieunier G, et al. Ploidy and large-scale genomic instability consistently identify basal-like breast carcinomas with BRCA1/2 inactivation. *Cancer Res*. 2012; 72:5454-5462.
46. Powell SN, Riaz N, Mutter RW, et al. A functional assay for homologous recombination (HR) DNA repair and whole exome sequencing reveal that HR-defective sporadic breast cancers are enriched for genetic alterations in DNA repair genes. 2015, San Antonio, TX: 2015 San Antonio Breast Cancer Symposium.
47. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:711-723.
48. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372:320-330.
49. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med*. 2013;369:134-144.
50. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al; KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:2018-2028.
51. Blank C, Gajewski TF, Mackensen A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: implications for tumor immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 2005;54:307-314.
52. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677-704.
53. Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, et al. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Immunity*. 2007;27:111-122.
54. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol*. 2002;3:991-998.
55. Loi S, Sirtaine N, Piette F, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *J Clin Oncol*. 2013;31:860-867.
56. Liu S, Lachapelle J, Leung S, et al. CD8+ lymphocyte infiltration is an independent favorable prognostic indicator in basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2012;14:R48.
57. Liyanage UK, Moore TT, Joo HG, et al. Prevalence of regulatory T cells is increased in peripheral blood and tumor

- microenvironment of patients with pancreas or breast adenocarcinoma. *J Immunol.* 2002;169:2756-2761.
58. Bates GJ, Fox SB, Han C, et al. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse. *J Clin Oncol.* 2006;24:5373-5380.
 59. Ono M, Tsuda H, Shimizu C, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132:793-805.
 60. Issa-Nummer Y, Darb-Esfahani S, Loibl S, et al. Prospective validation of immunological infiltrate for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer—a substudy of the neoadjuvant GeparQuinto trial. *PLoS One.* 2013;8:e79775.
 61. Ladoire S, Arnould L, Apetoh L, et al. Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy of breast carcinoma is associated with the disappearance of tumor-infiltrating Foxp3+ regulatory T cells. *Clin Cancer Res.* 2008;14:2413-2420.
 62. Loi S, Michiels S, Salgado R, et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Ann Oncol.* 2014;25:1544-1550.
 63. Mahmoud SM, Paish EC, Powe DG, et al. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:1949-1955.
 64. Denkert C, Loibl S, Noske A, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:105-113.
 65. Denkert C, von Minckwitz G, Brase JC, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. *J Clin Oncol.* 2015;33:983-991.
 66. Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Res.* 2014;2:361-370.
 67. Ghebeh H, Mohammed S, Al-Omair A, et al. The B7-H1 (PD-L1) T lymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma: correlation with important high-risk prognostic factors. *Neoplasia.* 2006;8:190-198.
 68. Emens LA, Braithe FS, Cassier P, et al. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer. 2014, San Antonio, TX: 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium.
 69. Ali HR, Glont SE, Blows FM, et al. PD-L1 protein expression in breast cancer is rare, enriched in basal-like tumours and associated with infiltrating lymphocytes. *Ann Oncol.* 2015;26:1488-1493.
 70. Muenst S, Schærli AR, Gao F, et al. Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;146:15-24.
 71. Desmedt C, Haibe-Kains B, Wirapati P, et al. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. *Clin Cancer Res.* 2008;14:5158-5165.
 72. Nagalla S, Chou JW, Willingham MC, et al. Interactions between immunity, proliferation and molecular subtype in breast cancer prognosis. *Genome Biol.* 2013;14:R34.
 73. Calabrò A, Beissbarth T, Kuner R, et al. Effects of infiltrating lymphocytes and estrogen receptor on gene expression and prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;116:69-77.
 74. Rody A, Holtrich U, Pusztai L, et al. T-cell metagene predicts a favorable prognosis in estrogen receptor-negative and HER2-positive breast cancers. *Breast Cancer Res.* 2009;11:R15.
 75. Nanda R, Chow LQ, Dees EC, et al. A phase Ib study of pembrolizumab (MK-3475) in patients with advanced triple-negative breast cancer. 2014, San Antonio, TX: 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium.
 76. Emens LA, Braithe FS, Cassier P, et al. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) 2015, Philadelphia, PA: American Association for Cancer Research 106th Annual Meeting.

ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΜΕ ΘΕΤΙΚΟ HER2

¹Π. Γκινόπουλος, ²Θ. Κουρέλης, ³Φ.Καρβελάς, ³Β. Αλιβιζάτος

¹ΜΧΜΘ- Ογκολογικό, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»

²Μονάδα Παθολογικής Ογκολογίας, «Ολύμπιον Θεραπευτήριο» Γενική Κλινική Πατρών Α.Ε.

³Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η έκβαση του καρκίνου του μαστού με θετικό HER2 έχει βελτιωθεί σταδιακά μετά την εισαγωγή της πρώτης θεραπείας έναντι του HER2 (τραστουζουμάμπη). Η τραστουζουμάμπη βελτίωσε σημαντικά την επιβίωση των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, με θετικό HER2 και η χρήση της σε επικουρικό επίπεδο μείωσε το ποσοστό των υποτροπών. Η έλευση της λαπατινίμπης διεύρυνε τις θεραπευτικές επιλογές στον προχωρημένο καρκίνο του μαστού με θετικό HER2, παρά την αποτυχία της να δείξει μια ξεκάθαρη αποτελεσματικότητα σε επικουρικό επίπεδο. Παρότι έχουν εγκριθεί νέα φάρμακα για τον μεταστατικό καρκίνο του μαστού, με θετικό HER2 όπως το pertuzumab και το T-DM1, όμως χρειάζονται νέες επιλογές για την περαιτέρω βελτίωση αυτή της νόσου.

Στο παρόν άρθρο, αναφέρονται νέες στρατηγικές υπό αξιολόγηση όπως νέοι αναστολείς τυροσινικής κινάσης, νέα συμπλέγματα αντισώματος - φαρμάκου έναντι του HER2, καθώς και νέες ενδείξεις για ήδη εγκεκριμένα φάρμακα και εμβόλια έναντι του HER2 και άλλες ανοσολογικές στρατηγικές.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος μαστού, HER2(+), αναστολείς μικρού μοριακού βάρους, σύμπλεγμα αντισώματος - φαρμάκου

NOVEL THERAPEUTIC OPTIONS IN HER2 POSITIVE BREAST CANCER

¹P. Ginopoulos, ²Th. Kourelis, ³F. Karvelas, ³V. Alivizatos

¹Dept of Clinical Oncology, General Hospital of Patras «St Andreas»

²Medical Oncology Unit, «Olympion» General Clinic of Patras A.E.

³Surgery Clinic, General Hospital of Patras «St Andreas»

ABSTRACT

Results of HER2-positive breast cancer have progressively improved since the introduction of the first anti-HER2 directed therapy (trastuzumab). Trastuzumab has significantly increased survival of patients with HER2-positive metastatic breast cancer and improved recurrence rate in the adjuvant setting. Later, the introduction of lapatinib offered new choices for patients with advanced HER2-positive breast cancer, although the drug has failed to show a clear efficacy in the adjuvant setting. Although new drugs have been approved for HER2-positive breast cancer such as pertuzumab or T-DM1, new options are needed to further improve the management of this disease.

In this review, we cover new strategies under evaluation including new tyrosine kinase inhibitors, new antibody-drug conjugates targeting HER2, and new indications of already approved drugs and HER2 breast cancer vaccines, and other immune strategies.

Keywords: breast cancer, HER2(+), small molecule inhibitors, antibody-drug conjugate

Tις τελευταίες δεκαετίες, έχουν πραγματοποιηθεί εξελίξεις στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού με θετικό HER2 στα πρώιμα στάδια και σε μεταστατική νόσο. Σε νέο/επικουρικό επίπεδο, ο συνδυασμός χημειοθεραπείας με τραστοζουμάμπη (trastuzumab) και πιθανά περτουζουμάμπη (pertuzumab) έχει βελτιώσει σημαντικά την έκβαση της νόσου. Σε μεταστατική νόσο, η έκβαση ασθενών με θετικό HER2 έχει επίσης βελτιωθεί σημαντικά λόγω των θεραπειών έναντι του HER (τραστοζουμάμπη, περτουζουμάμπη, λαπατινίμπη, T-DM1). Με αυτές τις νέες θεραπείες, η μέση επιβίωση είναι περίπου 5 έτη σε σύγκριση με τα 1,5 έτη πριν την έλευσή τους^{1,2}.

Παρόλα αυτά, το 15%-20% των ασθενών με τοποπεριοχικό καρκίνο του μαστού, με θετικό HER2 υποτροπιάζουν μετά τη χορήγηση, των διαθέσιμων, νέο/επικουρικών θεραπειών. Επιπλέον, ο μεταστατικός καρκίνος του μαστού, με θετικό HER2 παραμένει μια ανίατη νόσος, παρά την βελτίωση που έχει παρατηρηθεί με τις νέες θεραπείες έναντι του HER2. Γι' αυτό και απαιτούνται νεότερες θεραπείες και προσεγγίσεις ώστε να βελτιωθούν περαιτέρω τα κλινικά αποτελέσματα. Στη παρούσα ανασκόπηση αναφέρονται οι πιο υποσχόμενες νέες θεραπευτικές επιλογές που είναι σε εξέλιξη για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού με θετικό HER2.

Αναστολείς μικρού μοριακού βάρους (από του στόματος)

Neratinib

Το neratinib, είναι ένας υποδοχέας τυροσινικής κινάσης μικρού μοριακού βάρους έναντι του HER2, το οποίο σχεδιάστηκε στις αρχές της δεκαετίας του '90^{3,4}. Το neratinib, είναι ένα φάρμακο το οποίο, αντίθετα από τη λαπατινίμπη, προσδέεται με μη αναστρέψιμο τρόπο στην ενεργό θέση του ATP, στην περιοχή της τυροσινικής κινάσης του HER2. Μια μελέτη φάσεως I με το neratinib σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους, έδειξε ότι η μέγιστη ανεκτή και προτεινόμενη δόση για μελέτες φάσεως II ήταν στα 320mg και στα 240mg, ημερησίως, αντιστοίχως. Η τοξικότητα που περιόρισε τη δοσολογία ήταν η διάρροια βαθμού 3⁵. Το φάρμακο έχει καλή βιοδιαθεσιμότητα και, μαζί με τροφή, ο half time elimination την 1^η ημέρα

μετά από χορήγηση 240mg, είναι 14 ώρες, υποστηρίζοντας έτσι την εφάπαξ ημερήσια δοσολογία.

Το neratinib αρχικά δοκιμάστηκε σε μια μελέτη φάσεως II, σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, με θετικό HER2 (66 ασθενείς με - και 70 ασθενείς χωρίς θεραπεία με τραστοζουμάμπη) σε δόση των 240mg ημερησίως εφάπαξ. Η μελέτη έδειξε ότι η μονοθεραπεία με neratinib έχει συναφή αντικαρκινική δράση σε προθεραπευμένους ασθενείς με καρκίνο του μαστού με θετικό HER2. Τα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης ήταν της τάξης του 24% για τους ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με τραστοζουμάμπη και 56% για τους ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με τραστοζουμάμπη, ενώ η διάρκεια των ανταποκρίσεων ήταν 9 και 12 μήνες, αντιστοίχως, και η μέση επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου ήταν περίπου 5 και 9 μήνες, αντίστοιχα.

Υπήρχε υψηλή επίπτωση παρενεργειών, ιδιαίτερα διάρροιας, και, σε αρκετά μικρότερη έκταση, ναυτία, έμετος, και κόπωση. Διάρροια αναφέρθηκε για το 85% των ασθενών που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με τραστοζουμάμπη (βαθμού 3-4 το 30% των ασθενών). Η εμφάνιση της διάρροιας ήταν υψηλότερη την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας (85%) αλλά μειώθηκε σημαντικά με λήψη λοπεραμίδης (60% κατά την 2^η-4^η εβδομάδα, <40% τον 2^ο μήνα και περίπου 15% τον 3^ο μήνα)⁶.

Βάσει αυτών των δεδομένων, το neratinib συγκρίθηκε ως μονοθεραπεία με το συνδυασμό λαπατινίμπης και καπεσιταμπίνης σε μια μελέτη φάσεως II, μη - κατωτερότητας. Ο συνδυασμός λαπατινίμπης και καπεσιταμπίνης ήταν η στάνταρντ θεραπεία όταν σχεδιάστηκε η μελέτη για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού με θετικό HER2, οι οποίοι είχαν λάβει προηγουμένως τραστοζουμάμπη. Στη μελέτη, 117 ασθενείς έλαβαν 240mg neratinib ημερησίως και 116 ασθενείς έλαβαν 1.250mg λαπατινίμπης ημερησίως συν 2.000mg καπεσιταμπίνης κατά τις ημέρες 1^η-14^η κάθε 21 ημέρες. Η μελέτη δεν κατάφερε να δείξει μη κατωτερότητα του neratinib σε σύγκριση με το συνδυασμό λαπατινίμπης και καπεσιταμπίνης. Πάντως, το neratinib, έδειξε αναμφισβήτητη δράση ως μονοθεραπεία στη μελέτη, με

ποσοστό ανταπόκρισης της τάξεως του 29% έναντι 41% του συνδυασμού ($p=0.067$). Η μέση επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου και η συνολική επιβίωση ήταν 4.5 και 19.7 μήνες για το neratinib έναντι 6.8 και 23.6 μήνες για τον συνδυασμό, αντιστοίχως. Το 85% των ασθενών που έλαβαν neratinib παρουσίασαν διάρροια (βαθμού 3 ή μεγαλύτερο το 28% των ασθενών). Η διάρροια ήταν πιο συχνή στο πρώτο κύκλο θεραπείας και αντιμετωπίστηκε ανάλογα με λοπεραμίδη ή τροποποίηση της δοσολογίας στους περισσότερους ασθενείς⁷.

Λόγω της μη επίδειξης μη - κατωτερότητας του neratinib έναντι του συνδυασμού λαπατινίμπης και καπεσιταμπίνης, και στα πλαίσια της προετοιμασίας εγγραφής της μελέτης με το neratinib σε, προθεραπευμένους με τραστοζουμάμπη, ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, με θετικό HER2, διεξήχθη μια μελέτη φάσεως I/II με συνδυασμό του neratinib και της καπεσιταμπίνης⁸. Η μελέτη διεξήχθη σε δύο σκέλη. Το πρώτο σκέλος αφορούσε κλιμάκωση της δοσολογίας σε 33 ασθενείς με συμπαγείς όγκους προχωρημένου σταδίου. Οι ασθενείς έλαβαν neratinib εφάπαξ ημερησίως συνεχόμενα συν καπεσιταμπίνη δις ημερησίως (ημέρες 1ⁿ-14ⁿ κάθε 3 εβδομάδες) σε προκαθορισμένα επίπεδα δοσολογίας, για να προσδιοριστεί η προτεινόμενη δοσολογία/σχήμα για μελέτες φάσεως II/III. Στο δεύτερο σκέλος, 72 ασθενείς, προθεραπευμένοι με τραστοζουμάμπη, με μεταστατικό καρκίνο του μαστού με θετικό HER2, έλαβαν το συνδυασμό στη προτεινόμενη, για μελέτες φάσεως II, δοσολογία (240mg neratinib ημερησίως συνεχόμενα συν 1.500mg/m² καπεσιταμπίνης για 2 εβδομάδες κάθε 21 ημέρες).

Στο δεύτερο σκέλος, το ποσοστό ολικής ανταπόκρισης ήταν 64% για τους ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως λαπατινίμπη και 57% για ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως λαπατινίμπη. Η μέση επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου ήταν περίπου 9 και 8 μήνες, αντιστοίχως. Οι πιο συνήθεις παρενέργειες του συνδυασμού ήταν διάρροια (88%) και σύνδρομο παλαμών – πελμάτων (ερυθροδυσαισθησία) (48%). Η μελέτη έδειξε ότι ο συνδυασμό του neratinib με την καπεσιταμπίνη έχει σημαντική αντικαρκινική δράση σε, προθεραπευμένους με τραστοζουμάμπη, ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο

του μαστού, με HER2. Σε εξέλιξη βρίσκεται μελέτη η οποία συγκρίνει το neratinib συν καπεσιταμπίνη με την λαπατινίμπη συν καπεσιταμπίνη (NALA, NCT01808573).

Μια τυχαίοποιημένη μελέτη φάσεως II (NEFERTT; NCT00915018), στην οποία συμμετείχαν 479 ασθενείς με καρκίνο του μαστού με θετικό HER2, χωρίς προηγούμενη θεραπεία για μεταστατική νόσο, συνέκρινε τον συνδυασμό πακλιταξέλης και τραστοζουμάμπης με τον συνδυασμό πακλιταξέλης και neratinib. Δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντικά διαφορά στην επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου ή στη συνολική ανταπόκριση⁹. Αναφέρθηκε διάρροια βαθμού 3 στο 30% των ασθενών που λάμβαναν τον συνδυασμό με το neratinib και στο 4% των ασθενών που λάμβαναν τον συνδυασμό με τη τραστοζουμάμπη. Πρόσδος νόσου στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) σημειώθηκε στο 8.3% των ασθενών που έλαβαν το συνδυασμό με το neratinib και στο 17.3% των ασθενών που έλαβαν τον συνδυασμό με τη τραστοζουμάμπη. Πάντως, το ποσοστό εμπλοκής του ΚΝΣ κατά την έναρξη της μελέτης ήταν ανώτερο στο σκέλος της τραστοζουμάμπης (12 ασθενείς, 5.1%) σε σύγκριση με το σκέλος του neratinib (6 ασθενείς, 2.5%).

Η σημαντική δράση του neratinib στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού, με θετικό HER2 ώθησε την αξιολόγηση του φαρμάκου σε πιο αρχικά στάδια της νόσου. Διεξήχθη μια μελέτη φάσεως II από την ομάδα NSABP (μελέτη NSABP FG-7), στην οποία συγκρίθηκε εβδομαδιαία πακλιταξέλη συν neratinib ή τραστοζουμάμπη ή ο συνδυασμός του neratinib με τραστοζουμάμπη ακολουθούμενος από σάνταρντ δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη ως νεοεπικουρική θεραπεία σε 126 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο, χειρουργήσιμο καρκίνο του μαστού, με θετικό HER2¹⁰. Το ποσοστό των ασθενών με φλεγμονώδη καρκίνο του μαστού ήταν 16,7% (στο σκέλος με το neratinib) και 9.5% (στο σκέλος τραστοζουμάμπης και τραστοζουμάμπης με neratinib). Τα ποσοστά ολικής παθολογοανατομικής ανταπόκρισης (pCR) (μαστός και μασχαλιαίοι λεμφαδένες) ήταν 38.1% (σκέλος τραστοζουμάμπης), 33.3% (σκέλος neratinib) και 50% (σκέλος neratinib συν τραστοζουμάμπη). Η προφανής

ανωτερότητα του συνδυασμού αποδίδεται κυρίως στην επίδραση σε ασθενείς με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς (ποσοστά pCR 57.1%, 46.2% και 73.7% για τη τραστοζουμάμπη, το neratinib και τον συνδυασμό, αντιστοίχως). Διάρροια βαθμού 3 ήταν η πιο συνήθης παρενέργεια του neratinib (31% και στα δύο σκέλη με το neratinib vs 0% στο σκέλος με τη τραστοζουμάμπη). Η εντατική προφύλαξη με λοπεραμίδη στους ασθενείς που λάμβαναν neratinib που εφαρμόστηκε στα Ευρωπαϊκά κέντρα φαίνεται να μείωση την επίπτωση της διάρροιας βαθμού 3 (17% στο σκέλος με το neratinib και 24% στο σκέλος με το neratinib συν τραστοζουμάμπη σε όλους τους κύκλους).

Το neratinib έχει επίσης αξιολογηθεί στη μελέτη I-SPY 2, μια πολυκεντρική μελέτη νεοεπικουρικής θεραπείας, σε ασθενείς με χειρουργήσιμο καρκίνο του μαστού, με προσαρμοσμένη τυχαιοποίηση στα πλαίσια υποτύπων με βιοδείκτες, για την αξιολόγηση της προσθήκης νέων αντικαρκινικών φαρμάκων στην στάνταρντ θεραπεία¹¹. Η μελέτη I-SPY 2, αποσκοπούσε στην αναγνώριση νέων παραγόντων, οι οποίοι σε συνδυασμό με την στάνταρντ θεραπεία, να επιτύχουν υψηλή προβλεπτική πιθανότητα στατιστικής σημασίας (μοντέλο Bayesian) σε μελλοντική μελέτη φάσεως III, σε νεοεπικουρική επίπεδο, στον ίδιο πληθυσμό. Ασθενείς με θετικό HER2 τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν 12 εβδομαδιαίες χορηγήσεις πακλιταξέλης συν τραστοζουμάμπης ή πακλιταξέλης συν neratinib, ακολουθούμενες από τέσσερις κύκλους δοξορουβικίνης συν κυκλοφωσφαμίδη προεγχειρητικά. Το neratinib πέτυχε το κριτήριο προβλεπτικής πιθανότητας στον πληθυσμό με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς και θετικό HER2. Μια επιβεβαιωτική μελέτη φάσεως III με το neratinib προγραμματίζεται για ασθενείς με καρκίνο του μαστού με θετικό HER2 (I-SPY 3).

Το neratinib έχει αξιολογηθεί σε μια μελέτη φάσεως III, την ExteNET. Οι επιλέξιμοι ασθενείς είχαν καρκίνο του μαστού, με θετικό HER2, χωρίς υποτροπή μετεγχειρητικά, είχαν λάβει χημειοθεραπεία και τραστοζουμάμπη για 1 έτος (είχε παρέλθει 2ετία από την ολοκλήρωση της θεραπείας με τραστοζουμάμπη). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν neratinib ή placebo για 1 έτος (μαζί με ορμονοθεραπεία επί θετικών ορμονικών

υποδοχέων). Στον αρχικό σχεδιασμό, η μελέτη μπορούσε να ανιχνεύσει κατά 90% ένα hazard ratio της τάξεως του 0.7 για επιβίωση ελεύθερης διήθησης νόσου (invasive disease free survival, iDFS) στα πλαίσια αμφίπλευρου επιπέδου σημαντικότητας της τάξεως του 5%. Ο σχεδιασμός της μελέτης είχε προβλήματα λόγω τροποποιήσεων λόγω αλλαγής ιδιοκτητή και χορηγού. Σύμφωνα με τον αρχικό σχεδιασμό, όπου ασθενείς με νόσο $T \geq 1$ και αρνητικούς λεμφαδένες ήταν επιλέξιμοι, ο αριθμός των ασθενών που θα εντάσσονταν ήταν 3.850 και ο πρωταρχικός σκοπός της μελέτης ήταν το iDFS. Ενόψει των καλών αποτελεσμάτων των ασθενών με αρνητικούς λεμφαδένες με την στάνταρντ θεραπεία που εμπεριείχε τραστοζουμάμπη, τα οποία αργότερα αναφέρθηκαν και σε άλλες μελέτες επικουρικής θεραπείας (ιδιαίτερα στη μελέτη BCIRG 006), μια αρχική τροποποίηση της μελέτης περιόρισε τη συμμετοχή ασθενών με θετικούς λεμφαδένες, οι οποίοι είχαν ολοκληρώσει τη θεραπεία με τραστοζουμάμπη ένα έτος ή περισσότερο πριν την τυχαιοποίηση. Τον Οκτώβριο του 2011, ο νέος χορηγός εισήγαγε δύο νέες αλλαγές: διακοπή της ένταξης των ασθενών (μόνο 2.842 ασθενείς είχαν ενταχθεί έως εκείνη τη στιγμή) και μείωση του χρόνου παρακολούθησης σε δύο χρόνια από την τυχαιοποίηση. Τον Ιανουάριο του 2014, μια νέα τροποποίηση επανα-επέκτεινε τη συλλογή δεδομένων έως τα πέντε έτη μετά τη τυχαιοποίηση. Τα δεδομένα τυχαιοποίησης παρέμειναν άγνωστα στον χορηγό έως την πρώτη ανάλυση και πραγματοποιήθηκε ανεξάρτητη στατιστική αξιολόγηση, η οποία έδειξε ότι τα αποτελέσματα παρέμεναν αμετάβλητα κατά τη διάρκεια της μελέτης και αξιόπιστα.

Η πρωταρχική ανάλυση ανακοινώθηκε το 2015¹² και δημοσιεύθηκε αναλυτικά το 2016¹³. Στη διετία από την τυχαιοποίηση, το hazard ratio για το iDFS στην ομάδα που έλαβε το neratinib σε σύγκριση με το placebo ήταν 0.67 ($p=.009$) (ποσοστά iDFS 93.9% και 91.6% αντίστοιχα). Μια προσχεδιασμένη ανάλυση υποομάδων σύμφωνα με την κατάσταση των ορμονικών υποδοχέων έδειξε ότι ασθενείς με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς (η πλειοψηφία των οποίων λάμβανε ταυτόχρονη ορμονοθεραπεία) είχε το μεγαλύτερο όφελος από το neratinib (hazard ratio για το iDFS 0.51,

$p=.001$), ενώ ασθενείς με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς είχαν ελάχιστο ή καθόλου όφελος (hazard ratio για το iDFS 0.93, $p=.735$; interaction $p=.054$). Μια άλλη προσχεδιασμένη ανάλυση του iDFS για 1.463 ασθενείς με θετικό HER2, έδειξε ένα hazard ratio της τάξεως του 0.51 (95%CI, 0.33-0.77; $P=.002$). Πρόσφατα ανακοινώθηκαν νεότερα στοιχεία 3ετίας, τα οποία επιβεβαίωσαν τα προηγούμενα ευρήματα¹⁴. Τα δεδομένα συνολικής επιβίωσης δεν ήταν ολοκληρωμένα. Στη μελέτη ExteNET, η διάρροια ήταν η πιο συχνή παρενέργεια του neratinib και παρατηρήθηκε στους περισσότερους ασθενείς (βαθμού 2 στο 32.5%, βαθμού 3 στο 39.8% και βαθμού 4 στο 0.1%). Οι Ustaris et al¹⁵, ανασκόπησαν πρόσφατα τα δεδομένα για την πιο συνήθη παρενέργεια του neratinib, τη διάρροια. Αυτή η παρενέργεια συνήθως ξεκινά κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας και επιλύεται ή μειώνεται αργότερα στους περισσότερους ασθενείς είτε από μόνη της ή με χορήγηση λοπεραμίδης ή λόγω μείωσης της δοσολογίας. Η διάρροια αποτελεί αιτία μείωσης της δοσολογίας στο 10%-15% των ασθενών. Διακοπή της θεραπείας λόγω διάρροιας έχει καταγραφεί για μια μειονότητα των ασθενών (0%-14%) ενώ φαίνεται να μειώνεται από την πρώιμη και έντονη χορήγηση προφυλακτικής λοπεραμίδης. Μια προοπτική κλινική μελέτη αξιολογεί την αποτελεσματικότητα χορήγησης προφυλακτικής λοπεραμίδης σε ασθενείς με χειρουργήσιμο καρκίνο του μαστού, με θετικό HER2 που λαμβάνουν εκτεταμένα, επικουρικά, neratinib (NCT02400476). Η λοπεραμίδα χορηγείται σε δοσολογία των 4mg, τρεις φορές ημερησίως για τις πρώτες δύο εβδομάδες χορήγησης του neratinib και 4mg δις ημερησίως έως την όγδοη εβδομάδα.

ONT-380

Ο ONT-380, είναι ένας, μικρού μοριακού βάρους, επιλεκτικός αναστολέας του HER2, υπό κλινική εξέλιξη. Εικάζεται ότι η έλλειψη αναστολής του HER1 θα μπορούσε να μεταφραστεί σε χαμηλότερη συχνότητα δερματικής και γαστρεντερικής τοξικότητας αναφορικά με τους παράγοντες διπλής αναστολής των HER2/HER1 (π.χ. λαπατινίμπη, neratinib). Μια μελέτη φάσεως I με το OMT-380 ως μονοθεραπεία έδειξε διάρροια βαθμού 3,

μη σχετιζόμενη με τη θεραπεία και ελάχιστη δερματική τοξικότητα. Σε μελέτη φάσεως Ib, με συνδυασμό του ONT-380 με T-DM1, σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως ταξάνη και τραστουζουμάμπη, αναφέρθηκε ποσοστό ολικής ανταπόκρισης της τάξεως του 41%¹⁶. Μια άλλη μελέτη ανέφερε τη δράση του ONT-380 στο ΚΝΣ, σε συνδυασμό με T-DM1 ή τραστουζουμάμπη ή καπεσιταμπίνη. Ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις αξιολογήσιμοι για ανταπόκριση, συμπεριελήφθησαν στην συνδυασμένη ανάλυση της μελέτης. Ανταποκρίσεις και κλινικά οφέλη στο ΚΝΣ αναφέρθηκαν και με τους τρεις προαναφερόμενους συνδυασμούς, υποστηρίζοντας έτσι περαιτέρω ανάπτυξη του φαρμάκου για τη δεδομένη ένδειξη¹⁷.

Σύμπλεγμα αντισώματος –φαρμάκου T-DM1

Το T-DM1 είναι το πρώτο σύμπλεγμα αντισώματος - φαρμάκου [antibody – drug conjugate (ADC)] που εγκρίθηκε για προθεραπευμένους, με ταξάνες και τραστουζουμάμπη, ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού και θετικό HER2¹⁸. Ο ρόλος του T-DM1 σε πρώιμα στάδια της νόσου βρίσκεται υπό αξιολόγηση. Η μελέτη KATLIN (NCT01966471) αφορά την επικουρική χορήγηση θεραπείας σε ασθενείς με χειρουργήσιμο καρκίνο του μαστού και θετικό HER2. Μετεγχειρητικά οι ασθενείς τυχαιοποιούνται για να λάβουν 4 κύκλους χημειοθεραπείας που εμπριέχει ανθρακυκλίνη ακολουθούμενη από συνδυασμένη θεραπεία με ταξάνη, τραστουζουμάμπη και περτουζουμάμπη ή με T-DM1 και περτουζουμάμπη. Η ένταξη των ασθενών έχει σταματήσει και το πρωτόκολλο τροποποιήθηκε λόγω των αποτελεσμάτων της μελέτης MARIANNE, στην οποία ο συνδυασμός του T-DM1 με την περτουζουμάμπη δεν ήταν ανώτερος από τον συνδυασμό ταξάνης και τραστουζουμάμπης ως 1^{ης} γραμμής θεραπείας σε ασθενείς με μεταστατική νόσο. Η μελέτη ADAPT¹⁹ είναι μια μελέτη φάσεως II, στην οποία εντάχθηκαν 375 ασθενείς χειρουργήσιμη νόσο, θετικούς ορμονικούς υποδοχείς και θετικό HER2, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν νεοεπικουρικά T-DM1, T-DM1 συν ενδοκρινική θεραπεία ή τραστουζουμάμπη συν ενδοκρινική θεραπεία για 12 εβδομάδες προεγχειρητικά. Τα ποσοστά

ολικής παθολογοανατομικής ανταπόκρισης (μαστός συν μασχάλη) ήταν 41%, 41.5% και 15.1%, αντίστοιχα.

Η μελέτη KATHERINE (NCT01772472), συνέκρινε την επικουρική χορήγηση της τραστοζουμάμπης έναντι του T-DM1 σε ασθενείς με θετικό HER2, με εμμένουσα νόσο στο μαστό ή στη μασχάλη μετά από νεοεπικουρική χημειοθεραπεία συν τραστοζουμάμπη.

Η μελέτη KRISTINE (TRIO-021; NCT02131064) είναι μια μελέτη φάσεως III σε εξέλιξη, στην οποία οι ασθενείς τυχαιοποιούνται σε νεοεπικουρική χορήγηση στάνταρντ δοσεταξέλης, καρβοπλατίνης, τραστοζουμάμπης και περτουζουμάμπης ή σε T-DM1 συν περτουζουμάμπη. Πρωταρχικός σκοπός της μελέτης είναι η παθολογοανατομική ολική ανταπόκριση.

MM-302

Το MM-302 είναι ένα ADC αποτελούμενο από ένα αντίσωμα καθοδηγούμενο από το HER2 (έλλειψη αντι-HER2 δράσης) συνδεδεμένο με πεγκυλιωμένη λιποσωμακική δοξορουβικίνη. Το αντίσωμα ενεργεί ως φορέας που παραδίδει την πεγκυλιωμένη λιποσωμακική δοξορουβικίνη στα καρκινικά κύτταρα του μαστού με θετικό HER2. Το φάρμακο έχει δοκιμαστεί σε μια μελέτη φάσεως I με 69 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού και θετικό HER2, μετά από τέσσερα, κατά μέσο όρο, προηγούμενα σχήματα για μεταστατική νόσο. Οι ασθενείς έλαβαν είτε μονοθεραπεία με MM-302, ή MM-302 και τραστοζουμάμπη, ή MM-302 με τραστοζουμάμπη και κυκλοφωσφαμίδη. Οι πιο συχνές παρενέργειες (>20% των ασθενών) ήταν: δυσκοιλιότητα, βήχας, μειωμένη όρεξη, διάρροια, δύσπνοια, κόπωση, ναυτία, ουδετεροπενία, στοματίτιδα και έμετος. Ως μονοθεραπεία, η μέγιστη ανεκτή δόση δεν έφθασε στα 50mg/m². Καρδιοτοξικότητα παρατηρήθηκε μόνο σε ασθενείς με εκτενή, προηγούμενη, έκθεση σε ανθρακυκλίνες. Αντικαρκινική δράση καταγράφηκε σε 40 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν MM-302, σε δοσολογία των 30mg/m² ή μεγαλύτερη, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη, με ποσοστό ανταπόκρισης της τάξεως του 12% και μέση επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου των 7.6 μηνών.

Ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν σε ασθενείς προθεραπευμένους με τραστοζουμάμπη, T-DM1 και περτουζουμάμπη. Η μέση επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου των 13 ασθενών που έλαβαν MM-302 συν τραστοζουμάμπη και κυκλοφωσφαμίδη ήταν 10.6 μήνες²⁰. Εν όψει αυτών των δεδομένων, ξεκίνησε η τυχαιοποιημένη μελέτη φάσεως II (HERMIONE; NCT02213744), η οποία περιλαμβάνει ασθενείς, που είχαν λάβει προηγούμενως τραστοζουμάμπη, T-DM1 και περτουζουμάμπη (αλλά όχι ανθρακυκλίνες), με μεταστατικό καρκίνο του μαστού και θετικό HER2. Οι ασθενείς τυχαιοποιούνται σε MM-302 συν τραστοζουμάμπη ή τραστοζουμάμπη συν έναν χημειοθεραπευτικό παράγοντα που θα επιλέξει ο θεράπων ιατρός.

Αναστολείς των μονοπατιών καθοδικής σηματοδότησης

Αναστολείς του μονοπατιού mTOR/Phosphoinositide 3-Kinase/Akt

Το μονοπάτι mTOR/Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K)/Akt έχει σημαντικό ρόλο στην καθοδική σηματοδότηση του μονοπατιού του HER2 και αποτελεί δυνητικό στόχο συνδυασμένων θεραπειών. Η μελέτη BOLERO 3 διερεύνησε την προσθήκη του αναστολέα του mTOR everolimus στην κλασική χημειοθεραπεία (βινoreλμπίνη-τραστοζουμάμπη) σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού με θετικό HER2, οι οποίοι είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ταξάνες και τραστοζουμάμπη. Η προσθήκη του everolimus βελτίωσε σημαντικά την επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου σε σύγκριση με τον συνδυασμό βινoreλμπίνης-τραστοζουμάμπης μόνο του²². Η μελέτη BOLERO 3 παρείχε αποδείξεις για τη θεωρία ότι το μπλοκάρισμα του mTOR μπορεί να έχει σημαντικό ρόλο στη διαχείριση του καρκίνου του μαστού με θετικό HER2. Πάντως, η σημαντική αύξηση της τοξικότητας από το everolimus καθιστά αυτό τον συνδυασμό μη δελεαστικό.

Η μελέτη BOLERO 1, στην οποία συγκρίθηκε ο συνδυασμός πακλιταξέλης και τραστοζουμάμπης με ή χωρίς everolimus, ως 1^{ης} γραμμής θεραπεία, απέτυχε να δείξει όποιο σημαντικό όφελος στην επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου με το everolimus σε σύνολο 719 ασθενών. Πάντως, ο υποπληθυσμός των ασθενών με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς ωφελήθηκε από την προσθήκη του everolimus

(μέση επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου 20.27 μήνες vs 13.08 μήνες με το placebo, $p=0.0049$), παρότι το προγραμματισμένο όριο σημαντικότητας ($p=0.0044$) δεν ξεπεράστηκε²³. Οι Slamon et al²⁴, χρησιμοποίησαν αλληλούχιση επόμενης γενιάς και ανοσοϊστοχημεία για να τεκμηριώσει την κατάσταση του μονοπατιού PI3K σε δείγματα όγκων (κυρίως πρωτοπαθών) από ασθενείς που συμμετείχαν στις μελέτες BOLERO 1 και 3. Στη μελέτη αναλύθηκαν, μέσω αλληλούχισης δεύτερης γενιάς, εξώνια 282 γονιδίων που σχετίζονται με τον καρκίνο και προσδιορίστηκαν, μέσω ανοσοϊστοχημείας, τα επίπεδα του PTEN. Οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα PTEN ή γνωστές μεταλλάξεις E17K στο PIK3CA ή στο AKT1 θεωρήθηκαν ότι είχαν ενεργοποίηση του μονοπατιού PI3K. Ασθενείς με υπερδραστικότητα του μονοπατιού PI3K είχαν σημαντικά καλύτερη επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου με την εξεμεστάνη, όχι όμως και οι υπόλοιποι ασθενείς²⁴. Ο ρόλος του everolimus στην θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού, με θετικό HER2 παραμένει ασαφής.

Κλινικές μελέτες με αναστολείς του μονοπατιού PI3K στη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού, με θετικό HER2 βρίσκονται σε εξέλιξη. Σε μια μελέτη φάσεως Ib, ο συνδυασμός buparlisib και τραστουζουμάμπη σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού και θετικό HER2, με πρόοδο νόσου υπό τραστουζουμάμπη, ήταν καλά ανεκτός και έδειξε κάποια δράση: στην προτεινόμενη, για μελέτες φάσεως II, δοσολογία, δύο ασθενείς παρουσίασαν μερική ανταπόκριση (17%) και επτά ασθενείς σταθεροποίηση της νόσου, στις έξι εβδομάδες ή περισσότερο (58%)²⁵. Αρκετές μελέτες διερευνούν τη δράση άλλων αναστολέων του PI3K, μεταξύ αυτών το alpelisib (NCT02038010), το taselisib (NCT02390427) και pictilisib (NCT00960960).

Αναστολείς της CDK4/6

Η CDK4/6 ελέγχει ένα βασικό καθοδικό μονοπάτι του HER2. Η ετεροδιμερής ενεργοποιημένη κυκλίνη D-CDK4/6 προωθεί την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου. Η απορρύθμιση του ελέγχου του κυτταρικού κύκλου δεν είναι ασυνήθιστο φαινόμενο στον καρκίνο του μαστού με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων και θετικό HER2. Γι' αυτό η αναστολή της CDK4/6

μπορεί να αποτελεί μια δίοδο ενίσχυσης της αποτελεσματικότητας των θεραπειών έναντι του HER2.

Το palbociclib, ένας αναστολέας της CDK4/6, ο οποίος δείχνει συνεργατική δράση με τη τραστουζουμάμπη και το T-DM1, σε προκλινικά μοντέλα με θετικό HER2^{26,27}. Μια μελέτη φάσεως Ib, διερευνά το συνδυασμό palbociclib και T-DM1 στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού, με θετικό HER2 μετά από προηγούμενη χορήγηση τραστουζουμάμπης ή άλλες θεραπείες έναντι του HER2 (NCT01976169).

Η μελέτη φάσεως II, PATRICIA (NCT02448420), διερευνά το συνδυασμό palbociclib και τραστουζουμάμπης με ή χωρίς λετροζόλη, σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, με θετικό HER2, οι οποίοι είχαν λάβει χημειοθεραπεία και τραστουζουμάμπη για μεταστατική νόσο. Το abemaciclib, ένας άλλος αναστολέας της CDK4/6, συνδυάστηκε με ασφάλεια με τη τραστουζουμάμπη σε μια μελέτη φάσεως Ib (NCT02057133). Η διάρροια περιόρισε τη δοσολογία και η προτεινόμενη δόση για περαιτέρω μελέτες είναι στα 150mg/12 ώρες²⁸.

Εμβόλια και άλλες μορφές ανοσοθεραπείας Αντικαρκινικά εμβόλια

Η στρατηγική αυτή στοχεύει στην ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς έναντι του καρκίνου του μαστού με θετικό HER2. Η πλειοψηφία των μελετών για εμβόλια στον καρκίνο του μαστού πραγματοποιήθηκαν αρχικά σε προχωρημένα στάδια της νόσου και τα αποτελέσματα ήταν αρκετά απογοητευτικά²⁹. Η υψηλή γενωμική αστάθεια και η απώλεια των αντιγόνων³⁰, μαζί με ανεπάρκειες στην αντικαρκινική ανοσο-ανταπόκριση (ενεργοποίηση/λειτουργία και ρύθμιση των T-κυττάρων) που συναντώνται στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού, μπορούν να εξηγήσουν αυτά τα αρνητικά αποτελέσματα. Στη συνέχεια, η κλινική ανάπτυξη των αντικαρκινικών εμβολίων επαναπροσδιορίστηκε³¹, δίνοντας περισσότερη έμφαση στην ανάγκη επιλογής κατάλληλου κλινικού πλαισίου: προτάθηκαν στάδια νόσου με πρώιμη ή ελάχιστα υπολειπόμενη νόσο ως πιο κατάλληλα να διερευνηθούν. Αρκετές μορφές εμβολίων έχουν δοκιμαστεί σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού με θετικό HER2³².

Τα εμβόλια βασισμένα σε πεπτίδια χρησιμοποιούν αντιγονικά επιτόπια των καρκινικών κυττάρων συνδυασμένα με διαφορετικά προσθετικά για να προκαλέσουν ανοσοανταποκρίσεις. Τα κύρια πλεονεκτήματα αυτής της προσέγγισης περιλαμβάνουν εύκολη κατασκευή σε χαμηλό κόστος, σταθερή και ασφαλή αποθήκευση και μέτρηση της ανοσοανταπόκρισης στο αίμα (άμεση παρακολούθηση της ανταπόκρισης των Τ-κυττάρων)³³.

Το E75, είναι ένα ανοσογόνο πεπτίδιο, το οποίο προέρχεται από την εξωκυττάρια περιοχή του HER2. Μικρές μελέτες φάσεως I, οι οποίες διερεύνησαν το E75 με διαφορετικά ανοσοπροσθετικά στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού και των ωθηκών, υπέδειξαν ότι το πεπτίδιο ήταν ικανό να προκαλεί δεδομένες κυτταροτοξικές ανταποκρίσεις των Τ-λεμφοκυττάρων με ένα ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας. Πάντως, δεν παρατηρήθηκε σημαντική αντικαρκινική δράση. Επειδή οι μελέτες σε μεταστατική νόσο, έδειξαν ότι αυτή η ενεργή ανοσοποίηση μπορούσε να διατηρηθεί αρκετά χρόνια μετά τον εμβολιασμό, το εμβόλιο δοκιμάστηκε αργότερα σε επικουρικό επίπεδο.

Το E75 σε συνδυασμό με παράγοντα διέγερσης αποικίων κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CSF) αξιολογήθηκε σε μια μικρή τυχαιοποιημένη μελέτη, σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού υψηλού ρίσκου, με HER2 και HLA-A2+ όποιου επιπέδου και έδειξε την ασφάλεια και αποτελεσματικότητά του στην διέγερση ανοσοανταπόκρισης, *in vivo*, σε καρκίνο του μαστού με θετικούς λεμφαδένες. Τα ποσοστά υποτροπής ήταν χαμηλότερα στην ομάδα των ασθενών όπου χορηγήθηκε το εμβόλιο (21% στην ομάδα υπό επιτήρηση vs 8% στην ομάδα που έλαβε το εμβόλιο, σε μέση παρακολούθηση των 22 μηνών)³⁴. Τα τελικά αποτελέσματα της κλινικής μελέτης φάσεως I/II, για το E75 σε 195 ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού δημοσιεύθηκαν πρόσφατα, μετά από παρακολούθηση 60 μηνών. Δεν αναφέρθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην 5ετή επιβίωση ελεύθερης νόσου υπέρ της ομάδας που έλαβε το εμβόλιο (89.7% vs 80.2%;*p*=.08). Σε εξέλιξη, βρίσκεται μελέτη φάσεως III για το E75 (NCT01479244).

Το GP2, ένα πεπτίδιο από τη διαμεμβρανική πρωτεϊνική περιοχή του HER2, φαίνεται ικανό να διεγείρει τα λεμφοκύτταρα CD8 ώστε να «καταστρέφουν» τα κύτταρα που υπερεκφράζουν HER2. Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τα προκαταρκτικά αποτελέσματα μελέτης φάσεως II σε ασθενείς με HLA-A2+ όποιου επιπέδου έκφρασης του HER2³⁵. Ο συνδυασμός του GP2 με το GM-CSF συγκρίθηκε με το GM-CSF ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, των οποίων οι όγκοι είχαν διαφορετική έκφραση του HER2. Η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή. Στην υποομάδα των ασθενών με υπερέκφραση του HER2, οι οποίοι είχαν λάβει τραστουζουμάμπη, ο συνδυασμός του εμβολίου GP2 με το GM-CSF σχετίστηκε με στατιστική ανωτερότητα της επιβίωσης ελεύθερης νόσου (94% vs 89%, *p*=.86).

Άλλες ανοσογόνες προσεγγίσεις οι οποίες βρίσκονται υπό κλινική δοκιμή, περιλαμβάνουν πεπτίδια από την ενδοκυττάρια περιοχή του HER2, εμβόλια βασισμένα στο DNA και στα καρκινικά κύτταρα, και στα δενδριτικά κύτταρα^{36,37}.

Η συνέργεια της τραστουζουμάμπης και των εμβολίων διερευνήθηκε σε μελέτη φάσεως I/II, όπου παρατηρήθηκαν παρατεταμένες και ισχυρές ανταποκρίσεις των Τ-κυττάρων με πολύ χαμηλή τοξικότητα³⁸. Μελέτες σε εξέλιξη διερευνούν την προσθήκη χημειοθεραπείας σε συνδυασμούς εμβολίου/αντισώματος (NCT00266110). Ένα περαιτέρω βήμα στον τομέα του εμβολιασμού έναντι του HER2 είναι η δημιουργία ενός εμβολίου με αυτόλογα Τ-κύτταρα, η χρήση του οποίου έχει ήδη αναφερθεί σε πρώιμη μελέτη φάσεως I³⁹.

Αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού

Η κλινική διερεύνηση των αναστολέων των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού στον καρκίνο του μαστού, η οποία αρχικά είχε εστιάσει στον τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού, διευρύνθηκε και στον υποτύπο HER2 θετικό. Η μελέτη φάσεως IB/II, PANACEA (NCT02129556) αξιολογεί την αποτελεσματικότητα του pembrolizumab και της τραστουζουμάμπης στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού, ανθεκτικού στην τραστουζουμάμπη.

REFERENCES

1. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:724-734.
2. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344:783-792.
3. Tsou HR, Overbeek-Klumpers EG, Hallett WA, et al. Optimization of 6,7-disubstituted-4-(arylamino)quinoline-3-carbonitriles as orally active, irreversible inhibitors of human epidermal growth factor receptor-2 kinase activity. *J Med Chem*. 2005;48:1107-1131.
4. López-Tarruella S, Jerez Y, Márquez-Rodas I, et al. Neratinib (HKI-272) in the treatment of breast cancer. *Future Oncol*. 2012;8:671-681.
5. Wong KK, Fracasso PM, Bukowski RM, et al. A phase I study with neratinib (HKI-272), an irreversible pan ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2009;15:2552-2558.
6. Burstein HJ, Sun Y, Dirix LY, et al. Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:1301-1307.
7. Martin M, Bonnetterre J, Geyer CE Jr, et al. A phase two randomised trial of neratinib monotherapy versus lapatinib plus capecitabine combination therapy in patients with HER2+ advanced breast cancer. *Eur J Cancer*. 2013;49:3763-3772.
8. Saura C, Garcia-Saenz JA, Xu B, et al. Safety and efficacy of neratinib in combination with capecitabine in patients with metastatic human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:3626-3633.
9. Awada A, Colomer R, Bondarenko I, et al. Efficacy and CNS progression analysis from the randomized phase 2 trial of neratinib + paclitaxel vs trastuzumab + paclitaxel as first-line treatment for HER2+ MBC (NEFERTT). *J Clin Oncol*. 2015;33 (suppl; abstr 610).
10. Jacobs SA, Robidoux A, Garcia JMP, et al. NSABP FB-7: a phase II randomized trial evaluating neoadjuvant therapy with weekly paclitaxel (P) plus neratinib (N) or trastuzumab (T) or neratinib and trastuzumab (N+T) followed by doxorubicin and cyclophosphamide (AC) with postoperative T in women with locally advanced HER2-positive breast cancer. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX; 2015. Abstract PD5-04.
11. Park JW, Liu MC, Yee D, et al. Neratinib plus standard neoadjuvant therapy for high-risk breast cancer: efficacy results from the I-SPY 2 TRIAL. *Cancer Res*. 2014;74 (abstr CT227).
12. Chan A, Delaloge S, Holmes FA, et al. Neratinib after adjuvant chemotherapy and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer: primary analysis at 2 years of a phase 3 randomized, placebo-controlled trial (ExteNET). *J Clin Oncol*. 2015;33 (suppl; abstr 508).
13. Chan A, Delaloge S, Holmes FA, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:367-377.
14. Chan A, Delaloge S, Holmes FA, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in early-stage HER2+ breast cancer: 3-year analysis from a phase 3 randomized, placebo-controlled double-blind trial (ExteNET). Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX; 2015. Abstract S5-02.
15. Ustari F, Saura C, Di Palma J, et al. Effective management and prevention of neratinib-induced diarrhea. *Am J Hematol Oncol*. 2015;11:13-22.
16. Ferrario C, Hamilton E, Aucoin N, et al. A phase 1b study of ONT 380, an oral HER2-specific inhibitor, combined with ado trastuzumab emtansine (T-DM1), in HER2+ metastatic breast cancer (MBC). Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX; 2015. Abstract P4-14-20.
17. Murthy RK, Hamilton E, Borges VF, et al. ONT-380 in the treatment of HER2+ breast cancer central nervous system (CNS)

- metastases (mets). Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX; 2015. Abstract P4-14-19.
18. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, et al; TH3RESA Study Collaborators. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:689-699.
 19. Harbeck N, Gluz O, Christgen M, et al. Final analysis of WSG-ADAPT HER2+/HR+ phase II trial: Efficacy, safety, and predictive markers for 12-weeks of neoadjuvant TDM1 with or without endocrine therapy versus trastuzumab+endocrine therapy in HER2-positive hormone-receptor-positive early breast cancer. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX; 2015. Abstract S5-03.
 20. LoRusso P, Krop I, Miller K, et al. A phase I study of MM-302, a HER2-targeted PEGylated liposomal doxorubicin, in patients with HER2+ metastatic breast cancer. *Cancer Res.* 2015;75 (abstr CT234).
 21. Rexer BN, Arteaga CL. Optimal targeting of HER2-PI3K signaling in breast cancer: mechanistic insights and clinical implications. *Cancer Res.* 2013;73:3817-3820.
 22. André F, O'Regan R, Ozguroglu M, et al. Everolimus for women with trastuzumab-resistant, HER2-positive, advanced breast cancer (BOLERO-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:580-591.
 23. Hurvitz SA, Andre F, Jiang Z, et al. Combination of everolimus with trastuzumab plus paclitaxel as first-line treatment for patients with HER2-positive advanced breast cancer (BOLERO-1): a phase 3, randomised, double-blind, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:816-829.
 24. Slamon DJ, Hurvitz SA, Chen D, et al. Predictive biomarkers of everolimus efficacy in HER2+ advanced breast cancer: combined exploratory analysis from BOLERO-1 and BOLERO-3. *J Clin Oncol.* 2015;33 (suppl; abstr 512).
 25. Saura C, Bendell J, Jerusalem G, et al. Phase Ib study of buparlisib plus trastuzumab in patients with HER2-positive advanced or metastatic breast cancer that has progressed on trastuzumab-based therapy. *Clin Cancer Res.* 2014;20:1935-1945.
 26. Cadoo KA, Gucaip A, Traina TA. Palbociclib: an evidence-based review of its potential in the treatment of breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2014;6:123-122.
 27. Knudsen E, Cox D, Franco J, et al. Targeting CDK4/6 in HER2 positive breast cancer: therapeutic effect, markers, and combination strategies. *Ann Oncol.* 2014;25(suppl 1):i21-i22.
 28. Goetz MP, Beeram M, Beck T, et al. Abemaciclib, an inhibitor of CDK4 and CDK6, combined with endocrine and HER2-targeted therapies for women with metastatic breast cancer. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX; 2015. Abstract P4-13-25.
 29. Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med.* 2004;10:909-915.
 30. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 2011;331:1565-1570.
 31. Hoos A, Parmiani G, Hege K, et al; Cancer Vaccine Clinical Trial Working Group. A clinical development paradigm for cancer vaccines and related biologics. *J Immunother.* 2007;30:1-15.
 32. Milani A, Sangiolo D, Montemurro F, et al. Active immunotherapy in HER2 overexpressing breast cancer: current status and future perspectives. *Ann Oncol.* 2013;24:1740-1748.
 33. Clifton GT, Mittendorf EA, Peoples GE. Adjuvant HER2/neu peptide cancer vaccines in breast cancer. *Immunotherapy.* 2015;7:1159-1168.
 34. Peoples GE, Gurney JM, Hueman MT, et al. Clinical trial results of a HER2/neu (E75) vaccine to prevent recurrence in high-risk breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2005;23:7536-7545.
 35. Schneble EJ, Perez SA, Murray JL, et al. Primary analysis of the prospective,

- randomized, phase II trial of GP2+GMCSF vaccine versus GM-CSF alone administered in the adjuvant setting to high-risk breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2014;32 (suppl 26; abstr 134).
36. Disis ML, Schiffman K, Guthrie K, et al. Effect of dose on immune response in patients vaccinated with an HER-2/neu intracellular domain protein--based vaccine. *J Clin Oncol.* 2004;22:1916-1925.
37. Morse MA, Hobeika A, Osada T, et al. Long term disease-free survival and T cell and antibody responses in women with high-risk Her2+ breast cancer following vaccination against Her2. *J Transl Med.* 2007;5:42.
38. Disis ML, Wallace DR, Gooley TA, et al. Concurrent trastuzumab and HER2/neu-specific vaccination in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:4685-4692.
39. Disis ML, Dang Y, Coveler AL, et al. HER-2/neu vaccine-primed autologous T-cell infusions for the treatment of advanced stage HER-2/neu expressing cancers. *Cancer Immunol Immunother.* 2014;63:101-109.

ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ, ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ - ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΛΑΣΣΙΚΩΝ ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΣΕ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΜΑΣ ΑΠΟ 443 ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ

REGISTRY, STATISTICAL ANALYSIS – PROCESSING AND PROGNOSTIC EVALUATION OF CLASSIC HISTOPATHOLOGIC PARAMETERS IN COLORECTAL ADENOCARCINOMA: OUR EXPERIENCE FOR 443 CASES

¹Θ. Κουρέλης, ²Κ. Κουρέλης, ³Δ. Μπασιούκα, ⁴Μ. Κουτρούλη, ¹Π. Κουτσιάρα, ¹Ε. Γκαμούλου, ⁵Α. Ακτύπη, ⁶Ι. Λέντζας, ⁷Γ. Τσίρος

¹Th. Kourelis, ²K. Kourelis, ³D. Basiouka, ⁴M. Koutrouli, ¹P. Koutsiara, ¹E. Gamoulou, ⁵A. Aktypi, ⁶I. Lentzas, ⁷G. Tsiros

¹Μονάδα Παθολογικής Ογκολογίας, «Ολύμπιον Θεραπευτήριο» Γενική Κλινική Πατρών Α.Ε.

¹Medical Oncology Unit, «Olympion» General Clinic of Patras A.E.

²ΩτοΡινοΛαρυγγολογική Κλινική, «Καραμανδάνειο» Νοσοκομείο Παιδών Πατρών

²ENT Clinic, «Karamandaneio» Children Hospital of Patras

³Νευρολογική Κλινική, Περιφερειακό Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

³Neurology Clinic, Peripheral University Hospital of Patras

⁴Τομέας Γενετικής Βιολογίας Κυττάρου και Ανάπτυξης, Τμήμα Βιολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»

⁴Section of Cell Genetic Biology and Development, Biology Dept., University of Patras “St Andreas”

⁵Αιματολογική Κλινική, «Ολύμπιον Θεραπευτήριο» Γενική Κλινική Πατρών Α.Ε.

⁵Clinical Hematology Clinic, «Olympion» General Clinic of Patras A.E.

⁶Γενικό Νοσοκομείο Αμαλιάδας

⁶General Hospital of Amaliada

⁷Π.Ι. Χαβαρίου, Γενικό Νοσοκομείο Αμαλιάδας

⁷P.H.C. Chavari, General Hospital of Amaliada

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή–Σκοπός: Το καρκίνωμα του παχέως εντέρου (ΠΕ) είναι από τα συχνότερα κακοήθη νεοπλασμάτα του γαστρεντερικού συστήματος, η δε πρόγνωση του εξαρτάται από έναν αριθμό κλινικών και ιστολογικών παραμέτρων. Η παρούσα αναδρομική μελέτη αφορά στη συσχέτιση των παραμέτρων αυτών.

Υλικό – Μέθοδος: Το υλικό αφορά σε 443 ασθενείς (271Α, 172Θ), με πρωτοπαθές καρκίνωμα ΠΕ, ηλικίας 27-92 ετών (διάμεση 70). Σε κάθε χειρουργικό παρασκεύασμα εξετάσθηκαν: η εντόπιση, το μέγεθος και η μορφολογία του όγκου, και ο αριθμός των ανευρεθέντων λεμφαδένων. Σε ιστολογικές τομές Η και Ε, αξιολογήθηκαν ο ιστολογικός τύπος του όγκου, ο βαθμός κακοήθειας και το στάδιο κατά Astler – Coller.

ABSTRACT

Introduction –Aim: Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignant neoplasms of the gastrointestinal tract. Its prognosis depends on numerous clinical and histological parameters. This retrospective study concerns the correlation between these parameters.

Material – Method: Four hundred forty three patients (271 men, 172 women) with primary CRC, 27-92 years old (median 70) were included in the study.

Every specimen was analyzed for location, tumor size and morphology, and lymph node number. Histological sections H & E evaluated histologic type, grade and stage by Astler – Coller.

Αποτελέσματα: Όλοι οι όγκοι ήταν αδενοκαρκινώματα, κυρίως μέσης βαθμίδος διαφοροποίησης, 18 δε ήταν σταδίου A, 54 B1, 183 B2, 16 C1, 141 C2 και 31 D. Η πιο συχνή εντόπιση ήταν στο ορθοσιγμοειδές (59%). Στην πλειονότητα επρόκειτο για όγκους ελκωτικού τύπου (60%), που αναπτύσσοντο στο ορθοσιγμοειδές, ενώ οι πολυποειδείς εξορμώντο από το δεξιό κόλο ($p=0.01$). Στατιστικώς σημαντική ήταν η σχέση μεταξύ α) μεγέθους όγκου και σταδίου (B2 vs C1 <0.05), β) ηλικίας και λεμφαδενικής προσβολής (μεταστατική νόσος σε μικρότερες ηλικίες, $p=0.01$), γ) μορφολογίας και μεγέθους (μεγαλύτερα τα πολυποειδή $p=0.02$) και δ) μορφολογίας και λεμφαδενικής προσβολής (πιο συχνά στα ελκωτικά $p=0.03$). Μη σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν μεταξύ: μορφολογίας και σταδίου, εντόπισης και λεμφαδενικής προσβολής, εντόπισης και σταδίου.

Συμπεράσματα: Από την παρούσα μελέτη, προκύπτει ότι 1) το στάδιο της νόσου έχει άμεση σχέση με το μέγεθος του όγκου, 2) τα ελκωτικά καρκινώματα είναι περισσότερο επιθετικά νεοπλάσματα, 3) τα καρκινώματα του ορθοσιγμοειδούς φαίνεται να έχουν επιθετικότερη βιολογική συμπεριφορά.

Λέξεις κλειδιά: αδενοκαρκίνωμα, παχύ έντερο, στάδιο, διαφοροποίηση, μορφολογία, ελκωτικός, πολυποειδής, εντόπιση

Results: All tumors were adenocarcinomas, mostly moderately differentiated. 18 patients had stage A, 54 B1, 183 B2, 16 C1, 141 C2 και 31 D. The commonest tumor location site was the rectosigmoid (59%). The majority of the neoplasms were ulcerative type (60%), which were developed in the rectosigmoid, while the onset of the polypoid tumors were in the right colon ($p=0.01$). A statistical significant correlation was found between a) tumor size and stage (B2 vs C1 <0.05), b) age and positive lymph nodes (metastatic disease in younger age $p=0.01$), c) morphology and size (polypoid tumors were larger, $p=0.02$), d) morphology and positive lymph nodes (most commonly in the ulcerative type, $p=0.03$). Non-significant differences were observed between morphology and stage, location and positive lymph nodes, location and stage.

Conclusion: The present study concluded that 1) stage has direct correlation with tumor size, 2) ulcerative tumors are more aggressive neoplasms, 3) rectosigmoid cancers seems to have more aggressive biological behavior.

Keywords: adenocarcinoma, colorectal, stage, differentiation, morphology, ulcerative, polypoid, location

Εισαγωγή

Το αδενοκαρκίνωμα του παχέως εντέρου είναι μία από τις συχνότερες μορφές καρκίνου στο γενικό πληθυσμό¹. Αποτελεί το 15% του συνόλου των συμπαγών νεοπλασιών και εμφανίζεται με την ίδια επίπτωση και στα δύο φύλα². Το αδενοκαρκίνωμα του παχέως εντέρου είναι υπεύθυνο για το 11% των θανάτων από καρκίνο στους άνδρες και για το 13% των θανάτων από καρκίνο στις γυναίκες³. Η βιολογική συμπεριφορά της νόσου καθορίζεται από προγνωστικούς παράγοντες. Ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας είναι το στάδιο της νόσου κατά Astler – Coller και αφορά στο βαθμό διήθησης του τοιχώματος του εντέρου, στην παρουσία επιχώριων λεμφαδενικών

μεταστάσεων καθώς και στην παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων⁴.

Ο δεύτερος πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας είναι ο βαθμός διαφοροποίησης. Αδενοκαρκινώματα χαμηλής διαφοροποίησης έχουν χειρότερη πρόγνωση από αυτά υψηλής ή και μέσης διαφοροποίησης. Επίσης φαίνεται ότι και ο ιστολογικός τύπος επηρεάζει σε μικρότερο όμως βαθμό την πρόγνωση της νόσου. Τα βλενώδη αδενοκαρκινώματα με παραγωγή βλεννίνης περισσότερο από 60% της συνολικής μάζας του όγκου, ιδιαίτερα δε του τύπου της σιαλοβλεννίνης, τα μικροκυτταρικά και τα νευροενδοκρινικά signet –ring τύπου καρκινώματα δίκην σφραγιστήρος, έχουν χειρότερη πρόγνωση από του κλασσικού τύπου αδενοκαρκίνωμα⁵.

Τέλος, άλλες παθολογοανατομικές παράμετροι, όπως το σχήμα, το μέγεθος και η μορφολογία

του πρωτοπαθούς όγκου, το ποσοστό της περιφέρειας του κόλου που καταλαμβάνεται από τον όγκο, ο βαθμός της λεμφοκυτταρικής διήθησης του στρώματος του όγκου, η νεοπλασματική διήθηση αιμοφόρων αγγείων καθώς και ο αριθμός και η εντόπιση των επιχώριων λεμφαδενικών μεταστάσεων έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικοί δείκτες της νόσου⁶.

Η αναδρομική μελέτη που περιγράφεται παρακάτω αφορά στη συσχέτιση των προαναφερόμενων κλινικών και ιστολογικών παραμέτρων που καθορίζουν την πρόγνωση του αδενοκαρκινώματος του παχέως εντέρου. Πιο συγκεκριμένα, ο σκοπός της ανάλυσης που ακολουθεί είναι να εξετάσει την εμφάνιση πιθανής συσχέτισης μεταξύ σταδίου, αριθμού επιχώριων λεμφαδενικών μεταστάσεων, μορφολογίας, μεγέθους, βαθμού διαφοροποίησης και εντόπισης πρωτοπαθούς όγκου καθώς και ηλικίας και φύλου σε ασθενείς με πρωτοπαθές αδενοκαρκίνωμα παχέως εντέρου.

Υλικό – Μέθοδος

Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη διάρκειας επτά ετών, το υλικό της οποίας αφορά σε 443 ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε κολεκτομή για πρωτοπαθές καρκίνωμα παχέως εντέρου από τον Ιούνιο 1990 έως τον Ιούνιο 1997. Η ηλικία των ασθενών κυμαίνεται από 27-92 έτη με διάμεση ηλικία αυτή των 70 ετών. 271 από τους ασθενείς ήταν άνδρες και 172 ήταν γυναίκες.

Σε χειρουργικά παρασκευάσματα κολεκτομών εξετάστηκαν η εντόπιση, το μέγεθος, και η μορφολογία του πρωτοπαθούς όγκου. Αναλυτικότερα οι όγκοι που εξορμώντο από το τυφλό, το ανιόν και το εγκάρσιο ταξινομήθηκαν ως όγκοι του δεξιού κόλου, ενώ οι όγκοι που εξορμώντο από το κατίον ταξινομήθηκαν ως όγκοι του αριστερού κόλου. Τέλος, οι όγκοι που εντοπίστηκαν στο ορθό και στο σιγμοειδές ταξινομήθηκαν μαζί ως όγκοι του ορθοσιγμοειδούς. Με βάση την μορφολογία τους οι όγκοι ταξινομήθηκαν σε ελκωτικούς και πολυποειδείς ενώ για τον προσδιορισμό του μεγέθους τους μετρήθηκε η μέγιστη διαμετρός τους σε εκατοστά. Επίσης, μετρήθηκε στα χειρουργικά παρασκευάσματα κολεκτομών και ο αριθμός των ανευρεθέντων επιχώριων λεμφαδένων στο περικολικό λίπος, ενώ σε

ιστολογικές τομές αιματοξυλίνης και ηωσίνης αξιολογήθηκαν οι επιχώριοι λεμφαδένες που ήταν θετικοί για μεταστατική νόσο, και υπολογίσθηκε ο αριθμός τους. Στις ίδιες τομές αιματοξυλίνης και ηωσίνης προσδιορίστηκε το στάδιο της νόσου και βαθμός διαφοροποίησης. Για τον προσδιορισμό του σταδίου της νόσου χρησιμοποιήθηκε η ταξινόμηση κατά Astler – Coller.

Ο βαθμός διαφοροποίησης εκτιμήθηκε στις ιστολογικές τομές αιματοξυλίνης και ηωσίνης με βάση μια τροποποίηση των κριτηρίων του Blenkinsopp. Τουλάχιστον δύο διαφορετικές ιστολογικές τομές από κάθε όγκο εξετάστηκαν και ο βαθμός διαφοροποίησης καθορίστηκε από την λιγότερο καλά διαφοροποιημένη περιοχή που παρατηρήθηκε. Ως υψηλής διαφοροποίησης (grade I) όγκοι, ταξινομήθηκαν οι όγκοι που εμφάνιζαν εξ ολοκλήρου αδενική μορφολογία και έφεραν έως και δύο στοιβάδες κυττάρων που διατηρούσαν την φυσιολογική πολικότητα των πυρήνων τους. Ως χαμηλής διαφοροποίησης (grade III) όγκοι, ταξινομήθηκαν οι όγκοι που εμφάνιζαν σε ποσοστό μεγαλύτερο του 10% συμπαγές αδιαφοροποίητο μοντέλο ανάπτυξης, διατηρούσαν ωστόσο σε άλλοτε άλλο βαθμό και αδενική μορφολογία. Ως μέσης διαφοροποίησης (grade II) όγκοι, ταξινομήθηκαν οι όγκοι που κάλυπταν το φάσμα ανάμεσα στους υψηλής και χαμηλής διαφοροποίησης. Οι μέσης διαφοροποίησης όγκοι ταξινομήθηκαν μαζί με τους όγκους υψηλής διαφοροποίησης, αφού οι δύο αυτές ομάδες διαφοροποίησης έχουν την ίδια πρόγνωση. Τέλος, ως αδιαφοροποίητοι χαρακτηρίστηκαν οι όγκοι που δεν εμφάνιζαν σε οποιοδήποτε ποσοστό στοιχεία αδενικής μορφολογίας. Οι αδιαφοροποίητοι όγκοι ήσαν λίγοι σε αριθμό και ταξινομήθηκαν μαζί με τους όγκους χαμηλής διαφοροποίησης.

Η στατιστική ανάλυση των προαναφερόμενων παραμέτρων έγινε για την ανεύρεση στατιστικά σημαντικής σχέσης που πιθανά υπάρχει μεταξύ μορφολογίας και εντόπισης, μεγέθους του όγκου και σταδίου, ηλικίας και λεμφαδενικής προσβολής, μορφολογίας και μεγέθους, μορφολογίας και λεμφαδενικής προσβολής, μορφολογίας και σταδίου, εντόπισης και λεμφαδενικής προσβολής καθώς και εντόπισης και σταδίου. Για την ανεύρεση της σχέσης μεταξύ μεγέθους του όγκου και σταδίου

χρησιμοποιήθηκε η στατιστική μέθοδος Kruskal-Wallis, ενώ για τη σχέση μεταξύ μορφολογίας και λεμφαδενικής προσβολής, χρησιμοποιήθηκε το χ^2 test. Για τις υπόλοιπες σχέσεις που περιγράφονται χρησιμοποιήθηκε το t-test.

Παρακάτω περιγράφονται αναλυτικά τα αποτελέσματα που προέκυψαν.

Αποτελέσματα

Όλοι οι όγκοι ήταν αδenoκαρινώματα. 271 από τους ασθενείς ήταν άνδρες και 172 ήταν γυναίκες. Το εύρος ηλικίας κυμαινόταν από 27 έως 92 έτη με διάμεση ηλικία αυτή των 70 ετών.

Στην πλειονότητα επρόκειτο για όγκους μέσης βαθμίδας διαφοροποίησης σε 332 ασθενείς και σε ποσοστό 75,05% του συνόλου των περιπτώσεων, ενώ ακολουθούσαν οι όγκοι υψηλής και χαμηλής βαθμίδος διαφοροποίησης σε 70 και 41 ασθενείς και σε ποσοστά 15,78% και 9,15% αντίστοιχα. Αθροιστικά, υψηλής και μέσης βαθμίδος διαφοροποίησης όγκοι παρατηρήθηκαν συνολικά σε 402 ασθενείς αντιπροσωπεύοντας ποσοστό 90,83%, ενώ χαμηλής διαφοροποίησης και αδιαφοροποίητοι όγκοι παρατηρήθηκαν σε 41 ασθενείς αντιπροσωπεύοντας ποσοστό 9,15% του συνόλου των περιπτώσεων.

18 ασθενείς είχαν νόσο σταδίου A, 54 νόσο σταδίου B1, 183 νόσο σταδίου B2, 16 νόσο σταδίου C1, 141 νόσο σταδίου C2 και 31 ασθενείς είχαν νόσο σταδίου D.

Η πιο συχνή θέση εντόπισης της νόσου ήταν στο ορθοσιγμοειδές σε 261 ασθενείς και σε ποσοστό 59% του συνόλου των περιπτώσεων. Δεύτερη πιο συχνή θέση εντόπισης σε 157 ασθενείς και σε ποσοστό 35,5%, ήταν στο δεξιό κόλον, ενώ στο αριστερό κόλον ήταν η λιγότερο συχνή θέση εντόπισης της νόσου με 25 μόνο ασθενείς και ποσοστό μόλις 4,58% του συνόλου των περιπτώσεων.

Ελκωτικής μορφολογίας όγκοι παρατηρήθηκαν σε 279 ασθενείς αντιπροσωπεύοντας ποσοστό 62,97%, ενώ πολυποειδείς όγκοι παρατηρήθηκαν στους υπόλοιπους 164 ασθενείς αντιπροσωπεύοντας το 37,02% του συνόλου των περιπτώσεων.

Από τη στατιστική ανάλυση της μορφολογίας σε σχέση με την εντόπιση, προέκυψε ότι στο ορθοσιγμοειδές, οι ελκωτικού τύπου όγκοι

απαντούν σε διπλάσια συχνότητα από τους πολυποειδείς, ενώ στο αριστερό κόλον η συχνότητα αυτή γίνεται πενταπλάσια και μόνο στο δεξιό κόλον η συχνότητα με την οποία εμφανίζονται οι ελκωτικοί και πολυποειδείς όγκοι είναι περίπου ίδια (Πίνακας 1). Η διαφορά αυτή αποδείχθηκε στατιστικώς σημαντική ($p=0,01$).

Πίνακας 1. Συσχέτιση Εντόπισης – Μορφολογίας

Εντόπιση	Μορφολογία (αρ. ασθενών)		Σύνολο
	Π	Ε	
Αριστερό κόλον	4	21	25
Δεξιό κόλον	73	84	157
Ορθοσιγμοειδές	87	174	261
Σύνολο	164	279	443

Π=Πολυποειδής, Ε= Ελκωτικός

Ένα άλλο στοιχείο το οποίο προέκυψε από τη στατιστική μας ανάλυση είναι ότι η μορφολογία έχει άμεση σχέση με το μέγεθος του όγκου. Πράγματι, η μέση μεγίστη διάμετρος των πολυποειδών νεοπλασμάτων υπολογίστηκε σε 6,085 εκατοστά, ενώ η μέση μεγίστη διάμετρος των ελκωτικών νεοπλασμάτων υπολογίστηκε σε 5,426 εκατοστά και η διαφορά αυτή αποδείχθηκε στατιστικώς σημαντική ($p=0,02$). Η μέση μεγίστη διάμετρος του συνόλου των όγκων υπολογίστηκε σε 5.685 εκατοστά.

Στη συνέχεια αναλύθηκε στατιστικά η σχέση μεταξύ μεγέθους του όγκου και σταδίου. Η μέση μεγίστη διάμετρος των όγκων σταδίου C1 υπολογίστηκε σε 4,580 εκατοστά ενώ η μέση μεγίστη διάμετρος των όγκων σταδίου B2 υπολογίστηκε σε 6,145 εκατοστά και η διαφορά αυτή αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική ($p<0,05$).

Επιπλέον παρατηρήθηκε ότι οι όγκοι σταδίου C1 έχουν κατά κανόνα παραπλήσιο μέγεθος με τους όγκους σταδίου B1 ενώ οι όγκοι σταδίου B2 έχουν κατά κανόνα παραπλήσιο μέγεθος με τους όγκους σταδίου C2 (Πίνακας 2). Από τον ίδιο πίνακα φαίνεται ακόμη ότι η μέση μεγίστη διάμετρος των όγκων σταδίου D είναι μικρότερη από τη μέση μεγίστη διάμετρο των όγκων σταδίου B2 και C2.

Πίνακας 2. Συσχέτιση Μεγέθους – Σταδίου

Στάδιο ASTLER - COLLER	Μέση μέγιστη διάμετρος
A	4,810εκ.
B1	4,978εκ.
B2	6,145εκ.
C1	4,580εκ.
C2	5,583εκ.
D	4,786εκ.

Το επόμενο βήμα στη μελέτη μας ήταν η συσχέτιση μεταξύ σταδίου και μορφολογίας (Πίνακας 3). Παρατηρούμε ότι στα στάδια A και B1 υπάρχει μια ελαφρά υπεροχή των πολυποειδών έναντι των ελκωτικών νεοπλασμάτων ενώ στο στάδιο C1 η μεταξύ τους αναλογία είναι ίση. Αντίθετα στο στάδιο B2 είναι σαφής η υπεροχή των ελκωτικών νεοπλασμάτων που εμφανίζονται με συχνότητα περίπου διπλάσια από αυτή με την οποία εμφανίζονται τα πολυποειδή. Επιπλέον στο στάδιο C2 αυξάνει ακόμη περισσότερο η συχνότητα εμφάνισης των ελκωτικών νεοπλασμάτων έναντι των πολυποειδών. Από τον ίδιο πίνακα φαίνεται ότι και στους ασθενείς σταδίου D, τα ελκωτικά νεοπλάσματα απαντούν σε διπλάσια συχνότητα απ' ότι τα νεοπλάσματα πολυποειδούς τύπου.

Πίνακας 3. Συσχέτιση Μορφολογίας – Σταδίου

Στάδιο ASTLER - COLLER	Μορφολογία (αρ. ασθενών)		Σύνολο
	Π	Ε	
A	10	8	18
B1	28	26	54
B2	65	118	183
C1	8	8	16
C2	42	99	141
D	11	20	31
Σύνολο	164	270	443

Π=Πολυποειδής, Ε= Ελκωτικός

Η στατιστική ανάλυση της σχέσεως ανάμεσα στην εντόπιση της νόσου και στο στάδιο έδειξε ότι η συχνότητα εμφάνισης των όγκων σταδίου C2 στο ορθοσιγμοειδές που υπολογίστηκε σε 35,24%, ήταν αρκετά μεγαλύτερη από τις συχνότητες εμφάνισης των όγκων σταδίου C2 στο δεξιό και στο αριστερό κόλον που υπολογίστηκαν σε 27,38% και 24% αντίστοιχα. Ωστόσο η διαφορά αυτή δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική.

Η συσχέτιση λεμφαδενικής προσβολής με την ηλικία και τη μορφολογία απεικονίζεται στον Πίνακα 4. Παρατηρούμε ότι ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών με επιχώρια λεμφαδενική μεταστατική νόσο ήταν τα 67,69 έτη, ενώ ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών χωρίς επιχώρια λεμφαδενική προσβολή ήταν τα 70,24 έτη και η διαφορά αυτή αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική ($p=0,01$). Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών με ελκωτικού τύπου νεοπλάσματα που δεν εμφανίζουν λεμφαδενική προσβολή είναι τα 79,92 έτη ενώ ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών με ελκωτικού τύπου νεοπλάσματα που εμφανίζουν επιχώριες λεμφαδενικές μεταστάσεις είναι τα 66,77 έτη. Αντίθετα, δεν παρατηρούνται διαφορές στο μέσο όρο ηλικία, μεταξύ των ασθενών με πολυποειδούς μορφολογίας όγκους που συνοδεύονται από λεμφαδενικές μεταστάσεις και των ασθενών με πολυποειδούς μορφολογίας όγκους που δεν συνοδεύονται από λεμφαδενικές μεταστάσεις. Επιπλέον, από τους 164 όγκους πολυποειδούς τύπου μόνο οι 54 συνοδεύονταν από επιχώριες λεμφαδενικές μεταστάσεις, δηλαδή το ποσοστό των νεοπλασμάτων, πολυποειδούς τύπου που αναπτύσσουν λεμφαδενικές μεταστάσεις είναι 32,92%. Αντίθετα από τους 279 όγκους ελκωτικού τύπου, οι 127 συνοδεύονταν από επιχώριες λεμφαδενικές μεταστάσεις, δηλαδή το ποσοστό των νεοπλασμάτων ελκωτικού τύπου που αναπτύσσουν λεμφαδενικές μεταστάσεις είναι 45,51% και η διαφορά αυτή αποδείχθηκε στατιστικώς σημαντική ($p=0,03$).

Πίνακας 4. Συσχέτιση Παρουσίας / Απουσίας επιχώριων λεμφαδενικών μεταστάσεων – Ηλικίας ασθενών και Μορφολογίας του νεοπλασματος

	Ηλικία	Μορφολογία (αρ. ασθενών)		Σύνολο
		Π	Ε	
Απουσία λεμφ/κής προσβολής	Μ.Ο ηλικίας	69,28	70,92	70,24
	Νο ασθενών	110	152	262
Παρουσία λεμφ/κής προσβολής	Μ.Ο. ηλικίας	69,57	66,77	67,69
	Νο ασθενών	54	127	181
Σύνολο	Μ. Ο. ηλικίας	69,39	69,11	69,21
	Νο ασθενών	164	279	443

Π=Πολυποειδής, Ε= Ελκωτικός, Μ.Ο=μέσος όρος

Τέλος, η συσχέτιση της λεμφαδενικής προσβολής με την εντόπιση περιγράφεται στον Πίνακα 5. Παρατηρούμε ότι από τους 261 ασθενείς με εντόπιση της νόσου στο ορθοσιγμοειδές, οι 112 συνοδεύονται από επιχώριες λεμφαδενικές μεταστάσεις δηλαδή το ποσοστό των νεοπλασμάτων του ορθοσιγμοειδούς που αναπτύσσουν λεμφαδενικές μεταστάσεις είναι 42,91%, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για τα νεοπλάσματα του αριστερού και του δεξιού κόλου είναι 36,00% και 38,21%. Ωστόσο η διαφορά αυτή δεν αποδείχθηκε στατιστικώς σημαντική.

Πίνακας 5. Συσχέτιση Παρουσίας / Απουσίας επιχώριων λεμφαδενικών μεταστάσεων – Εντόπισης

		Εντόπιση (αρ. ασθενών)			Σύνολο
		Α	Δ	Ο	
Απουσία λεμφαδ/κής προσβολής	Νο ασθενών	16	97	149	262
Παρουσία λεμφαδ/κής προσβολής	Νο ασθενών	9	60	112	181
Σύνολο	Νο ασθενών	25	157	261	443

Α=ΑριστερόΚόλον, Δ= Δεξιό Κόλον, Ο= Ορθοσιγμοειδές

Συζήτηση

Το αδενοκαρκίνωμα παχέως εντέρου είναι η δεύτερη πιο συχνή μορφή καρκίνου στο δυτικό κόσμο¹. Στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών, όταν η νόσος διαγιγνώσκεται είναι ήδη σε προχωρημένο στάδιο. Στη μελέτη μας φάνηκε ότι το ποσοστό των περιπτώσεων νόσου σταδίου Α ήταν μόνο 4,06%. Τα πλέον συχνά στάδια διάγνωσης της νόσου ήταν τα στάδια Β2 και C2, με ποσοστό 41,3% και 31,83%, αντίστοιχα, ενώ ακολουθούσαν κατά σειρά συχνότητας τα στάδια Β1, D και C1, με ποσοστά 12,18%, 6,99% και 3,61%, αντίστοιχα. Η καθυστέρηση αυτή στη διάγνωση οφείλεται στο γεγονός ότι η νόσος δεν δίνει συμπτώματα έως τα προχωρημένα στάδια αυτής, ενώ συνήθως η συμπτωματολογία της είναι άτυπη². Ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας που καθορίζει την 5ετή επιβίωση είναι το στάδιο της νόσου. Η 5ετής επιβίωση μετά από χειρουργική εξαίρεση είναι 90-100% για ασθενείς σταδίου Α, 65-85% για ασθενείς σταδίου Β1, 60-70% για ασθενείς σταδίου Β2, 55-65% για ασθενείς σταδίου Β3, 40-50% για ασθενείς σταδίου C1, 25-35% για ασθενείς σταδίου C2 και 0-20% για ασθενείς σταδίου C3 ενώ για ασθενείς σταδίου D η μέση διάρκεια επιβίωσης είναι 6-12 μήνες³. Ο δεύτερος πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας είναι ο βαθμός διαφοροποίησης της νόσου. Στη μελέτη μας όλοι οι όγκοι ήταν αδενοκαρκινώματα κυρίως μέσης βαθμίδος διαφοροποίησης, με τους χαμηλής διαφοροποίησης και αδιαφοροποίητους όγκους να αντιπροσωπεύουν ποσοστό μικρότερο του 10% του συνόλου των περιπτώσεων⁴. Η πιο συχνή θέση εντόπισης της νόσου ήταν στο ορθοσιγμοειδές και ακολουθούσαν το δεξιό και το αριστερό κόλον. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αλλαγή της κατανομής με αύξηση της συχνότητας εντόπισης σε περισσότερο κεντρικές θέσεις του κόλου⁵. Αναλυτικότερα, το 25% του συνόλου των περιπτώσεων αδενοκαρκινώματος παχέως εντέρου εντοπίζεται στο τυφλό και στο ανιόν κόλον, το 25% στο κατίον κόλον και στο κεντρικό σιγμοειδές, το 25% στο ορθό και στο περιφερικό σιγμοειδές, ενώ το υπόλοιπο 25% των περιπτώσεων κατανέμεται οπουδήποτε στο κόλον⁶. Στο αδενοκαρκίνωμα

του ορθού, η αναλογία ανδρών προς γυναικών είναι 2:1, ενώ σε κεντρικότερες θέσεις εντόπισης της νόσου δεν παρατηρούνται διαφορές στη συχνότητα μεταξύ των δύο φύλων⁷. Στην πλειονότητα επρόκειτο για όγκους ελκωτικού τύπου. Από τη στατική ανάλυση προέκυψε ότι οι ελκωτικού τύπου όγκοι αναπτύσσονται κυρίως στο αριστερό κόλον και στο ορθοσιγμοειδές, ενώ οι πολυποειδείς όγκοι εξορμούνται κατά κύριο λόγο από το δεξιό κόλον.

Τα αδενοκαρκινώματα που εμφανίζονται στο τυφλό και στο ανιόν κόλον έχουν συνήθως πολυποειδή μορφολογία και δεν προκαλούν απόφραξη. Αντίθετα, τα αδενοκαρκινώματα που εμφανίζονται στο κατίον κόλον και στο ορθοσιγμοειδές είναι ελκωτικής μορφολογίας, δακτυλιοειδή, κυκλωτερώς αναπτυσσόμενα καρκινώματα με υπεργερά χείλη δακτυλίου, τα οποία πολύ συχνά προκαλούν απόφραξη. Η μορφολογία φάνηκε ότι έχει άμεση σχέση με το μέγεθος του όγκου, με τα πολυποειδή νεοπλάσματα να έχουν κατά κανόνα μεγαλύτερο μέγεθος από τα ελκωτικά. Το μέγεθος του όγκου σχετίζεται με το στάδιο της νόσου, με τους όγκους σταδίου Β2 να έχουν κατά κανόνα μεγαλύτερο μέγεθος από τους όγκους σταδίου C1.

Επιπλέον, οι όγκοι σταδίου Β2 έχουν παραπλήσιο μέγεθος με τους όγκους σταδίου C2, ενώ οι όγκοι σταδίου Β1 έχουν κατά κανόνα παραπλήσιο μέγεθος με τους όγκους σταδίου C1. Ένα ακόμα στοιχείο που προκύπτει από τη στατιστική μας ανάλυση είναι ότι οι όγκοι σταδίου Α και D έχουν περίπου ίδια μέση μέγιστη διάμετρο. Από τα παραπάνω αποτελέσματα, επιβεβαιώνεται ότι μεγαλύτερη σημασία για τον καθορισμό του σταδίου της νόσου και κατά συνέπεια για την πρόγνωση, έχει ο βαθμός διήθησης του τοιχώματος του οργάνου, παρά το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου.

Η μελέτη μας έδειξε ότι τα ελκωτικά νεοπλάσματα σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα πλήρους διήθησης του τοιχώματος του οργάνου σε σχέση με τα πολυποειδή. Αυτό φαίνεται από το γεγονός ότι στους ασθενείς σταδίων Β2 και C2, τα ελκωτικά νεοπλάσματα απαντούν σε διπλάσια συχνότητα από τα πολυποειδή, ενώ στους

ασθενείς σταδίου C1, Β1 και Α, η συχνότητα εμφάνισης ελκωτικών και πολυποειδών όγκων είναι ίδια. Τα ελκωτικά νεοπλάσματα εμφάνισαν και αυξημένη συχνότητα επιχώριας λεμφαδενικής μεταστατικής νόσου συγκριτικά με τα πολυποειδή, ενώ επιπλέον σχετίστηκαν πιο συχνά και με την παρουσία μεταστάσεων σε απομακρυσμένα όργανα. Προκύπτει, λοιπόν, ότι τα ελκωτικά νεοπλάσματα είναι περισσότερο επιθετικά νεοπλάσματα.

Από τη μελέτη μας δίνεται η εντύπωση ότι και τα νεοπλάσματα με ορθοσιγμοειδική εντόπιση έχουν μια πιο επιθετική βιολογική συμπεριφορά αφού σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα πλήρους διήθησης του τοιχώματος του οργάνου και συνδέονται με συχνότερη επιχώρια λεμφαδενική μεταστατική προσβολή, συγκριτικά με τα νεοπλάσματα που εντοπίζονται στο αριστερό και δεξιό κόλον. Η νόσος κάνει την εμφάνισή της μετά το 10 έτος της ηλικίας και η επίπτωσή της αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας, φτάνοντας στο μέγιστό της μεταξύ 60^{ου} και 75^{ου} έτους. Λιγότερο από το 20% του συνόλου των περιπτώσεων αδενοκαρκινώματος παχέως εντέρου εμφανίζεται πριν το 50^ο έτος της ηλικίας, ενώ η επίπτωση φθίνει μετά το 85^ο έτος⁸. Στη μελέτη μας περιελάβαμε ασθενείς ηλικίας 27 έως 92 ετών με διάμεση ηλικία αυτή των 70 ετών.

Από τη στατιστική μας ανάλυση προέκυψε ότι η επιχώρια λεμφαδενική μεταστατική νόσος ήταν πιο συχνή σε μικρότερες ηλικίες. Αξιοσημείωτο είναι ότι η διαφορά αυτή στην ηλικία την διαμορφώνουν μόνο οι ελκωτικής μορφολογίας όγκοι, αφού, όπως περιγράψαμε, ο μέσος όρος ηλικίας ασθενών με πολυποειδούς μορφολογίας όγκους που εμφανίζουν λεμφαδενικές μεταστάσεις, δεν διαφέρει από τον μέσο όρο ηλικίας ασθενών με πολυποειδούς μορφολογίας όγκους που δεν εμφανίζουν λεμφαδενικές μεταστάσεις. Δηλαδή, οι ελκωτικής μορφολογίας όγκοι, σχετίζονται πιο συχνά με την παρουσία επιχώριων, λεμφαδενικών μεταστάσεων σε μικρότερες ηλικίες. Συνοψίζοντας λοιπόν, θα μπορούσαμε να πούμε ότι ένα βλεννώδες, χαμηλής διαφοροποίησης, ελκωτικού τύπου αδενοκαρκίνωμα ορθοσιγμοειδούς σε νεαρή ηλικία έχει την πιο επιθετική βιολογική συμπεριφορά.

Η στατιστική ανάλυση που περιγράψαμε επιχείρησε να αξιολογήσει και να βρει πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των κλασικών προγνωστικών δεικτών που είναι το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου, ο βαθμός διήθησης του τοιχώματος, η παρουσία επιχώριων λεμφαδενικών μεταστάσεων καθώς και μεταστάσεων σε απομακρυσμένα όργανα, η θέση εντόπισης, η μορφολογία, ο βαθμός διαφοροποίησης, ο ιστολογικός τύπος, καθώς και ηλικία του ασθενούς. Δεδομένου ότι όλοι οι όγκοι ήταν αδενοκαρκινώματα, δεν ήταν δυνατό να διεξαχθούν συμπεράσματα για τη σχέση του ιστολογικού τύπου με άλλες προγνωστικές παραμέτρους. Επίσης, το γεγονός ότι οι υψηλής και μέσης διαφοροποίησης όγκοι αντιπροσώπευαν ποσοστό άνω του 90%, δεν βοήθησε να εξαχθούν χρήσιμα συμπεράσματα για τη σχέση του βαθμού διαφοροποίησης με τους υπόλοιπους προγνωστικούς δείκτες. Στις ημέρες μας, η χρήση της επικουρικής μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας επιφυλάσσεται για ασθενείς οι οποίοι έχουν υψηλή πιθανότητα υποτροπής⁹.

Τέτοιες κατηγορίες ασθενών είναι οι ασθενείς με επιχώριες λεμφαδενικές μεταστάσεις καθώς και οι ασθενείς που παρουσιάζουν πλήρη διήθηση του τοιχώματος του οργάνου^{10,11,12}. Οι ασθενείς σταδίου B2, C1 και C2 είναι οι ομάδες ασθενών που λαμβάνουν επικουρική μετεγχειρητική χημειοθεραπεία και υποβάλλονται σε περιοδικό επανέλεγχο^{13,14,15}. Ωστόσο

υπάρχουν ασθενείς σταδίων B1 και A που παρουσιάζουν μια ασυνήθιστα κακή πορεία νόσου με πρώιμη ανάπτυξη απομακρυσμένων υποτροπών καθώς και ασθενείς σταδίου B2, C1 και C2 που συνοδεύονται από μία άριστη βιολογική συμπεριφορά της νόσου ακόμα και χωρίς μετεγχειρητική χημειοθεραπεία^{16,17,18}. Αυτό μας δείχνει ότι, οι κλασικοί προγνωστικοί δείκτες από μόνοι τους, δεν επαρκούν για την εκτίμηση της βιολογικής πορείας της νόσου σε όλες τις υποομάδες ασθενών¹⁹.

Η πρόσφατη αξιολόγηση παραμέτρων, όπως, η φλεβική λεμφαγγειακή και περινευρική διήθηση από τον πρωτοπαθή όγκο σε συνδυασμό με τους υπάρχοντες προγνωστικούς δείκτες, παρουσίασε νέες προγνωστικές υποομάδες ασθενών²⁰. Ιδιαίτερο βάρος δίνεται στην ύπαρξης νεοπλασματικών κυττάρων τόσο στα ενδοτοιχωματικά όσο και εξωτοιχωματικά φλεβίδια του οργάνου. Έτσι, η φλεβική διήθηση, η οποία θεωρείται προπομπός των απομακρυσμένων αιματογενών μεταστάσεων, αποδείχθηκε ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας κινδύνου^{21,22}.

Συμπερασματικά, για την εκτίμηση της πρόγνωσης του αδενοκαρκινώματος παχέως εντέρου χρειάζεται αναθεώρηση και συμπλήρωση των ήδη υπάρχοντων προγνωστικών δεικτών. Έτσι η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να συνεχιστεί με στόχο την τελειοποίηση του συστήματος αξιολόγησης της πρόγνωσης της νόσου.

REFERENCES

1. The incidence of colonic and rectal cancer in men and women of all geographic areas from 1950-88, and mortality rates for the total United States population. Rates age-adjusted to 1970 standard million Source NCI SEER Program
2. Astler V.B, Collier FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954; 139:846-51
3. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985;312:1465-72
4. Ponz de Leon, Sant M, Micheli A, Sacchetti C, DiGregorio C, Fante R, et al. Clinical and pathologic prognostic indicators in colorectal cancer: a population based study. *Cancer* 1992; 69:626-35
5. Michelassi F, Ayala JJ, Balestracci T, Goldberg R, Chappell R, Block GE. Verification of a new clinico-pathologic staging system for colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg* 1991; 214: 11-8
6. Crucitti F, Sofo L, Doglietto GB, Bellantone R, Ratto C, Bossola M, et al. Prognostic factors in colorectal cancer: current status and new trends. *J Surg Oncol* 1991; 12 (suppl): 76-82
7. Shepherd NA, Saraga EP, Lovw SB, Jass JR: Prognostic factors in colonic cancer. *Histopathology* 1989; 14: 613-20

8. Halvorsen TB, Seim E. Degree of differentiation in colorectal adenocarcinomas: a multivariate analysis of the influence of survival. *J Clin Pathol* 1988; 41: 532-7
9. Halvorsen TB, Seim E. Influence of mucinous components on survival in colorectal adenocarcinomas: a multivariate analysis. *J Clin Pathol* 1988; 41: 1068-72
10. Wiggers T, Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancers after curative resections. *Dis Colon Rectum* 1988;31:33-41
11. Wiggers T, Arends JW, Schutte B, Volovics A, Bosman FT. A multivariate analysis of pathologic prognostic indicators in large bowel cancer. *Cancer* 1988;61:386-95
12. Schmitz-Moormann P, Himmelmann GW, Baum U, Nilles M. Morphological predictors of survival in colorectal carcinoma: univariate and multivariate analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987;113:586-92
13. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, Newland RC, Pheils MT, Smyth E, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br J Surg* 1985; 72:698-702
14. Wied U, Nilsson T, Knudsen JB, Sprechler M, Johansen A. Postoperative survival of patients with potentially curable cancer of the colon. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 233-5
15. Kruskal WH, Wallis WA. Use of ranks in one-criterion variance analysis. *J Am Stat Assoc* 1952; 47: 583-621
16. Minsky BD, Miles C, Recht A, Rich TA, Chaffey JT. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum: the influence of blood vessel invasion. *Cancer*: 1988; 61: 14147-24
17. Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A, Chaffey JT. Potentially curative surgery of colon cancer: 2. The influence of blood vessel invasion. *J Clin Oncol* 1988; 6: 119-27
18. Hom A, Dahi O, Morild I. The role of venous and neural invasion on survival in rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 598-601
19. Horn A, Dahl O, Morild I. Venous and neural invasion as predictors of recurrence in rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 798-804
20. Dirschmid K, Lang A, Mathis G, Haid A, Hansen M. Incidence of extramural venous invasion in colorectal carcinoma: findings with a new technique. *Hum Pathol* 1996; 27: 1227-30
21. Blumberg D, Paty PB, Picon AI, Guillem JG, Klimstra DS, Minsky BD, et al. Stage I rectal cancer: identification of high risk patients. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 574-80
22. Sternberg A, Sibirsky O, Cohen D, Blumenson L, Petrelli N. Validation of a New Classification System Resected Colorectal Adenocarcinoma. *Cancer* 1999; 86: 782- 92

ΣΥΝΔΡΟΜΟ PSEUDO – MEIGS ΚΑΙ STRUMA OVARIII: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

PSEUDO – MEIGS SYNDROME AND STRUMA OVARIII: CASE REPORT

Πέτσα Α.¹, Καραϊσκάκης Π.¹, Κοκκινόπουλος Τ.²

Petsa A.¹, Karaiskakis P.¹, Kokkinopoulos T.²

¹Μαιευτικό – Γυναικολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»

¹Department of Obstetrics – Gynecology, “Alexandra” Hospital

²Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Σόφιας

²Medical School, University of Sofia

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Το σύνδρομο Pseudo – Meigs χαρακτηρίζεται από πλευριτική συλλογή και/ή ασκίτη και οφείλεται σε όγκο πυέλου, με εξαίρεση το ίνωμα. Οι ωοθηκικοί όγκοι που μπορούν να το προκαλέσουν είναι τα ώριμα τερατώματα (struma ovarii), τα ορώδη ή τα βλενώδη κυσταδενώματα, οι όγκοι εκ γεννητικών κυττάρων (germ cells tumors) και οι μεταστατικοί όγκοι από το γαστρεντερικό σύστημα (κόλον ή στόμαχο).

Σκοπός: Είναι η παρουσίαση του τρόπου διαχείρισης ενός περιστατικού που προσήλθε στο νοσοκομείο μας.

Υλικό – Μέθοδος: Μία 65χρονη γυναίκα (G0,P0) προσήλθε στο νοσοκομείο μας λόγω έντονης διάτασης της κοιλιακής χώρας από 4μήνου.

Αποτελέσματα: Κατά την εισαγωγή της, η ασθενής υποβλήθηκε σε απεικονιστικό έλεγχο με υπερηχογράφημα και αξονική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας, καθώς και αξονική τομογραφία θώρακος. Αναδείχτηκε μεγάλη ασκίτικη και πλευριτική συλλογή. Στην ανατομική θέση της δεξιάς ωοθήκης, αναγνωρίστηκε εστιακή αλλοίωση διαστάσεων 3,2x2,5cm με πυκνότητα λίπους και μικρές περιφερικές αποτιτανώσεις, συμβατή με ώριμο κυστικό τεράτωμα. Σε επαφή και άνωθεν της προαναφερθείσας βλάβης, απεικονίστηκε υπεραγγειούμενη αλλοίωση 4,4x3,4cm με μικρές υπόπυκνες περιοχές.

ABSTRACT

Introduction: Pseudo-Meigs syndrome is characterized by the co-existence of pleural effusion and/or ascites and it is caused by pelvic tumors (usually ovarian), apart from fibroma. Ovarian tumors that are involved are: mature teratomas (struma ovarii), serous or mucinous cystadenomas, germ cell tumors, and metastatic tumors from gastrointestinal tract (colon or stomach).

Objective: Presentation of the management of a woman, who referred to our hospital, with this kind of tumor.

Material and Methods: A 65 – year old woman (G0, P0) was admitted to our hospital claiming that she suffered from severe distention of the abdomen for the last 4 months.

Results: After the patient’s admission, she underwent imaging evaluation with a gynecological vaginal ultrasound and computed tomography of the chest and the abdomen. It revealed massive intraperitoneal ascites and pleural effusion. In the anatomic location of the right ovary, a nodular mass measuring 3.2x2.5cm was identified. This mass had fat density and small peripheral calcifications. This image was compatible with mature cystic teratoma. Above and in contact with this mass, another mass with abundant vascularization measuring 4.4x4.3cm with small hypodense areas was found.

Λόγω της έντονης αγγειοβρίθειας, αφορούσε πιθανότατα germ cell όγκο που αναπτύχθηκε σε έδαφος ώριμου κυστικού τερατώματος, χωρίς να μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο άλλου είδους βλάβης ή δύο ανεξάρτητων οντοτήτων. Δεν ανευρέθηκαν διογκωμένοι λεμφαδένες σε κοιλία ή θώρακα, ούτε οζώδους ή διηθητικού τύπου αλλοιώσεις στο πνευμονικό παρέγχυμα. Από τον εργαστηριακό έλεγχο, ανευρέθηκε αυξημένη τιμή στο καρκινικό αντιγόνο Ca – 125 (352U/mL). Η ασθενής υποβλήθηκε σε κοιλιακή ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων, επιπλεκτομή και λήψη βιοψιών. Η ιστολογική εξέταση έθεσε τη διάγνωση του ώριμου κυστικού τερατώματος στη δεξιά ωοθήκη, αποτελούμενο κυρίως από θυρεοειδικό ιστό (struma ovarii). Μετά την εκτομή του όγκου, η λοιπή συμπτωματολογία (ασκίτης και πλευριτική συλλογή) υποχώρησαν πλήρως.

Συμπέρασμα: Το σύνδρομο Pseudo – Meigs πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση για πλευριτική και ασκίτικη συλλογή. Οι ασθενείς πρέπει πάντα να υποβάλλονται σε ερευνητική λαπαροτομία. Η χειρουργική εξαίρεση κατέχει κυρίαρχο ρόλο για την πλήρη ύφεση της νόσου σε περιπτώσεις καλόθων όγκων. Η θεραπεία του struma ovarii αφορά τη χειρουργική του εξαίρεση, προκειμένου να τεθεί η ιστολογική διάγνωση και να αποκλειστεί το ενδεχόμενο κακοήθειας. Μετεγχειρητικά, η παρακολούθηση των υποτροπών γίνεται με τη μέτρηση της θυρεοσφαιρίνης. Η πρόγνωση της νόσου είναι πολύ καλή, όταν δε συνυπάρχει κακοήθεια.

Λέξεις – κλειδιά: Σύνδρομο Pseudo – Meigs, struma ovarii, πλευριτική συλλογή, ασκίτης, πρόγνωση, θεραπεία.

Due to the rich vascularization, it was considered as a germ cell tumor that had grown on a previously existing cystic teratoma. Nevertheless, it was not possible to exclude the possibility that it was some other kind of lesion or that there were two different clinical conditions. No lymph nodes in the chest or the abdomen were found. The level of serum Ca – 125 was elevated (352IU/L). She was submitted to hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy, omentectomy, and exploratory laparotomy. Biopsy revealed mature cystic teratoma in the right ovary, composed predominantly of mature thyroid tissue (struma ovarii). After the resection of the tumor, symptoms (ascites and pleural effusion) were completely remitted.

Conclusions: Pseudo-Meigs syndrome should be considered as a rare differential diagnosis for pleural and ascites effusions. Thus they should always undergo exploratory laparotomy. Surgical therapy has a very important role for the complete remission of the disease in cases of benign tumors. Treatment of struma ovarii regards surgical resection of the tumor, in order to obtain histopathological diagnosis and rule out malignancy. Post-operatively, follow – up of recurrences is performed with thyroglobulin. Prognosis of this condition is very good, when there is no malignant disease.

Key words: Pseudo – Meigs syndrome, struma ovarii, pleural effusion, ascites, prognosis, treatment.

Εισαγωγή

Η συνύπαρξη πυελικού όγκου, υδροθώρακα και ασκίτη αποτελεί μία κατάσταση που είχε γίνει γνωστή από τα τέλη του 19^{ου} αιώνα. Τα χαρακτηριστικά της ασθένειας περιγράφηκαν για πρώτη φορά το 1937 από τους Meigs και Cass. Την ίδια χρονιά, ο Road το ονόμασε σύνδρομο Meigs. Σήμερα, το σύνδρομο Meigs ορίζεται ως η συνύπαρξη ινώματος, υδροθώρακα και ασκίτη.

Το σύνδρομο Pseudo – Meigs χαρακτηρίζεται από πλευριτική συλλογή και/ή ασκίτη και οφείλεται σε όγκο πυέλου, με εξαίρεση το ίνωμα. Οι ωοθηκικοί όγκοι που μπορούν να προκαλέσουν το σύνδρομο Pseudo – Meigs είναι τα ώριμα τερατώματα (struma ovarii), τα ορώδη ή τα βλεννώδη κυσταδενώματα, οι όγκοι εκ γεννητικών κυττάρων (germ cells tumors) και οι μεταστατικοί όγκοι από το γαστρεντερικό σύστημα (κόλον ή στόμαχο).

Το Struma Ovarii αποτελεί σπάνιο όγκο των ωοθηκών. Περιγράφηκε πρώτη φορά από τον vonKlden το 1895 και από τον Gottschalk το 1899. Χαρακτηρίζεται από την κυρίαρχη παρουσία θυρεοειδούς ιστού (> 50%) ή το σχηματισμό ενός συστατικού του ώριμου κυστικού τερατώματος, το οποίο αναγνωρίζεται μακροσκοπικά. Αποτελεί το συχνότερο τύπο ώριμου τερατώματος και το 3% των τερατωμάτων των ωοθηκών. Συνδέεται συχνά με ασκίτη, πλευριτική συλλογή και υψηλά επίπεδα Ca – 125. Αντιπροσωπεύει το 1% των ωοθηκικών όγκων. Εμφανίζεται κυρίως στην 5^η και 6^η δεκαετία.

Και τα δύο αυτά σύνδρομα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στη διαφορική διάγνωση σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι οποίες παρουσιάζουν είτε πρωτοεμφανιζόμενο, είτε υποτροπιάζοντα υδροθώρακα και ασκίτη. Η προεγχειρητική διαφορική διάγνωση μεταξύ τους δεν προσφέρει ιδιαίτερες πληροφορίες και, για αυτό το λόγο, δεν είναι ιδιαίτερα χρήσιμη, δεδομένου ότι η χειρουργική εκτομή του όγκου είναι η μόνη θεραπευτική επιλογή και οδηγεί στην επίλυση της κατακράτησης των υγρών και στις δύο περιπτώσεις.

Περιγραφή περιστατικού

Μία 65χρονη γυναίκα (G0,P0) προσήλθε στο νοσοκομείο μας λόγω έντονης διάτασης της κοιλιακής χώρας από 4μήνου. Από το **ατομικό της αναμνηστικό**, ανέφερε αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και θυρεοειδεκτομή υπό φαρμακευτική αγωγή. Ανέφερε επίσης ότι δεν έχει υποβληθεί ποτέ σε γυναικολογικό έλεγχο. Κατά την **κλινική εξέταση**, ανευρέθηκαν: διόγκωση της κοιλίας και παρουσία ασκίτικού υγρού. Από τον **εργαστηριακό έλεγχο**, ανευρέθηκε αυξημένη τιμή στο καρκινικό αντιγόνο Ca – 125 (352U/mL).

Στον **απεικονιστικό έλεγχο**, ο οποίος πραγματοποιήθηκε με υπερηχογράφημα και αξονική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας, καθώς και αξονική τομογραφία θώρακος, αναδείχτηκε μεγάλη ασκίτική και πλευριτική συλλογή. Στην ανατομική θέση της δεξιάς ωοθήκης, αναγνωρίστηκε εστιακή αλλοίωση διαστάσεων 3,2x2,5cm με πυκνότητα λίπους και μικρές περιφερικές αποτιτανώσεις, συμβατή με ώριμο κυστικό τεράτωμα. Σε επαφή και άνωθεν της προαναφερθείσας

βλάβης, απεικονίστηκε υπεραγγειούμενη αλλοίωση 4,4x3,4cm με μικρές υπόπυκνες περιοχές. Λόγω της έντονης αγγειοβρίθειας, αφορούσε πιθανότατα germ cell όγκο που αναπτύχθηκε σε έδαφος ώριμου κυστικού τερατώματος, χωρίς να μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο άλλου είδους βλάβης ή δύο ανεξάρτητων οντοτήτων. Δεν ανευρέθηκαν διογκωμένοι λεμφαδένες σε κοιλία ή θώρακα, ούτε οζώδους ή διηθητικού τύπου αλλοιώσεις στο πνευμονικό παρέγχυμα.

Η ασθενής υποβλήθηκε σε κοιλιακή ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων, επιπλεκτομή και λήψη βιοψιών. Η ιστολογική εξέταση έθεσε τη διάγνωση του ώριμου κυστικού τερατώματος στη δεξιά ωοθήκη, αποτελούμενο κυρίως από θυρεοειδικό ιστό (struma ovarii). Μετά την εκτομή του όγκου, η λοιπή συμπτωματολογία (ασκίτης και πλευριτική συλλογή) υποχώρησαν πλήρως.

Συζήτηση

Το σύνδρομο Pseudo – Meigs μπορεί να συνυπάρχει είτε με καλοήγη, είτε με κακοήγη νεοπλασμάτα. Η αιτιολογία της κατακράτησης υγρών σε κοιλία και θώρακα παραμένει ασαφής, αν και φαίνεται να σχετίζονται με λεμφική απόφραξη. Το σύνδρομο Pseudo – Meigs πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται από το μεταστατικό καρκίνο πυέλου. Ωστόσο, η ωοθηκική μάζα, σε συνδυασμό με υδροθώρακα και ασκίτη, δεν αποτελεί πάντα κακοήθεια, ακόμα και εάν το καρκινικό αντιγόνο Ca – 125 ανευρίσκεται αυξημένο. Υπάρχουν και ορισμένες καλοήθεις βλάβες που προκαλούν το σύνδρομο Pseudo – Meigs, όπως τα ώριμα τερατώματα (struma ovarii), τα ορώδη ή τα βλεννώδη κυσταδενώματα, οι όγκοι εκ γεννητικών κυττάρων (germ cells tumors) και τα λειομύματα της μήτρας.

Σπάνιες αιτίες του συνδρόμου αποτελούν οι δευτερογενείς όγκοι των ωοθηκών από κακοήθειες στο γαστρεντερικό σύστημα (κυρίως από το κόλον ή το ορθό και το στομάχι). Επίσης, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις που οφείλονται σε όγκους Krukenberg.

Το struma ovarii συχνά μιμείται κακοήγη νεοπλασμάτα της ωοθήκης λόγω των πολύχρωμων κυστικών σχηματισμών, του ασκίτη και του καρκινικού αντιγόνου Ca – 125. Είναι συνήθως καλοήθης, ενώ κακοήθης εξαλλαγή μπορεί να συμβεί στο 1/3 των περιπτώσεων. Η

συμπτωματολογία με την οποία προσέρχονται οι ασθενείς είναι: κοιλιακό άλγος, ψηλαφητή μάζα και παθολογική κολπική αιμόρροια με ασκίτη και υδροθώρακα.

Η διάγνωση βασίζεται μόνο στο αποτέλεσμα της ιστολογικής εξέτασης, όπου αναγνωρίζονται κυστικές μάζες με ζελατινώδες περιεχόμενο. Άλλα στοιχεία χαρακτηριστικά του συγκεκριμένου όγκου είναι το καφεοειδές χρώμα των σχηματισμών, οι οποίοι είναι συμπαγείς, κυστικοί, με παρουσία θυρεοειδικού ιστού. Κατά την ανοσοϊστοχημεία, η ανίχνευση του αντισώματος της TSH μπορεί να φανεί χρήσιμη.

Παραδοσιακά, το struma ovarii αντιμετωπίζεται μέσω χειρουργικής εκτομής της ωοθηκικής κύστης ή του ωοθηκικού όγκου. Ωστόσο, υπάρχει μεγάλη διχογνωμία για το εάν η εκτομή πρέπει να είναι ριζική ή συντηρητική και για το ποια είναι η βέλτιστη χειρουργική προσέγγιση. Η συντηρητική αντιμετώπιση προτιμάται κυρίως σε γυναίκες που δεν έχουν ολοκληρώσει τον οικογενειακό τους

προγραμματισμό. Συστήνεται επίσης η λαπαροσκοπική προσέγγιση για την αφαίρεση των συγκεκριμένων όγκων, καθώς ανευρέθηκε ότι σχετίζεται με μικρότερης διάρκειας νοσηλεία και λιγότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές.

Συμπεράσματα

Το σύνδρομο Pseudo – Meigs πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση για πλευριτική και ασκίτική συλλογή. Οι ασθενείς πρέπει πάντα να υποβάλλονται σε ερευνητική λαπαροτομία. Η χειρουργική εξαίρεση κατέχει κυρίαρχο ρόλο για την πλήρη ύφεση της νόσου σε περιπτώσεις καλόηθων όγκων. Η θεραπεία του συγκεκριμένου όγκου αφορά τη χειρουργική του εξαίρεση, προκειμένου να τεθεί η ιστολογική διάγνωση και να αποκλειστεί το ενδεχόμενο κακοήθειας. Μετεγχειρητικά, η παρακολούθηση των υποτροπών γίνεται με τη μέτρηση της θυρεοσφαιρίνης. Η πρόγνωση της νόσου είναι πολύ καλή, όταν δε συνυπάρχει κακοήθεια.

REFERENCES

- 1.Papanikolaou C., Fortounis K., Ainalis S., Biba K., Papanikolaou A., Hatzitheoxaris G. Pseudo-Meigs Syndrome: A Case Report. Internet Scientific Publications. Διαθέσιμο στο: <https://ispub.com/IJPA/4/2/13378>. Ανακτήθηκε στις 10/05/2015.
- 2.Sivrioglu AK., Saglam M., Sonmez G., Deveer M. Pseudo – Meigs' syndrome associated with struma ovarii. BMJ Case Rep 2013. Ανακτήθηκε στις 10/05/2015.
- 3.Wee J., Li X., Chern B., Chua I. Struma ovarii: management and follow – up of a rare ovarian tumour. Singapore Med J 2015; 56(1): 35 – 39. Ανακτήθηκε στις 10/05/2015.
- 4.Lessnau KD. Meigs Syndrome. Medscape. Ανακτήθηκε στις 10/05/2015.
- 5.Sinha N. Struma Ovarii with elevated Ca – 125 levels and ascites mimicking advanced ca ovary. Journal of Clinical and Diagnostic Research, 2014 Mar, Vol. 8 (3); 140 – 141. Ανακτήθηκε στις 05/11/2015.
- 6.Kelly J., Chelmow D., Hughes S. Medscape: Struma Ovarii. Διαθέσιμο στο: <http://emedicine.medscape.com/article/256937-overview>. Ανακτήθηκε στις 05/11/2015.
- 7.Yoo S., Chang K., Lyu M., Chang S., Ryu H., Kim H. Clinical characteristics of struma ovarii. Διαθέσιμο στο: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2676458/>. Ανακτήθηκε στις 05/11/2015.

ΕΙΚΑΣΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΑΠΟ...**ARTISTIC INTERVENTIONS BY...**

τον Παναγιώτη Φερεντίνο

Panagiotis Ferentinos

Ο Παναγιώτης Φερεντίνος ζει και δημιουργεί ανάμεσα στην Ελλάδα και το Λονδίνο. Απόφοιτος σημαντικών σχολών Καλών Τεχνών, με MFA- Master of Fine Art (Media) από την Slade School of Fine Art, UCL και πτυχία Χαρακτικής και Ζωγραφικής από την Α.Σ.Κ.Τ. Αθηνών. Έχει παρακολουθήσει μαθήματα ζωγραφικής, λογοτεχνίας και ποίησης στο Université Paris 8, στο Παρίσι, καθώς και μαθήματα σκηνογραφίας και γλυπτικής στην Α.Σ.Κ.Τ. Αθηνών. Το έργο του είναι πολύπλευρο και διακρίνεται από την χρήση παραδοσιακών και ψηφιακών μεθόδων στην χαρακτική, την γλυπτική, την εγκατάσταση, την performance και το κείμενο.



Συνθέτοντας το έργο Ανάμνηση, Επιτοίχιο Κολάζ, Ωδείο Αθηνών, Αθήνα, 2017. Μεταξοτυπία. 20 αλληλεπικαλυπτόμενα τυπώματα (70 x 100εκ. έκαστο). Διαστάσεις μεταβλητές.

Έχει πραγματοποιήσει ατομικές εκθέσεις ζωγραφικής και χαρακτικής σε Ελλάδα και εξωτερικό και έχει συμμετάσχει σε αντίστοιχες ομαδικές εκθέσεις. Έργα του βρίσκονται στην Ελλάδα, Κύπρο, Λονδίνο και Παρίσι (Saint-Denis Paris 8, Μουσείο UCL Λονδίνο, κ.α..) και σε ιδιωτικές συλλογές στην Ελλάδα και το εξωτερικό.

Πλούσιο είναι και το εκπαιδευτικό του έργο: Εικαστικός εκπαιδευτής εφήβων και ενηλίκων σε φορείς του Λονδίνου και της Ελλάδας, οργάνωση workshops, πραγματοποίηση διαλέξεων, κ.ά. Κάποιες από τις καλλιτεχνικές δραστηριότητές του πραγματοποιούνται και στην Πάτρα, την πόλη που γεννήθηκε.

Τα ενδιαφέροντά του είναι η δημιουργική γραφή, η φιλοσοφία, οι ξένες γλώσσες, το θέατρο, οι παραδοσιακοί χοροί. Μιλάει άριστα αγγλικά και γαλλικά.

Έχετε ένα πλούσιο βιογραφικό, διακρίσεις, βραβεία και είστε πολύ νέος ακόμα. Πείτε μας πώς και πότε ξεκίνησε η καλλιτεχνική σας δραστηριότητα;

Θα μπορούσαμε να θέσουμε ως αρχή της καλλιτεχνικής δραστηριότητας κάποιο χρονικό σημείο όπως την πρώτη έκθεση, την εισαγωγή στην ΑΣΚΤ ή την ολοκλήρωση του πρώτου πτυχίου. Ωστόσο, πιστεύω πως γι' αυτήν την ερώτηση οφείλω να γυρίσω ακόμα πιο πίσω, στα πρώτα παιδικά χρόνια· εκεί που η δημιουργική δραστηριότητα ήταν ατόφια ανάγκη έκφρασης, συνειδητή ή ασυνείδητη. Οι πρώτες γραφές σε μπλοκ, που υπήρχε μόνιμα στο κομοδίνο δίπλα απ' το κρεβάτι, αργότερα σε σχολή ζωγραφικής για παιδιά και εφήβους· έπειτα, γύρω στα 14 χρόνια, τα πρώτα μαθήματα ελεύθερου σχεδίου και χρώματος.

Από μεράκι περισσότερο, παρά μια σίγουρη επιλογή να ακολουθήσω σπουδές τέχνης. Σε εκείνα τα πρώτα καθοριστικά χρόνια, οφείλω να πω ότι μια ευρύτερη επαφή με δημιουργικές δραστηριότητες οριοθέτησε και τη συνέχεια. Χορός από 5 ετών, λίγο αργότερα η γραφή· τότε σε μορφή ημερολογιακής σκέψης και πότε ως μικρά δοκίμια. Η εικαστική γλώσσα και η γραφή, ως μέσα επικοινωνίας, με ακολουθούν μέχρι και σήμερα.

Ποια ήταν η θέση της οικογένειά σας για την επιλογή σας; Σας ενθάρρυνε;

Και οι δύο γονείς, καθένας με τον τρόπο του, μας έφεραν μπροστά από δημιουργικούς δρόμους κι έπειτα μας άφησαν να κάνουμε τις επιλογές μας. Εκεί που έβλεπαν πως “τραβάμε”, εκεί κι εκείνοι μας στήριζαν. Όταν πλέον βρισκόμουν στις τελευταίες τάξεις του Λυκείου κι έχοντας πάρει τις αποφάσεις μου, θυμάμαι διάφορους γνωστούς να ρωτούν τους γονείς μου για την απόφασή μου για τη σχολή Καλών Τεχνών. Η απάντηση της μητέρας μου ήταν πάντοτε: «χαρούμενος άνθρωπος είναι αυτός που ακολουθεί τ’ όνειρά του, έτσι θέλω τα παιδιά μου».



«Δέρμα» ή «Κατοικήσιμο Κολάζ». 2016-σε εξέλιξη. Performance. Διαστάσεις μεταβλητές. Διαστάσεις κολάζ 190 x 330 εκ.

Από πού εμπνέστε τα θέματα σας;

Το φιλτράρισμα της ζωής, των ανθρώπινων σχέσεων, της φύσης μας ως άνθρωποι και οι συμπεριφορές μας· αυτά θαρρώ μου δίνουν ώθηση για παραγωγή μέσα από την ύλη. Οι ανθρώπινοι προβληματισμοί γεννούν τις θεματολογίες. Κάποιες φορές σκέφτομαι για καιρό, «χωνεύω» την ανθρώπινη εμπειρία, κι έπειτα ξεκινά ο κινητήρας.

Μετά από μια περίοδο παύσης, σιωπής, θα μπω στο εργαστήρι μου και θα ξεκινήσω να δουλεύω. Στο ενδιαμέσο γράφω, διαβάζω, συζητώ. Είμαι από εκείνους που συζητούν τις ιδέες τους, τις ερευνούν, τις βιώνουν σαν εμπειρία.

Πείτε μας για την τεχνική και τη δουλειά σας.

Τα εικαστικά, όπως και η κάθε τέχνη, έχουν κι αυτά τεχνικό κομμάτι. Όπως λέω και στους μαθητές μου, είναι γλώσσα· έχει λεξιλόγιο κι αλφάβητο, όσο ασχολήσε με τη γλώσσα τόσο κι εκείνη βαθαίνει τη γνώση της.

Λόγω του ότι δουλεύω πολύ με υλικά, η τεχνική καταλήγει να γίνεται συνέχεια του χεριού, του εαυτού. Κάθε ιδέα απαιτεί και τον δικό της τρόπο,

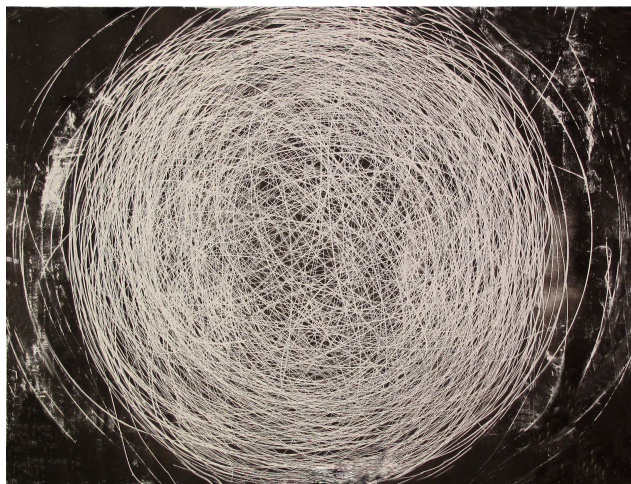
αυτός ο κάθε φορά νέος τρόπος ζητά και πολλή δουλειά με τα υλικά. Έτσι εμπλουτίζεται το έργο στο σύνολό του, με νέες προσεγγίσεις.

Υπάρχουν κάποιοι καλλιτέχνες, παλιοί ή σύγχρονοι, ή καλλιτεχνικά κινήματα που έχουν επηρεάσει περισσότερο τη δουλειά σας;

Παλιότερα είναι αλήθεια στεκόμουν και θαύμαζα, ρουφούσα σαν σφουγγάρι ή παθιαζόμουν με καλλιτέχνες, κινήματα, έργα. Με τα χρόνια, η σχέση μου με την ιστορία της τέχνης έγινε περισσότερο ερευνητική. Δηλαδή με αφορούσε το τι πράττει ένας καλλιτέχνης στην εποχή του, τι θίγει, σε ποιες κοινωνικές και πολιτικές συνθήκες γαλουχήθηκε για να ανταπάντησε με τη συγκεκριμένη δουλειά του. Συνεπώς, την ίδια στιγμή που θα εμπνευστώ με δουλειές από τον 20^ο αιώνα, έναν αιώνα-χειμαρρο αλλαγών και καινοτομιών, την ίδια στιγμή θα με συγκινήσει και κάτι απ’ τον αρχαίο κόσμο ή την Αναγέννηση.

Όλα κάπου συναντιούνται, μοιράζονται κοινό έδαφος. Αυτό το κοινό έδαφος έκφρασης, που κάλλιστα μπορείς να το νιώσεις σε ένα βίντεο και σε ένα αρχαίο γλυπτό, αυτό πλέον με αφορά περισσότερο από μεμονωμένες περιπτώσεις ρευμάτων ή καλλιτεχνών.

Τι μηνύματα περνάτε μέσα από τα έργα σας; Υπάρχουν κάποια συγκεκριμένα που θέλετε πάντα να προωθείται μέσα από αυτά;



Οξυγογραφία. Μια μήτρα (τσιγκός). 2008-09. Υψιτυπικό τύπωμα σε χαρτί Fabriano. Διαστάσεις χαρτιού: 70 x 100 εκ. Διαστάσεις τυπώματος: 60 x 80 εκ.

Μεγάλη κουβέντα το τι μηνύματα περνά ή αν τελικά περνά μηνύματα ένας καλλιτέχνης από τη δουλειά του. Ίσως τα λόγια ενός από τους βιογράφους του Νίτσε, όπου αναφέρεται στον λόγο (τη γλώσσα) του φιλόσοφου με τις λέξεις «κήρυγμα» και «ξόρκι», να μπορούσαν να μας βοηθήσουν σ' αυτό το ερώτημα. Το «κήρυγμα» δεν είναι πάντοτε το κυριολεκτικό κήρυγμα· μπορεί να είναι μοίρασμα, μια φωνή, ένα συμπέρασμα. Το «ξόρκι» να ανταποκρίνεται στο τι θέλει να διώξει, να αφήσει πίσω. Το τι σαν κοινωνίες ανακυκλώνουμε και δεν αφήνουμε πίσω.

Άλλοτε πάλι μήνυμα μπορεί να είναι η επιμονή ενός ατόμου να είναι

δημιουργικό, να αναζητά τον βαθύτερο κόσμο του ώστε να τον κάνει πράξη, εικόνα. Κι η εικόνα αυτή να μην συλιζάρεται ώστε να γίνει όμορφη, με την έννοια του «εμπορικά όμορφη». Ακόμη κι αυτό μπορεί να έχει ένα σημαντικό μήνυμα. Η ζωή του, η θέση ή η στάση του στα πράγματα, κι αυτό μπορεί να είναι μήνυμα απ' τον καλλιτέχνη στον θεατή.

Για το 2015-16 ήσασταν ο αποδέκτης του Βραβείου υψηλού κύρους Anthony Dawson Print Prize για αριστεία στο Printmaking από την Slade School of Fine Art.

Το βραβείο Anthony Dawson Print Prize 2015-16 για αριστεία στο Printmaking μου δόθηκε έπειτα από δύο χρόνια μεταπτυχιακής έρευνας όπου το τύπωμα έπαιξε σημαντικό ρόλο στη δουλειά μου. Αξιοποιώντας τις λεγόμενες “παραδοσιακές” τεχνικές είτε για να λειτουργήσουν αυτόνομα είτε ως “πρώτη ύλη”, στάδιο ή βήμα για περαιτέρω προσεγγίσεις στο χώρο, τη μετάβαση στη γλυπτική, την εγκατάσταση, και την performance.

Ένα άλλο σημαντικό κομμάτι αυτής της έρευνας αφορά στην ενσωμάτωση του ψηφιακού, του 3D (σκανάρισμα και τύπωμα) που με οδήγησε στην γλυπτική φόρμα κι αυτή με τη σειρά της στη διάδραση με το κοινό, το έργο στον δημόσιο χώρο. Αυτός ο πειραματισμός μαζί με θεωρητική έρευνα οδήγησε και στο μεταπτυχιακό μου «Απόλλωνος Πατροκτονία».

«Απόλλωνος Πατροκτονία». Πείτε μας δυο λόγια.

Άκουσα για πρώτη φορά την ιδέα της «Πατροκτονίας» κατά τη διάρκεια μιας διάλεξης στο Ίδρυμα Θεοχαράκη, περί τα δέκα χρόνια πριν, όταν η σημερινή Ομότιμη Καθηγήτρια της Ιστορίας της Τέχνης της Α.Σ.Κ.Τ., Νίκη Λοιζίδου, αναφέρθηκε στην πατροκτονία ως ζωτική αναγκαιότητα τόσο για την κοινωνία όσο και την τέχνη. Σε μια περίοδο όπου όλα φαίνονταν να έχουν γίνει, επιχειρηθεί ή ακόμη και δοκιμαστεί (καταναλωθεί), η ιδέα αυτή παρέμεινε στο μυαλό μου αδρανής έως και το 2009, όταν πολιτικές ανατροπές και κοινωνικές ανακατατάξεις ξέσπασαν στην Ελλάδα και στην Ευρώπη ευρύτερα. Έκτοτε, με απασχόλησε έντονα η επιτακτική αναγκαιότητα αλλαγής, μια πατροκτονία αυτής της κατάστασης και το νέο ξεκίνημα.

Η performance Απόλλωνος Πατροκτονία ήταν μια μακράς διάρκειας performance και εγκατάσταση στο δημόσιο χώρο κατά την διάρκεια της πτυχιακής μου έκθεσης στη Slade (Ιούλιος 2016). Ο performer εμφανίζεται να σπάει το στόμα του γλυπτού του Απόλλωνα κι έπειτα αποκαλύπτει ένα νέο γλυπτό (ο κύκλος της ζωής). Το «εργαστήρι γλυπτικής», ένας άλλος χώρος

παρουσίασης της πτυχιακής μου, λειτούργησε ως κινητήρας παραγωγής γύψινων αντιγράφων αναγκαία για την performance. Το γλυπτικό στοιχείο δρα ουσιαστικά ως πολλαπλό τύπωμα, ως υλικό χρήσης και μετάβασης στο επόμενο στάδιο που είναι η performance και στην συνέχεια η εγκατάσταση στον δημόσιο χώρο. Έτσι η μήτρα σιλικόνης “τυπώνει” αντίγραφα όχι για να σταθούν καθαυτά ως αντικείμενα (αγάλματα), αλλά ως μέρος μιας πορείας του έργου στο χώρο και σε άμεση ή έμμεση επαφή με τον θεατή.



Απόλλωνος Πατροκτονία - Performance. Έξω από την Slade. Λονδίνο, 2016. Performance, εγκατάσταση σε δημόσιο χώρο.

στάδιο και έπλασε πλέον τη χαρακτηριστική φόρμα. Στα εικαστικά εξάλλου όλα είναι συγκοινωνούντα δοχεία, η μια γνώση απαιτεί την άλλη και οι περισσότεροι καλλιτέχνες σήμερα, ειδικά στο εξωτερικό, είναι ανοιχτοί σε μέσα και νέες απόπειρες.

Το 2010 λάβατε την 1^η Τιμητική Διάκριση για τη σειρά χαρακτηριστικών «Κωνσταντινούπολη: Μνήμη και Φάντασμα», από την Οικουμενική Ομοσπονδία Κωνσταντινοπολιτών. Τι σας οδήγησε εξαρχής στην επιλογή του θέματος;

Βλέποντας μια ανακοίνωση για έναν διαγωνισμό από την Οικουμενική Ομοσπονδία Κωνσταντινοπολιτών, κάθισα αρχικά και σκέφτηκα τι σημαίνει για έναν άνθρωπο να ακούει αφηγήσεις ιστορικής μνήμης. Μια πόλη κοιτίδα πολιτισμού και σταυροδρόμι, η Κωνσταντινούπολη, υπήρξε τόπος για αιώνες για μέρος του λαού μας. Για άλλους θρύλος: η Πόλη, η Αγιά-Σοφιά. Για άλλους πόνος, ξεριζωμός: οι διωγμοί, το ανθρωποκυνηγητό. Έτσι ξεκίνησα να δουλεύω την ιδέα της Πόλης ως μνήμη κι ως φάντασμα. Αυτά τα δύο στοιχεία, σκέφτηκα, την συνθέτουν: ιστορική μνήμη και οπτασία ενός άλλου.

Η τέχνη σε περίοδο κρίσης. Τι σημαίνει αυτό για εσάς; Τι πιστεύετε ότι αυτό σημαίνει για τους υπόλοιπους; Πόσο κοντά στην τέχνη είναι πλέον οι Έλληνες;

Σταματά άραγε η ίδια η φύση να αναγεννά; Το ίδιο και μια κρίση: εκείνο που θέλει να φυτρώσει, θα βρει και έδαφος και χώρο. Το τι είναι αυτό, αν λέει κάτι και τι, αν ικανοποιεί το εμπορικό και αδιαφορεί για το πειραματικό, αυτά νομίζω εν καιρώ θα μας απασχολήσουν πολύ περισσότερο. Κάποιους, όχι όλους. Για εκείνον που βιώνει την κρίση, γιατί δεν αγγίζει όλους –κι όχι όλους το ίδιο–

Φαίνεται ότι η χαρακτηριστική σας έχει κερδίσει εξίσου με την ζωγραφική. Είναι για εσάς ένας διαφορετικός τρόπος έκφρασης;

Η χαρακτηριστική έχει υπάρξει για εμένα ένα πεδίο με τεράστιο άνοιγμα δυνατοτήτων. Η λεγόμενη «κουζίνα της χαρακτηριστικής», που άλλοτε προσφέρει απέραντη ελευθερία και πειραματισμό κι άλλοτε απαιτεί χειρουργικές κινήσεις ή ευλαβικό σεβασμό στους χρόνους, με κέρδισε γι' αυτήν ακριβώς την διπλή σχέση ελευθερίας και αφοσίωσης.

Η χαρακτηριστική εμπεριέχει και το σχέδιο και το χρώμα, άρα ουσιαστικά η ζωγραφική γνώση μετουσιώθηκε στο επόμενο

η κρίση, το βασικότερο είναι να κρατηθεί δημιουργικός, να είναι παρών χειροπιαστά. Το αν αυτό που φέρνει στο φως ανταποκρίνεται στα γούστα εκείνων που διαχειρίζονται την τέχνη –και στα χρόνια της κρίσης και πριν– κάποιες φορές δεν τον απασχολεί. Οι Έλληνες έχουν άποψη για την τέχνη, αλλά όχι πάντα από ενδιαφέρον γι' αυτήν. Ίσως γιατί ό,τι εκτίθεται, εύκολα σχολιάζεται. Χωρίς να σημαίνει πως το σχόλιο προσφέρει εποικοδομητικά.

Εκτός από τα εικαστικά, ασχολείστε και με τη λογοτεχνία. Το 2011 εκδώσατε την πρώτη σας ποιητική συλλογή με τίτλο «Αφέντη του “τόσο δα”».



Προσωπικά Γκράφιτι. 2011. Ξηρή χάραξη σε μήτρες PVC*, κολλαγραφίες, chine collé, λαδοπαστέλ. Υψιτυπικό και βαθυτυπικό τύπωμα. Τύπωμα σε χαρτί Fabriano. 107 x 100 εκ.(πολλαπλά περάσματα των ίδιων μητρών από την πρέσα, από διαφορετικές πλευρές).

Όπως ανέφερα και στην αρχή, ο γραπτός λόγος ως μέσο έκφρασης υπήρχε από πολύ νωρίς στη ζωή μου. Ο «Αφέντης του “τόσο δα”», ωστόσο, είναι η πρώτη γραπτή καταγραφή που γίνεται έκδοση. Ως “εικονοποιός” παρατηρούσα πάντοτε τον κόσμο γύρω μου. Πρώτα παρατηρούσα, επεξεργαζόμουν αυτό που παρατηρούσα, έπειτα το δούλευα. Ο «Αφέντης» υπήρξε αυτό ακριβώς: ένας καρπός παρατήρησης, βιωμένες εικόνες χρόνιας παρατήρησης που υπήρχαν μέσα μου ως ανθρώπινο υλικό, μάθημα ζωής. Ο διπλανός, ο άνθρωπος της καθημερινότητας. Ο μοναχικός διαβάτης, ο άνθρωπος που γίνεται πλήθος, ο άνθρωπος που του λείπει η επαφή. Ντόπιος ή μη ντόπιος, μετανάστης, άστεγος, χρήστης ουσιών, ζητιάνος. Ο άνθρωπος της ελληνικής μεγαλούπολης, της Αθήνας του σύγχρονου κόσμου.

Τι σκέψεις έχετε για το μέλλον; Ποια είναι τα όνειρα σας και τα επόμενα βήματά σας;

Πιστεύω ότι ο άνθρωπος πάντα σκέφτεται το μέλλον, κάτι εναποθέτει σ' αυτό. Όσο μεγαλώνει, ωστόσο, το αντιλαμβάνεται διαφορετικά. Κάνω όνειρα για το μέλλον, παλεύω το παρόν, και για το παρόν και το μέλλον, αν και μεγαλώνοντας, και ζώντας την ευθραυστότητα της ζωής, το πρώτο πράγμα που σκέφτομαι για το μέλλον είναι υγιή, καλά χρόνια. Τα επόμενα βήματά μου αφορούν σε κάποιες εκθέσεις και ένα πλάνο ζωής για την επόμενη χρονιά.

Σας ευχαριστώ θερμά.

Η συνέντευξη υλοποιήθηκε από την Μαρίνα Παναγιωτοπούλου

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Είδη εργασιών

Στο «Καρκίνου Πρόληψις - Cancer Prevention» γίνονται δεκτές εργασίες με θέματα ογκολογικού ενδιαφέροντος υπό την εξής μορφή:

Πρωτότυπων εργασιών βασικής ή κλινικής έρευνας, ή επιδημιολογικού χαρακτήρα. Οι εργασίες δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 4.000 λέξεις κυρίως κειμένου.

Ανασκοπήσεων σε έκταση που να μη ξεπερνά τις 6.000 λέξεις κυρίως κειμένου.

Ενδιαφερόντων περιστατικών για σύντομη (1-3 σελίδες) παρουσίαση σπάνιας νόσου, εκδήλωσης, ασυνήθους κλινικής πορείας ή περιπτώσεων με ενδιαφέρον από άποψη διαγνωστικής προσπέλασης.

Ειδικά θέματα γενικού ογκολογικού ενδιαφέροντος, εργασίες που δεν κατατάσσονται σε άλλη κατηγορία εργασιών, έκτασης μέχρι 5.000 λέξεις κυρίως κειμένου.

Γράμματα αναγνωστών έκτασης 500 λέξεων, με κρίσεις για δημοσιευμένη εργασία ή γενικότερες γνώμες, σύντομες παρατηρήσεις, πρόδρομα αποτελέσματα σε συντομία, κ.λ.π.

Πρακτικά σεμιναρίων, συμποσίων, στρογγυλών τραπέζιων, κατά την κρίση της Σύνταξης.

Η Συντακτική Επιτροπή αποδέχεται και μεταδημοσιεύει εργασίες υπό τη μορφή σύντομων αναφορών, έκτασης έως 2.500 λέξεων κυρίως κειμένου, με την ανάλογη δομή. Στη περίπτωση αυτή, αναφέρεται υποχρεωτικώς, στη σελίδα του τίτλου, το περιοδικό που πρωτοδημοσιεύτηκε η πρωτότυπη εργασία.

Υποβολή εργασίας

Οι εργασίες υποβάλλονται ηλεκτρονικά με e-mail σε αρχείο Word στην ηλεκτρονική διεύθυνση: drginop@otenet.gr. Σε συνοδευτική σελίδα, αναγράφεται ο υπεύθυνος της αλληλογραφίας και τα πλήρη στοιχεία του (δ/νση, τηλέφωνο, φαξ, email). Η υποβολή εργασίας δεν συνεπάγεται και δημοσίευσή της. Τα πλήρη στοιχεία επικοινωνίας για οποιαδήποτε ενημέρωση είναι: Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας, Ηρώων Πολυτεχνείου 104 & Τερτσέτη, Πάτρα, ΤΚ 26442, τηλ/φαξ: 2610-431465, www.cancerprevention.gr

Δομή εργασίας

Η γλώσσα των εργασιών είναι η Ελληνική, η Αγγλική και η Ιταλική. Το κείμενο της εργασίας θα πρέπει να είναι γραμμένο με γραμματοσειρά Times New Roman σε μέγεθος χαρακτήρων 12pt, σε διπλό διάστημα με αρίθμηση σελίδων.

Το χειρόγραφο πρέπει να έχει:

1. **Σελίδα τίτλου**, η οποία περιλαμβάνει τον τίτλο της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων (το αρχικό γράμμα του ονόματος ακολουθούμενο από το επώνυμο) και την ιδιότητά τους, το τμήμα από το οποίο προέρχεται η εργασία (Τμήμα/κλινική/εργαστήριο, νοσοκομείο/ ίδρυμα, πόλη, χώρα), και ένα βραχύ τίτλο της εργασίας. Αν πρόκειται για περισσότερα του ενός τμήματα, σημειώνεται, με

αριθμητικές ενδείξεις, σε ποιο από αυτά ανήκει ο κάθε συγγραφέας. Οι πληροφορίες γράφονται στα ελληνικά και στα αγγλικά.

2. **Περίληψη και λέξεις κλειδιά** (keywords). Σύντομη παρουσίαση της εργασίας έως 250 λέξεις δομημένη σε διακριτά μέρη ανάλογα με το είδος της εργασίας. Στο τέλος της περίληψης θα πρέπει να αναγράφονται 3-7 λέξεις-κλειδιά. Οι πληροφορίες γράφονται στα ελληνικά και στα αγγλικά.

3. **Κυρίως κείμενο**, ανάλογα με τον τύπο της εργασίας: πρωτότυπη εργασία: εισαγωγή, σκοπό, υλικό-μέθοδο, αποτελέσματα, συζήτηση-συμπεράσματα, ενδιαφέρον περιστατικό: εισαγωγή, περιγραφή περιστατικού και συζήτηση. Σε περίπτωση ανασκόπησης, η εργασία θα χωρίζεται σε κεφάλαια με αντίστοιχους τίτλους ανάλογα με το θέμα και κατά την κρίση των συγγραφέων.

4. **Βιβλιογραφίες**, οι οποίες μέσα στο κείμενο αναγράφονται με διαδοχική σειρά με αραβική αρίθμηση υπό μορφή εκθέτη. Ο κατάλογος των βιβλιογραφιών συντάσσεται με αριθμητική σειρά σύμφωνα με τη σειρά εμφάνισής τους στο κείμενο. Για άρθρα περιοδικών αναγράφονται τα επώνυμα των συγγραφέων ακολουθούμενα από τα αρχικά των ονομάτων χωρίς τελείες (Byrne TA), ο τίτλος του άρθρου, το περιοδικό (αναγραφή σύντμησης με βάση το Index Medicus), η χρονολογία, ο αριθμός τόμου και οι σελίδες του άρθρου. Αναγράφονται όλοι συγγραφείς όταν είναι τρεις ή λιγότεροι. Σε αντίθετη περίπτωση, αναγράφονται οι τρεις πρώτοι ακολουθούμενοι από τις λέξεις «et al» ή «και συν».

5. **Πίνακες και εικόνες**, τα οποία αναγράφονται σε ξεχωριστή σελίδα το καθένα. Οι πίνακες αριθμούνται διαδοχικά με αραβικούς αριθμούς και έχουν βραχύ εξηγηματικό τίτλο του περιεχομένου τους στο άνω μέρος. Όλα τα διαγράμματα, σχήματα, κ.λ.π. φέρονται στις εργασίες ως εικόνες και αριθμούνται διαδοχικά με αραβικούς αριθμούς. Όλες οι εικόνες πρέπει να έχουν βραχύ τίτλο και τις απαραίτητες εξηγήσεις. Το μέγεθος των εικόνων στη τελική εκτύπωση ανήκει στην κρίση του υπεύθυνου έκδοσης.

Άλλες πληροφορίες

- Η Σύνταξη του περιοδικού θεωρεί δεδομένο, ότι η εργασία είναι σε γνώση και έχει την έγκριση όλων των συγγραφέων και του διευθυντού του τμήματος από το οποίο προέρχεται
- Οι προς δημοσίευση εργασίες υποβάλλονται σε κρίση από δύο κριτές.
- Οι εργασίες που δημοσιεύονται στο περιοδικό, αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία του συγγραφέα και του περιοδικού. Η αναδημοσίευση, μερική ή ολική, επιτρέπεται μόνον ύστερα από έγγραφη άδεια της Συντακτικής Επιτροπής. Η δημοσίευση μιας εργασίας δεν συνεπάγεται αποδοχή των απόψεων των συγγραφέων από πλευράς της ΕΕΠΟ, η οποία δεν ευθύνεται για το περιεχόμενο των δημοσιευμένων άρθρων.