



# Προχωρημένος Καρκίνος του Μαστού

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία 30 χρόνια έχουν διατεθεί σημαντικοί πόροι για την πρόληψη, την έγκαιρη διάγνωση και τη θεραπεία συγκεκριμένων τύπων καρκίνου του μαστού. Το γεγονός αυτό έχει εξασφαλίσει την πιο έγκαιρη διάγνωση για αρκετούς ασθενείς. Παρόλα αυτά, δεν έχει οδηγήσει στην επιδιωκόμενη μείωση της θνησιμότητας. Σύμφωνα με υπολογισμούς, στις ανεπτυγμένες χώρες το ένα τρίτο των γυναικών που έχουν διαγνωσθεί με πρώιμο καρκίνο του μαστού αναπτύσσουν καρκίνο Σταδίου IV ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, ο οποίος είναι θανατηφόρος. Στις ΗΠΑ, περίπου 40.000 γυναίκες και 500 άντρες καταλήγουν κάθε χρόνο από μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Για αυτούς του ανθρώπους, πολύ λίγα πράγματα έχουν αλλάξει. Ο μέσος χρόνος επιβίωσης μετά τη διάγνωση παραμένει στα ίδια επίπεδα εδώ και δεκαετίες, δηλαδή περίπου 2-3 έτη, ενώ, ακόμη και στις ανεπτυγμένες χώρες, το 5-6% των ασθενών διαγιγνώσκονται αρχικά ως μεταστατικοί. Παρά το γεγονός ότι αυτά τα δεδομένα αναδεικνύουν μια επείγουσα ανάγκη για περαιτέρω έρευνα και για την ανάπτυξη καλύτερων θεραπειών, η νόσος σε γενικές γραμμές συγκεντρώνει μόνο το 2–12% της συνολικής ερευνητικής δαπάνης για τον καρκίνο διεθνώς.

Επομένως, τι έχουμε μάθει έως τώρα; Μεταξύ άλλων, έχουμε μάθει ότι υπάρχουν άτομα που μπορεί να εμφανίζουν μεταστατικά καρκινικά κύτταρα πριν την ανάπτυξη ανιχνεύσιμου όγκου, γεγονός που εξηγεί, τουλάχιστον εν μέρει, γιατί ασθενείς που διαγιγνώσκονται με καρκίνο Σταδίου 0 είναι πιθανό –και συχνά συμβαίνει– να εμφανίζουν μεταστάσεις. Έχουμε, επίσης, μάθει ότι, αν και σπανίως, ένα άτομο μπορεί να έχει κύτταρα καρκίνου του μαστού που διεισδύουν και σχηματίζουν όγκους σε διάφορες περιοχές του σώματος, χωρίς όμως αυτό να συνοδεύεται από την εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Έχουμε μάθει ότι κύτταρα πρωτογενούς καρκίνου του μαστού μπορούν να αναπτύξουν αντοχή σε φαρμακευτικά σκευάσματα, έτσι ώστε η χημειοθεραπεία που εφαρμόζεται για την πρόληψη της μετάστασης να αποτυγχάνει. Τέλος, έχουμε μάθει ότι οι ασθενείς που είχαν προσβληθεί από καρκίνο είναι δυνατό να μην εμφανίζουν τη νόσο για 30 χρόνια ή και περισσότερο και ξαφνικά να υποτροπιάζουν.

Παρακάτω παρουσιάζονται πληροφορίες τόσο για τον καρκίνο Σταδίου IV όσο και για τον καρκίνο Σταδίου III. Είναι σημαντικό να υπογραμμιστούν οι διαφορές ανάμεσα στα δύο στάδια. Το Στάδιο III χαρακτηρίζεται από σημαντική διείσδυση του καρκίνου σε παρακείμενες του μαστού περιοχές. Μετά από ένα έτος θεραπευτικής αγωγής, ο ασθενής συνήθως απαλλάσσεται από την ογκολογική περίθαλψη. Το Στάδιο IV χαρακτηρίζεται από μετάσταση του καρκίνου σε απομακρυσμένες περιοχές του σώματος, όπως οι πνεύμονες, το ήπαρ, ο εγκέφαλος και τα οστά. Οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού σε Στάδιο IV ακολουθούν μακροχρόνια θεραπεία προκειμένου να επιβραδύνουν την εξέλιξη της νόσου. Καθώς σταδιακά μειώνεται η αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής ή απειλείται η ζωή του ασθενούς, η θεραπεία αλλάζει. Όταν και η τελευταία θεραπεία αποτύχει, ο ασθενής δεν μπορεί πια να διατηρηθεί στη ζωή.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ορισμός προχωρημένου καρκίνου του μαστού	4
Ο αντίκτυπος του προχωρημένου καρκίνου του μαστού	4
Επίπτωση και επιπολασμός	6
Αίτια και παράγοντες κινδύνου	6
Διάγνωση	7
Σταδιοποίηση	7
Θεραπευτική αντιμετώπιση	10
Εξελίξεις στον προχωρημένο καρκίνο του μαστού	11
Έρευνα και κλινικές μελέτες	12

## ΟΡΙΣΜΟΣ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Στο ευρέως αναγνωρισμένο Σύστημα Σταδιοποίησης του καρκίνου του μαστού, το οποίο προτάθηκε από την Αμερικανική Επιτροπή για τον Καρκίνο (American Joint Committee for Cancer), ο Προχωρημένος Καρκίνος του Μαστού περιλαμβάνει τα πιο σοβαρά από τα 5 πιθανά στάδια της νόσου:

- Το Στάδιο III, κατά το οποίο ο καρκίνος έχει επεκταθεί ευρέως στους λεμφαδένες και /ή σε άλλους ιστούς στην περιοχή του μαστού, αλλά όχι σε απομακρυσμένες περιοχές του σώματος, και
- Το Στάδιο IV, το οποίο είναι γνωστό ως μεταστατικός καρκίνος του μαστού. Σε αυτό, ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε απομακρυσμένες περιοχές του σώματος, όπως στο ήπαρ, τους πνεύμονες, τα οστά, τον εγκέφαλο ή/και σε άλλους ιστούς ή όργανα. Ανεξάρτητα από την εντόπιση, οι αλλοιώσεις θεωρούνται καρκινικοί όγκοι και αντιμετωπίζονται ως τέτοιοι.

Τα στάδια 0, I και II είναι πιο πρώιμες μορφές της νόσου.

## Ο ΑΝΤΙΚΤΥΠΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

### Σε ιατρικό επίπεδο

Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο καρκίνος του μαστού είναι η πιο συχνά διαγνωσμένη μορφή καρκίνου και η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες. Ωστόσο, είναι απαραίτητο να σημειωθεί ότι η νόσος προσβάλλει και τους άνδρες, αν και με αρκετά μικρότερη συχνότητα. Το 2008, ο καρκίνος του μαστού ήταν υπεύθυνος για το 23% όλων των νέων περιστατικών καρκίνου και για το 14% όλων των θανάτων από καρκίνο στις γυναίκες, με εξαίρεση αυτών του δέρματος.

Ερευνητές υπολογίζουν ότι σχεδόν το 50% των περιστατικών καρκίνου του μαστού και το 60% των θανάτων από καρκίνο συμβαίνουν στις αναπτυσσόμενες χώρες.

Παρά την πληθώρα δεδομένων από τον διεθνή χώρο σχετικά με τον συνολικό αντίκτυπο του καρκίνου του μαστού, τα στατιστικά δεδομένα για τον μεταστατικό καρκίνο του μαστού είναι περιορισμένα. Στις ανεπτυγμένες χώρες το ένα τρίτο των γυναικών με πρώιμο καρκίνο του μαστού αναπτύσσουν τελικά μεταστατικό καρκίνο, ο οποίος είναι θανατηφόρος.

Ο Πίνακας 1 παρακάτω απεικονίζει δεδομένα από την Εθνική Βάση Δεδομένων του Καρκίνου (NCPA), όπου παρουσιάζονται τα 5ετή ποσοστά επιβίωσης ανά στάδιο της νόσου, βασισμένα σε ανθρώπους που διαγνώστηκαν με καρκίνο του μαστού το 2001 και το 2002. Αυτός είναι ο κύριος λόγος για τον οποίο αρκετές θεραπείες αλλά και η έρευνα που διεξάγεται γύρω από τον μεταστατικό καρκίνο του μαστού εστιάζουν στην εξασφάλιση καλύτερης ποιότητας ζωής και όχι μόνο στην επιμήκυνση του χρόνου ζωής των ασθενών.

**Πίνακας 1.** Επιβίωση για κάθε στάδιο

Στάδιο	5ετή ποσοστά επιβίωσης
0	93%
I	88%
IIA	81%
IIB	74%
IIIA	67%
IIIB	41%
IIIC	49%
IV	15%

### Σε ψυχολογικό επίπεδο

Πέρα από την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του μεταστατικού καρκίνου του μαστού και των ανεπιθύμητων ενεργειών των θεραπειών, οι γυναίκες που πάσχουν από τη νόσο και οι οικογένειές τους συχνά αντιμετωπίζουν ψυχολογικές επιπτώσεις, οι οποίες επηρεάζουν την ποιότητα ζωής τους. Πράγματι, οι γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού έχουν αρκετά διαφορετικές ανάγκες από τις γυναίκες σε πρώιμο στάδιο, ενώ οι σχετικές έρευνες δείχνουν ότι οι περισσότερες από τις ανάγκες αυτές παραμένουν ανικανοποίητες.

Ενώ οι γυναίκες με πρώιμο καρκίνο του μαστού έρχονται αντιμέτωπες με ιατρικά προβλήματα που, στις περισσότερες περιπτώσεις, αντιμετωπίζονται με επικουρική (μετεγχειρητική) θεραπεία, οι γυναίκες με μεταστατική νόσο, αντίθετα, χρειάζονται διαρκή θεραπευτική αντιμετώπιση που προσαρμόζεται συνεχώς. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται απαιτούν πρόσθετες θεραπείες, προκειμένου να αντιμετωπιστούν μόνιμες σοβαρές επιπλοκές που οφείλονται σε οστικές ή πνευμονικές μεταστάσεις.

Επιπλέον, συμπτώματα του καρκίνου του μαστού όπως χρόνιος πόνος, κόπωση και ναυτία είναι συνήθως πιο έντονα στους ασθενείς με προχωρημένη νόσο, και απαιτούν συμπληρωματική υποστηρικτική φροντίδα.

Σε πολλές χώρες, υπάρχουν εκατοντάδες εθνικές και τοπικές οργανώσεις ασθενών οι οποίες εστιάζουν κυρίως στην ευαισθητοποίηση για τον καρκίνο του μαστού, στον προσυμπτωματικό έλεγχο και την έγκαιρη διάγνωση, καθώς επίσης και στην υποστήριξη των γυναικών οι οποίες έχουν διαγνωσθεί με καρκίνο ή βρίσκονται σε αγωγή. Επιπλέον, υπάρχουν χιλιάδες υποστηρικτικά προγράμματα για ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού, όπου τους δίνεται η δυνατότητα να μιλήσουν μεταξύ τους και να λάβουν πολύτιμες πληροφορίες και συμβουλές σχετικά με το πώς να επιστρέψουν στη φυσιολογική ζωή μετά τον καρκίνο του μαστού.

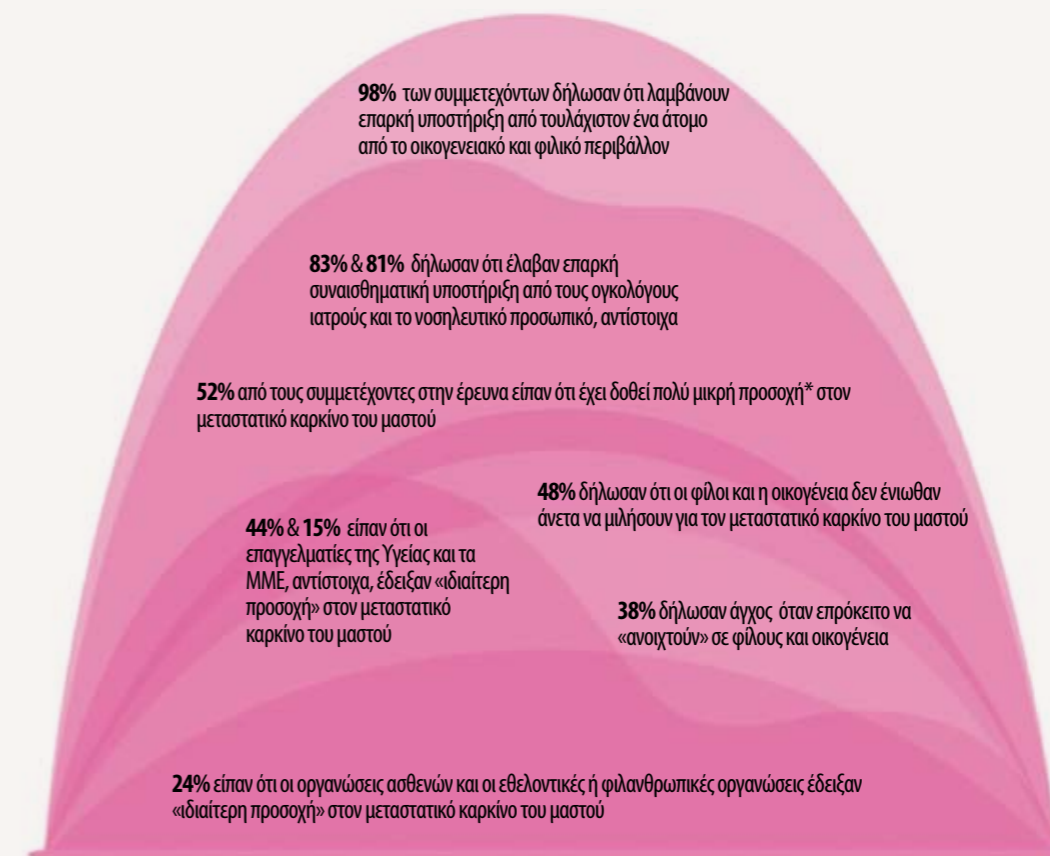
Τα πράγματα είναι πολύ διαφορετικά για τους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Παρά τις διευρυμένες και ιδιαίτερες ανάγκες των ασθενών με μεταστατική νόσο, οι ομάδες και τα προγράμματα στήριξης σε αυτή την περίπτωση είναι σπάνια. Οι παραδοσιακές ομάδες υποστήριξης για τον καρκίνο του μαστού συχνά αποθαρρύνουν τη συμμετοχή ασθενών με μεταστατική νόσο, με τον φόβο ότι οι τελευταίοι θα τρομάξουν τους υπόλοιπους ασθενείς. Επιπλέον, το ενδιαφέρον και τα σημεία συζήτησης στις παραδοσιακές ομάδες σπανίως αφορούν θέματα που απασχολούν τους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, για παράδειγμα την ανεκτικότητα στη θεραπεία, την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών, το αν και πώς πρέπει να ανακοινώνουν σε ηλικιωμένους γονείς, μικρά παιδιά και στενούς φίλους την ασθένεια, καθώς και προτελευταία ζητήματα. Τέλος, τα προγράμματα υποστήριξης ασθενών με μεταστατική νόσο μπορεί να έχουν και μια αρνητική πλευρά: στατιστικά, το ένα τρίτο των μελών τους πεθαίνουν εντός ενός έτους συμμετοχής στο πρόγραμμα, γεγονός που είναι ψυχολογικά δυσβάσταχτο για τα υπόλοιπα μέλη.

Γενικά, τα ΜΜΕ έχουν απεικονίσει τον καρκίνο του μαστού με έναν θετικό και ελπιδοφόρο τρόπο εστιάζοντας στην έγκαιρη διάγνωση και τις καλές πιθανότητες θεραπείας.

Αυτός είναι ένας από τους πολλούς λόγους που οι γυναίκες με μεταστατικό καρκίνο του μαστού συχνά νιώθουν περιθωριοποιημένες και απομονωμένες από τους φίλους τους και τον κόσμο γενικότερα. Εκτιμάται ότι το 22-50% των ασθενών παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα ψυχολογικού στρες, συμπτώματα που μοιάζουν με αυτά της κατάθλιψης, ενώ το 33% των ασθενών παρουσιάζει συμπτώματα παρόμοια με αυτά της οξείας αγχώδους διαταραχής.

Μερικές από τις ανάγκες των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού αποτυπώθηκαν στην έρευνα BRIDGE, η οποία συμπεριέλαβε περισσότερες από 1300 γυναίκες με μεταστατική νόσο, από 13 χώρες. Τα κύρια αποτελέσματα της έρευνας παρουσιάζονται στο Διάγραμμα 1. Πολλές από τις συμμετέχουσες εκδήλωσαν ενδιαφέρον για μια ποικιλία από δράσεις και ενημερωτικό υλικό σχετικό με τον μεταστατικό καρκίνο του μαστού, όπως έντυπο υλικό, ομάδες υποστήριξης, επιμορφωτικές ανακοινώσεις, προγράμματα υποστήριξης ασθενών, ενημερώσεις σχετικά με την έρευνα και άλλα.

**Διάγραμμα 1.** Ανάγκες και απόψεις γυναικών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού



\* Αυτή ήταν η άποψη της πλειοψηφίας στις 11 από τις 13 χώρες. Σε μερικές χώρες (πχ Βενεζουέλα, Μεξικό και Αίγυπτος) οι συμμετέχοντες είπαν ότι δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι σε αυτές τις χώρες η διάγνωση του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του μαστού και του καρκίνου του μαστού Σταδίου IV είναι περισσότερο συχνή, ενώ οι δυνατότητες για τον προσυμπτωματικό έλεγχο και την έγκαιρη διάγνωσή του είναι περιορισμένες.



Οι ανάγκες των γυναικών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού διερευνήθηκαν περαιτέρω σε μια online μελέτη στην οποία συμμετείχαν 618 γυναίκες με μεταστατική νόσο. Οι συμμετέχουσες χαρακτήρισαν τις παρακάτω παραμέτρους ως «πιο σημαντικές» όσον αφορά στον βαθμό που απαντούν στις ανάγκες τους:

- Ενημέρωση: τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές (96%), νέες θεραπευτικές επιλογές (96%), διαχείριση συμπτωμάτων και ανεπιθύμητων ενεργειών (95%) και κλινικές μελέτες (89%)
- Υποστήριξη: ομάδες υποστήριξης (77%), διαχείριση άγχους (71%), ατομική συμβουλευτική (55%), πνευματική καθοδήγηση (52%), πρόγραμμα δικτύωσης με ασθενείς παρόμοιου προφίλ (51%)
- Πρακτικές συμβουλές: παραπομπή σε ιατρούς και/ή κέντρα αντιμετώπισης καρκίνου (72%), πληροφορίες για θέματα κοινωνικής ασφάλισης (67%), πληροφορίες για θέματα οικονομικής βοήθειας και αναπηρίας (56%) και βοήθεια σε θέματα απασχόλησης (42%)

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, σχεδόν οι μισοί από τους συμμετέχοντες δήλωσαν άγνοια σχετικά με τις διαθέσιμες υπηρεσίες.

## ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ

Η παγκόσμια (σε 187 χώρες) επίπτωση του καρκίνου του μαστού – δηλαδή, ο αριθμός των νέων περιστατικών σε ένα ορισμένο χρονικό διάστημα – υπολογίστηκε στα 1.643.000 νέα περιστατικά το 2010, ενώ ο αριθμός των θανάτων από τη νόσο ήταν 425.000. Τα δεδομένα αυτά αντιπροσωπεύουν μέσες αυξήσεις 3,1% στην επίπτωση και 1,8% στους θανάτους κάθε χρόνο, από το 1980 έως το 2010. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, περίπου το 50% των νέων περιστατικών καρκίνου του μαστού και το 60% των θανάτων συμβαίνουν στις αναπτυσσόμενες χώρες.

Είναι δύσκολο να προσδιοριστεί ο ακριβής αριθμός των γυναικών με προχωρημένο καρκίνο μαστού παγκοσμίως. Όσον αφορά στις ανεπτυγμένες χώρες, υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που αφορούν στην επίπτωση ανά στάδιο του καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, τα περισσότερα από αυτά τα δεδομένα αναφέρονται στο στάδιο κατά το οποίο ο ασθενής διαγνώστηκε για πρώτη φορά με καρκίνο του μαστού, και δεν περιλαμβάνουν τους ασθενείς που είχαν ήδη διαγνωσθεί σε ένα πιο πρώιμο στάδιο και οι οποίοι στη συνέχεια εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου. Επιπλέον, δεδομένα σχετικά με τον επιπολασμό της νόσου (δηλαδή, τον αριθμό των ασθενών σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή) ανά στάδιο καρκίνου του μαστού δεν είναι διαθέσιμα για τις περισσότερες χώρες. Παρόλα αυτά, η γνώση του σταδίου στο οποίο έγινε η διάγνωση είναι χρήσιμη, καθώς επισημαίνει τις χώρες και τις δημογραφικές ομάδες που έχουν ανάγκη βελτιωμένου προσυμπτωματικού ελέγχου.

Στον Πίνακα 2 παρακάτω παρουσιάζονται τα εκτιμώμενα νέα περιστατικά καρκίνου του μαστού για το 2012 σε 7 χώρες, ανά στάδιο κατά την αρχική διάγνωση της νόσου. Παρά τις προόδους που έχουν γίνει σε προγράμματα έγκαιρης διάγνωσης της νόσου, σχεδόν το 16% των γυναικών διαγιγνώσκονται σε προχωρημένο στάδιο, ενώ το 5-6% έχουν ήδη καρκίνο Σταδίου IV (μεταστατικό). Και πάλι, αυτά τα νούμερα δεν περιλαμβάνουν γυναίκες οι οποίες είχαν αρχικά διαγνωσθεί με καρκίνο του μαστού σε πιο πρώιμο στάδιο, ο οποίος εξελίχθηκε σε στάδιο III ή IV. Βάσει διαφόρων δεδομένων και προβλέψεων για το διάστημα 2009-2019, τα νέα περιστατικά προχωρημένου καρκίνου του μαστού υπολογίζεται ότι αυξάνονται κατά μέσο όρο 1% ετησίως στις χώρες αυτές.

**Πίνακας 2.** Υπολογισμός του αριθμού των νέων περιστατικών καρκίνου του μαστού (2012) στις ανεπτυγμένες χώρες, ανά στάδιο αρχικής διάγνωσης (ποσοστό όλων των νέων περιστατικών)

	Στάδιο I	Στάδιο II	Στάδιο III	Στάδιο IV
<b>ΗΠΑ</b>	108.620 (49,7)	72.180 (33,1)	27.150 (12,4)	10.420 (4,8)
<b>Ευρώπη</b>	100.360 (42,2)	104.570 (44,0)	18.550 (7,8)	14.090 (5,9)
- Γαλλία	23.820 (43,7)	25.100 (46,0)	2.510 (4,6)	3.130 (5,7)
- Γερμανία	26.180 (38,5)	26.660 (39,2)	10.760 (15,8)	4.370 (6,4)
- Ιταλία	20.220 (43,9)	21.140 (45,9)	2.110 (4,6)	2.630 (5,7)
- Ισπανία	9.800 (43,6)	10.340 (46,0)	1.040 (4,6)	1.300 (5,8)
- Ηνωμ. Βασίλειο	20.340 (43,8)	21.330 (45,9)	2.130 (4,6)	2.660 (5,7)
<b>Ιαπωνία</b>	17.650 (29,6)	31.120 (52,1)	7.170 (12,0)	2.870 (4,8)
<b>Σύνολο</b>	<b>226.630 (44)</b>	<b>207.770 (40,4)</b>	<b>52.870 (10,3)</b>	<b>27.380 (5,3)</b>

## ΑΙΤΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Σύμφωνα με έναν μεγάλο αριθμό δεδομένων, για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού ενοχοποιούνται μια σειρά από παράγοντες κινδύνου (πχ ηλικία, οικογενειακό ιστορικό, συγκεκριμένα γονίδια, ιστορικό εμμηνορρυσίας/ αναπαραγωγής, παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής και άλλοι). Παρόλα αυτά, κανείς από αυτούς τους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου δεν θεωρείται ότι σχετίζεται ειδικώς με τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου ή την εμφάνιση μεταστάσεων.

Ο μεταστατικός καρκίνος του μαστού είναι μια ετερογενής νόσος, και οι λόγοι που ευθύνονται για τη διασπορά του καρκίνου σε απομακρυσμένες περιοχές του σώματος ποικίλουν από ασθενή σε ασθενή. Παρά τη διεξαγωγή ερευνών, που εστιάζουν στην πρόβλεψη τόσο των παραγόντων κινδύνου όσο και

τους μηχανισμούς εξέλιξης της νόσου, πολύ λίγα πράγματα έχουν διασαφηνιστεί. Μία από τις επικρατέστερες απόψεις είναι ότι τα χαρακτηριστικά των κυττάρων των πρώιμων όγκων διαφέρουν από αυτά των μεταστατικών κυττάρων, γεγονός που αποδεικνύεται από το ότι η αφαίρεση πρώιμων, μικρών σε μέγεθος όγκων συχνά εξασφαλίζει μειωμένες πιθανότητες υποτροπής, ενώ μεγαλύτεροι όγκοι με τοπική διείσδυση εμφανίζουν πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο για μετάσταση. Το γεγονός αυτό δείχνει ότι τα κύτταρα των πρώιμων όγκων υφίστανται αλλαγές προκειμένου να μετατραπούν σε μεταστατικά. Ωστόσο, δεν εξηγεί το ότι σε μια παγκόσμια μελέτη, 19% των συμμετεχόντων με καρκίνο Σταδίου IV είχαν αρχικά διαγνωσθεί στο Στάδιο 0 (4%) και Στάδιο I (15%), 30% στο Στάδιο II και μόνο 20% στο Στάδιο III. Για το υπόλοιπο 31%, η αρχική διάγνωση ήταν καρκίνος Σταδίου IV. Όπως περιγράφεται παρακάτω, συγκεκριμένοι μοριακοί δείκτες, όπως η παρουσία υποδοχών ορμονών και αυξητικών παραγόντων, μπορεί να είναι χρήσιμοι τόσο στην πρόβλεψη της επιθετικότητας του όγκου όσο και στην πρόγνωση. Συνολικά, αρκετά πράγματα παραμένουν άγνωστα όσον αφορά στους μηχανισμούς της εξέλιξης της νόσου και των μεταστάσεων, και τα προγνωστικά στοιχεία για κάθε άτομο μπορεί να αποδειχθούν εσφαλμένα.

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Καθώς ο καρκίνος του μαστού αρχίζει να αναπτύσσεται, ο ασθενής είναι συχνά ασυμπτωματικός. Η διάγνωση τυπικά περιλαμβάνει την εκτίμηση του γιατρού σχετικά με τα συμπτώματα του ασθενούς και τους παράγοντες κινδύνου, καθώς επίσης και κλινική εξέταση στους μαστούς, τις μασχάλες, τον λαιμό και την περιοχή του στήθους. Ο πρώιμος καρκίνος του μαστού συχνά δεν δημιουργεί συμπτώματα, συνεπώς η διάγνωσή του πολλές φορές βασίζεται στην κλινική εξέταση και πιθανώς, τη μαστογραφία. Καθώς ο καρκίνος αναπτύσσεται, τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- Ογκίδιο στο μαστό ή τη μασχάλη το οποίο είναι σκληρό στην ψηλάφηση, έχει ανώμαλα όρια, αλλά συνήθως δεν προκαλεί πόνο
- Αλλαγές στο σχήμα, το μέγεθος ή την αίσθηση στον μαστό ή τη θηλή- για παράδειγμα, ερυθρότητα, παραμόρφωση ή ρυτιδώσεις του δέρματος του μαστού, ο οποίος μοιάζει με φλοιό πορτοκαλιού
- Εκροή υγρού από τη θηλή – το οποίο μπορεί να είναι αιματηρό, διαυγές έως κιτρινωπό, πρασινωπό και να μοιάζει με πύον.

Ενώ ο προχωρημένος καρκίνος του μαστού ενδέχεται να είναι και ασυμπτωματικός, τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- Πόνο στα οστά
- Πόνο ή ενόχληση στον μαστό
- Έλκη του δέρματος
- Πρήξιμο του βραχίονα του χεριού που βρίσκεται κοντά στον μαστό με καρκίνο
- Απώλεια βάρους.

Στις αναπτυσσόμενες χώρες οι προσυμπτωματικοί έλεγχοι και οι μαστογραφίες δεν είναι ευρέως διαθέσιμα. Ως αποτέλεσμα, αρκετές, αν όχι οι περισσότερες, περιπτώσεις καρκίνου του μαστού διαγιγνώσκονται σε προχωρημένα στάδια της νόσου, όταν η γυναίκα αρχίζει να εμφανίζει συμπτώματα. Για το 5% των αμερικανών ασθενών, η νόσος έχει ήδη προχωρήσει στο Στάδιο IV όταν διαγιγνώσκεται για πρώτη φορά – ένα ποσοστό το οποίο αυξάνεται στην περίπτωση των οικονομικά ασθενέστερων, οι οποίοι μπορεί να μην έχουν σταθερή πρόσβαση σε επαγγελματίες υγείας. Το γεγονός αυτό αποδίδεται σε μικρότερη συχνότητα μαστογραφιών και μεγαλύτερα διαστήματα ανάμεσα σε διαδοχικές μαστογραφίες, όπως και σε έλλειψη έγκαιρων επανελέγχων σε περίπτωση ύποπτων αποτελεσμάτων.

Είναι σημαντικό να σημειώσουμε ότι οι γυναίκες που «κάνουν τα πάντα σωστά», δηλαδή που κάνουν τακτικά τσεκ-απ και μαστογραφία μπορεί να μην έχουν κανένα σημείο της νόσου και ξαφνικά να διαγνωστούν με μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Οι έλεγχοι που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση και τη παρακολούθηση των ασθενών με καρκίνο του μαστού μπορεί να περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Μαστογραφία για τον έλεγχο καρκίνου του μαστού ή την ταυτοποίηση τυχόν ογκιδίου στο μαστό
- Βιοψία μαστού, με τη χρήση μεθόδων όπως παρακέντηση με λεπτή βελόνα, με κόππουσα βελόνη (χρήση βελόνας μεγαλύτερης διαμέτρου), καθοδηγούμενη από υπερήχους εκτομή ή ανοιχτή εκτομή
- Μαγνητική τομογραφία μαστών για καλύτερη ταυτοποίηση του ογκιδίου ή αξιολόγηση μιας ασυνήθιστης αλλαγής στη μαστογραφία
- Υπερηχομαστογραφία, η οποία δείχνει εάν ένα ογκίδιο είναι συμπαγές ή γεμάτο με υγρό
- Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET scan)

## ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Ένα σημαντικό βήμα το οποίο ακολουθεί την αρχική διάγνωση του καρκίνου του μαστού είναι ο καθορισμός του σταδίου της νόσου, δηλαδή εάν είναι περιορισμένη στην περιοχή του μαστού, εάν έχει διηθήσει γειτονικούς ιστούς ή έχει εξαπλωθεί σε απομακρυσμένα μέρη του σώματος. Ορισμένες εξετάσεις που χρησιμοποιούνται συχνά για τον καθορισμό του σταδίου του καρκίνου του μαστού περιλαμβάνουν:

- Βιοψία φρουρού λεμφαδένα (κατά τη χειρουργική επέμβαση), η οποία δείχνει εάν ο καρκίνος έχει επεκταθεί στους λεμφαδένες
- Υπολογιστική τομογραφία, η οποία δείχνει πιθανή μετάσταση του καρκίνου, πχ στους πνεύμονες ή το ήπαρ
- Σπινθηρογράφημα οστών, που δείχνει εάν ο καρκίνος έχει επεκταθεί στα οστά.

Η πιο γνωστή μέθοδος σταδιοποίησης είναι το σύστημα TNM της Αμερικανικής Επιτροπής για τον Καρκίνο:

- Το T αναφέρεται στο μέγεθος του όγκου (Tumor). Παίρνει τιμές από 0 έως 4 και περιγράφει το μέγεθος του όγκου και τη διείσυσή του στο δέρμα ή το θωρακικό τοίχωμα κάτω από τον μαστό. Υψηλότερες τιμές του T σημαίνουν μεγαλύτερο όγκο και/ή μεγαλύτερη διασπορά σε ιστούς κοντά στο στήθος.
- Το N αναφέρεται στους λεμφαδένες (Lymph Nodes). Παίρνει τιμές από 0 έως 3 και δείχνει εάν ο καρκίνος έχει επεκταθεί στους λεμφαδένες κοντά στο στήθος και, σε μια τέτοια περίπτωση, πόσους λεμφαδένες έχει προσβάλλει.
- Το M αναφέρεται στις μεταστάσεις (Metastases). Οι τιμές που παίρνει είναι 0 (απουσία μεταστάσεων) ή 1 (παρουσία μεταστάσεων) και δείχνει εάν ο καρκίνος έχει επεκταθεί σε άλλα όργανα, για παράδειγμα τους πνεύμονες ή τα οστά.

Ο Πίνακας 3 απεικονίζει τα 5 βασικά στάδια του καρκίνου του μαστού. Η σταδιοποίηση αυτή, όταν συνδυάζεται με την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση, την παρουσία υποδοχέων οιστρογόνων, το βαθμό κυτταρολογικής διαφοροποίησης του όγκου και άλλες μεταβλητές προσφέρει σημαντική καθοδήγηση στην πρόγνωση, τη θεραπεία και τον επανέλεγχο. Γενικά, οι ασθενείς με καρκίνο Σταδίου I, με μικρό, εντοπισμένο καρκίνο, έχουν τις μικρότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν μεταστατική υποτροπή. Οι ασθενείς με καρκίνο Σταδίου II, με μεγαλύτερους όγκους και/ή διήθηση των μασχαλαίων λεμφαδένων διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής.

Το σύστημα σταδιοποίησης TNM βασίζεται σε ευρήματα από την κλινική εξέταση, τη βιοψία και από απεικονιστικούς ελέγχους (κλινική σταδιοποίηση) ή από όλα τα παραπάνω και τα αποτελέσματα της χειρουργικής επέμβασης (χειρουργική σταδιοποίηση). Η χειρουργική σταδιοποίηση είναι συχνά πιο ακριβής, γιατί εξασφαλίζει επιπλέον πληροφορίες σχετικά με την έκταση του καρκίνου.

**Πίνακας 3.** Σύστημα Σταδιοποίησης Καρκίνου του Μαστού, Αμερικανική Επιτροπή για τον Καρκίνο

<p><b>ΣΤΑΔΙΟ 0</b></p> <p>Παθολογικά κύτταρα που δεν αντιστοιχούν σε διηθητικό καρκίνωμα (το μη διηθητικό καρκίνωμα συχνά χαρακτηρίζεται ως “in situ”). Υπάρχουν 2 τύποι in situ καρκινωμάτων του μαστού.</p>	<p><b>Καρκίνωμα του πόρου “in situ” (DCIS):</b> χαρακτηρίζεται από την παρουσία παθολογικών κυττάρων στο επιθήλιο των μαστικών πόρων. Σε μερικές περιπτώσεις το DCIS μπορεί να γίνει διηθητικό καρκίνωμα και να επεκταθεί και σε άλλους ιστούς.</p> <p><b>Καρκίνωμα λοβιδίων “in situ” (LCIS):</b> χαρακτηρίζεται από την παρουσία παθολογικών κυττάρων στα λοβίδια των μαστών. Σπάνια εξελίσσεται σε διηθητικό καρκίνωμα, αλλά η παρουσία καρκινώματος των λοβιδίων in situ σε ένα μαστό αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου σε κάθε μαστό.</p>
<p><b>ΣΤΑΔΙΟ I</b></p> <p>Πρώιμο στάδιο διηθητικού καρκίνου του μαστού, το οποίο περιλαμβάνει δύο υποκατηγορίες.</p>	<p><b>Στάδιο IA:</b> Ο όγκος έχει μέγεθος 2 εκατοστά ή μικρότερο (T1) και δεν έχει επεκταθεί στους λεμφαδένες (N0).</p> <p><b>Στάδιο IB:</b> Ο όγκος έχει μέγεθος 2 εκατοστά ή λιγότερο ή δεν εντοπίζεται (T0 ή T1). Υπάρχουν μικρομεταστάσεις σε 1 ή 3 λεμφαδένες στη μασχάλη (το καρκίνωμα στους λεμφαδένες είναι μεγαλύτερο από 0,2 χιλιοστά και / ή αποτελείται από περισσότερα από 200 κύτταρα, αλλά δεν είναι μεγαλύτερο από 2 χιλιοστά (N1mi)).</p>
<p><b>ΣΤΑΔΙΟ II</b></p> <p>Περιλαμβάνει δύο υποκατηγορίες</p>	<p><b>Στάδιο IIA:</b> Ισχύει ένα από τα παρακάτω:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ο όγκος έχει μέγεθος 2 εκατοστά ή μικρότερο -ή δεν εντοπίζεται (T1 ή T0) και ισχύει ένα από τα παρακάτω: <ul style="list-style-type: none"> <li>Έχει επεκταθεί σε 1 ή 3 μασχαλιαίους λεμφαδένες, και το καρκίνωμα στους λεμφαδένες είναι μεγαλύτερο από 2 χιλιοστά (N1a)</li> <li>Η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα αποκαλύπτει μικρά καρκινώματα στους έσω μαστικούς λεμφαδένες (N1b)</li> <li>Έχει επεκταθεί σε 1 έως 3 μασχαλιαίους και έσω μαστικούς λεμφαδένες (εύρημα της βιοψίας του φρουρού λεμφαδένα) (N1c)</li> </ul> </li> <li>Ο όγκος είναι μεγαλύτερος από 2 εκατοστά και μικρότερος από 5 εκατοστά (T2), αλλά δεν έχει επεκταθεί στους λεμφαδένες (N0).</li> </ul> <p><b>Στάδιο IIB:</b> Ισχύει ένα από τα παρακάτω:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ο όγκος είναι μεγαλύτερος από 2 εκατοστά και μικρότερος από 5 εκατοστά (T2), και έχει επεκταθεί σε 1 έως 3 μασχαλιαίους λεμφαδένες και / ή η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα αποκαλύπτει μικρά καρκινώματα στους έσω μαστικούς λεμφαδένες (N1), ή</li> <li>Ο όγκος είναι μεγαλύτερος από 5 εκατοστά, αλλά δεν έχει διεισδύσει στο θωρακικό τοίχωμα ή στο δέρμα και δεν έχει εξαπλωθεί στους λεμφαδένες (T3,T0). Ο καρκίνος δεν έχει επεκταθεί σε απομακρυσμένες περιοχές του σώματος (M0).</li> </ul>
<p><b>ΣΤΑΔΙΟ III</b></p> <p>Περιλαμβάνει τρεις υποκατηγορίες</p>	<p><b>Στάδιο IIIA:</b> Ισχύει ένα από τα παρακάτω:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ο όγκος δεν είναι μεγαλύτερος από 5 εκατοστά -ή δεν εντοπίζεται (T0 ή T2), έχει επεκταθεί σε 4 έως 9 μασχαλιαίους λεμφαδένες ή έχει προκαλέσει διόγκωση των έσω μαστικών λεμφαδένων (N2), ή</li> <li>Ο όγκος είναι μεγαλύτερος από 5 εκατοστά, αλλά δεν έχει διεισδύσει στο θωρακικό τοίχωμα ή το δέρμα (T3). Έχει επεκταθεί σε 1 έως 9 μασχαλιαίους λεμφαδένες ή στους έσω μαστικούς λεμφαδένες (N1 ή N2).</li> </ul> <p><b>Στάδιο IIIB:</b> Ο όγκος έχει διεισδύσει στο θωρακικό τοίχωμα ή το δέρμα (T4) και ισχύει ένα από τα παρακάτω:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Δεν έχει επεκταθεί στους λεμφαδένες (N0)</li> <li>Έχει επεκταθεί σε 1 έως 3 λεμφαδένες και / ή η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα αποκαλύπτει μικρά καρκινώματα στους έσω μαστικούς λεμφαδένες (N1)</li> <li>Έχει επεκταθεί σε 4 έως 9 μασχαλιαίους λεμφαδένες ή έχει προκαλέσει διόγκωση των έσω μαστικών λεμφαδένων (N2).</li> </ul> <p><b>Σημείωση:</b> Η διάγνωση του φλεγμονώδους καρκίνου του μαστού, μιας σπάνιας μορφής καρκίνου, θεωρείται Σταδίου IIIB εκτός και αν ο καρκίνος έχει επεκταθεί σε απομακρυσμένους λεμφαδένες ή όργανα, οπότε σε αυτή την περίπτωση χαρακτηρίζεται ως Σταδίου IV. Στον φλεγμονώδη καρκίνο του μαστού, οι μαστοί είναι ερυθροί και πρησμένοι, γιατί τα καρκινικά κύτταρα μπλοκάρουν τα λεμφαγγεία στο δέρμα.</p> <p><b>Στάδιο IIIC:</b> Όγκος κάθε μεγέθους ή μη εντοπίσιμος, και ισχύει ένα από τα παρακάτω:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ο καρκίνος έχει επεκταθεί σε 10 ή περισσότερους μασχαλιαίους λεμφαδένες (N3)</li> <li>Ο καρκίνος έχει επεκταθεί στους λεμφαδένες κάτω από την κλείδα (N3)</li> <li>Ο καρκίνος έχει επεκταθεί στους λεμφαδένες πάνω από την κλείδα (N3)</li> <li>Ο καρκίνος εντοπίζεται στους μασχαλιαίους λεμφαδένες και έχει προκαλέσει διόγκωση των έσω μαστικών λεμφαδένων (N3).</li> </ul>
<p><b>ΣΤΑΔΙΟ IV</b></p>	<p><b>Μεταστατικός καρκίνος:</b> ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος, όπως οι πνεύμονες, τα οστά ή το ήπαρ.</p>

Μετά τον προσδιορισμό των δεικτών T, N και M, συγκεντρώνεται η πληροφορία προκειμένου να καθοριστεί το στάδιο του καρκίνου, από το Στάδιο 0 (το λιγότερο προχωρημένο στάδιο) στο Στάδιο IV (το πλέον προχωρημένο). Οι καρκίνοι παρόμοιων σταδίων τείνουν να εμφανίζουν παρόμοια κλινική εικόνα, έτσι συχνά αντιμετωπίζονται με παρόμοιο τρόπο. Τα Στάδια III και IV θεωρούνται προχωρημένοι καρκίνοι του μαστού. Μόνο ο καρκίνος Σταδίου IV έχει επεκταθεί σε απομακρυσμένες περιοχές του σώματος, και θεωρείται μεταστατικός.

## ΒΑΘΜΟΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ

Όσον αφορά στους όγκους του μαστού, συχνά γίνεται εκτίμηση της ιστολογικής τους διαφοροποίησης η οποία μπορεί να βοηθήσει στον καθορισμό της επιθετικότητας του όγκου, την πρόγνωση της νόσου και τη θεραπευτική προσέγγιση. Η διαφοροποίηση σχετίζεται με την αξιολόγηση τριών χαρακτηριστικών του όγκου: τη συχνότητα των κυτταρικών διαιρέσεων, τον αριθμό σωληνοειδών δομών που σχηματίζουν τα κύτταρα και την ποικιλία στις μορφές των κυτταρικών πυρήνων (πυρηνικός πλειομορφισμός).

Ο παθολογοανατόμος βαθμολογεί αυτά τα τρία χαρακτηριστικά από το 1 έως το 3, υποδεικνύοντας βραδύτερη ή ταχύτερη κυτταρική ανάπτυξη, αντίστοιχα. Οι βαθμοί των τριών αυτών χαρακτηριστικών προστίθενται και δίνουν ένα σύνολο από 3 έως 9. Σύνολο 3-5 υποδηλώνει όγκο βαθμού 1 (καλά διαφοροποιημένος, λιγότερο επιθετικός). Σύνολο 6-7 υποδηλώνει όγκο βαθμού 2 (μέτρια διαφοροποιημένος, μέτρια επιθετικός). Τέλος, σύνολο 8-9 υποδηλώνει όγκο βαθμού 3 (φτωχά διαφοροποιημένος, περισσότερο επιθετικός). Όγκοι υψηλότερου βαθμού σχετίζονται με μικρότερα ποσοστά επιβίωσης: για παράδειγμα, τα πενταετή ποσοστά επιβίωσης για ασθενείς με όγκους βαθμού 1, 2 και 3 ανέρχονται σε 95%, 75% και 50%, αντίστοιχα.

## ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΥΠΟΤΥΠΟΙ

Βιοψίες καρκίνων του μαστού μπορούν να καθορίσουν τα μοριακά χαρακτηριστικά του όγκου, τα οποία είναι σημαντικά για το σχεδιασμό της θεραπείας. Έχει βρεθεί ένας μεγάλος αριθμός πιθανώς χρήσιμων δεικτών, ενώ οι έρευνες για την ανεύρεση νέων συνεχίζονται. Οι πλέον συχνά χρησιμοποιούμενοι περιλαμβάνουν την παρουσία υποδοχέων ορμονών οιστρογόνων και προγεστερόνης, και πολλά αντίγραφα του γονιδίου HER2.

**Εξέταση ορμονικών υποδοχέων:** Μερικοί τύποι καρκίνων του μαστού χρειάζονται ορμόνες για να αναπτυχθούν και διαθέτουν υποδοχείς για οιστρογόνα (ER-θετικοί όγκοι), για προγεστερόνη (PR-θετικοί όγκοι) ή και για τους δυο τύπους ορμονών. Αυτοί οι τύποι καρκίνου του μαστού περιγράφονται και ως καρκίνοι με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς ή ορμονοθετικοί καρκίνοι (HR+). Περίπου το 70% όλων των διηθητικών καρκίνων του μαστού είναι θετικοί για υποδοχείς οιστρογόνων και/ή προγεστερόνης τη στιγμή της διάγνωσης. Εάν η εξέταση ορμονικών υποδοχέων δείξει ότι ο όγκος διαθέτει αυτούς τους υποδοχείς, τότε στις περισσότερες περιπτώσεις, ως θεραπευτική επιλογή συστήνεται η ορμονοθεραπεία.

**Εξέταση HER2/neu:** Το γονίδιο HER2 (υποδοχέας 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα) βοηθά στην ανάπτυξη, διαίρεση και αυτο-αποκατάσταση των κυττάρων. Ωστόσο, όταν τα καρκινικά κύτταρα διαθέτουν υπερβολικά πολλά αντίγραφα αυτού του γονιδίου, αναπτύσσονται πιο γρήγορα. Η εξέταση HER2/neu δείχνει εάν ο ιστός διαθέτει υπερβολική ποσότητα HER2/neu πρωτεΐνης ή υπερβολικά πολλά αντίγραφα του γονιδίου HER2, που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή της. Οι όγκοι του μαστού στους οποίους παρατηρείται υπερέκφραση του γονιδίου HER2 θεωρούνται πιο επιθετικοί και παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής από τους HER2 αρνητικούς όγκους. Εάν ο όγκος έχει υψηλά επίπεδα HER2/neu, συνήθως ακολουθείται στοχευμένη anti-HER2 θεραπεία.

Ο καρκίνος του μαστού συνήθως κατατάσσεται σε ένα από τους τέσσερις υπότυπους που φαίνονται στον Πίνακα 4, ανάλογα με τους παραπάνω βιοδείκτες.

**Πίνακας 4.** Μοριακοί υπότυποι καρκίνου του μαστού και ποσοστά νεοδιαγνωσθέντων περιστατικών

Μοριακός Υπότυπος	Μοριακά Ευρήματα	% μέσος όρος νεοδιαγνωσθέντων περιστατικών στις ΗΠΑ, την Ευρώπη και την Ιαπωνία	
		% ποσοστό συνολικών περιπτώσεων καρκίνου του μαστού	% ποσοστό περιπτώσεων προχωρημένου καρκίνου του μαστού
Luminal A	Θετικός σε ορμονικούς υποδοχείς οιστρογόνων και/ή προγεστερόνης, ενίσχυση HER2 αρνητική	57	48
Luminal B	Θετικός σε ορμονικούς υποδοχείς οιστρογόνων και/ή προγεστερόνης, ενίσχυση HER2 θετική	14	19
Αρνητικός σε ορμονικούς υποδοχείς, θετικός σε HER2	Αρνητικός σε ορμονικούς υποδοχείς οιστρογόνων και/ή προγεστερόνης, ενίσχυση HER2 θετική	10	13
Αρνητικός σε ορμονικούς υποδοχείς, αρνητικός σε HER2, γνωστός και ως «τριπλά αρνητικός»	Αρνητικός σε ορμονικούς υποδοχείς οιστρογόνων και/ή προγεστερόνης, ενίσχυση HER2 αρνητική	20	20



## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Τυπικά, οι ασθενείς που βρίσκονται στο Στάδιο III ακολουθούν την καθιερωμένη αγωγή που ακολουθούν και οι ασθενείς των πρώιμων σταδίων. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, συγκεκριμένα ο μεταστατικός καρκίνος του μαστού είναι μια ετερογενής μη-ιάσιμη νόσος, και επομένως η ανάγκη για περισσότερες και βελτιωμένες θεραπευτικές επιλογές είναι τεράστια. Η έλλειψη εξατομικευμένων και αποτελεσματικών θεραπειών για τον μεταστατικό καρκίνο του μαστού αποτέλεσε το έναυσμα για το Διεθνές Συνέδριο για τον Προχωρημένο Καρκίνο του Μαστού στη Λισσαβώνα (Νοέμβριος 2011), όπου ένα διεπιστημονικό πάνελ ειδικών από 15 χώρες ψήφισε περισσότερες από 50 κατευθυντήριες οδηγίες για την θεραπευτική αντιμετώπιση και περιθαλψη των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Ο προχωρημένος καρκίνος του μαστού μπορεί να αντιμετωπιστεί με συστηματική θεραπεία (χημειοθεραπεία, βιολογική θεραπεία, στοχευμένα φάρμακα, ορμονοθεραπεία), με τοπική θεραπεία (χειρουργική επέμβαση, ακτινοβολία) ή συνδυασμό αυτών των θεραπειών. Γενικά, η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται από τους παρακάτω παράγοντες: το μέγεθος και τα χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου, το μέγεθος, την εντόπιση και τον αριθμό των μεταστατικών όγκων, την ηλικία και τη γενική κατάσταση υγείας του ασθενούς, τις θεραπείες που ακολούθησε ο ασθενής στο παρελθόν, καθώς επίσης και τις προτιμήσεις του ασθενούς.

Σε γενικές γραμμές, η αγωγή για τον καρκίνο του μαστού περιλαμβάνει:

- Χημειοθεραπευτικά φάρμακα που σκοτώνουν τα καρκινικά κύτταρα
- Ορμονοθεραπεία (ενδοκρινική θεραπεία) μπορεί να επιλεγεί εάν ο όγκος έχει υποδοχείς οιστρογόνων και/ή προγεστερόνης, προκειμένου να στερήσει από τον όγκο τις ορμόνες που χρειάζεται για την ανάπτυξή του. Η ορμονοθεραπεία παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της αγωγής στις γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού, ωστόσο μερικές γυναίκες ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στην αρχική αγωγή με ορμονοθεραπεία, ενώ σχεδόν όλοι οι ασθενείς που αρχικά ανταποκρίνονται αναπτύσσουν αντίσταση.
- Στοχευμένη θεραπεία, η οποία αναστέλλει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Πρόκειται για νεότερη προσέγγιση στη θεραπεία του καρκίνου, η οποία αναστέλλει την δράση κυτταρικών στοιχείων τα οποία παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη του όγκου, όπως ο **VEGF** (αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας), το **HER2** ή ο **mTOR** (στόχος της ραπαμικίνης στα θηλαστικά).
- Ακτινοβολία, η οποία καταστρέφει τον καρκινικό ιστό. Η ακτινοβολία είναι δυνατόν να εφαρμοστεί εξωτερικά ή εσωτερικά μέσω ενός προσωρινού εμφυτεύματος.
- Χειρουργική επέμβαση, προκειμένου να αφαιρεθεί ο καρκινικός ιστός. Με την ογκεκτομή αφαιρείται ο όγκος του μαστού, ενώ με την μαστεκτομή αφαιρείται όλος ο μαστός ή τμήμα αυτού και, πιθανώς, και γειτονικοί ιστοί.
- Οι περισσότερες γυναίκες ασθενείς ακολουθούν έναν συνδυασμό θεραπειών. Για τις ασθενείς με καρκίνο του μαστού στα Στάδια I, II ή III, ο κύριος στόχος είναι η αντιμετώπιση του καρκίνου και η αποτροπή της υποτροπής. Για τις ασθενείς με καρκίνο του μαστού στο Στάδιο IV ο στόχος είναι η μείωση των συμπτωμάτων και η αύξηση της επιβίωσης, αν και η εξέλιξη της νόσου συνήθως δεν μπορεί να αναχαιτιστεί.

Οι καθιερωμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις, βάσει σταδιοποίησης, περιλαμβάνουν:

- Στάδιο 0 – συνδυασμός ογκεκτομής και ακτινοβολίας ή μαστεκτομή. Υπάρχει σχετική διχογνωμία όσον αφορά στην καλύτερη δυνατή αντιμετώπιση του καρκινώματος των πόρων (DCIS).
- Στάδια I, II, IIIA και εγχειρήσιμο IIIC – συνδυασμός ογκεκτομής και ακτινοβολίας ή μαστεκτομή με ταυτόχρονη αφαίρεση κάποιων λεμφαδένων. Προτείνεται, επίσης, ορμονοθεραπεία, χημειοθεραπεία ή βιολογική θεραπεία, μετεγχειρητικών.
- Στάδια IIIB και μη εγχειρήσιμο IIIC - Αρχικά, ακολουθείται χημειοθεραπεία ή στοχευμένη θεραπεία προκειμένου να επιτευχθεί συρρίκνωση του όγκου («μη εγχειρήσιμος» όγκος σημαίνει ότι ο καρκίνος δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί χειρουργικά χωρίς προηγουμένως να επιτευχθεί συρρίκνωση του). Εάν ο όγκος συρρικνωθεί, τότε μπορεί να είναι δυνατή η μαστεκτομή ή η χειρουργική θεραπεία με τεχνική διατήρησης του μαστού. Κατόπιν της χειρουργικής επέμβασης προτείνεται χημειοθεραπεία, ορμονοθεραπεία ή στοχευμένη θεραπεία.
- Στάδιο IV – Η επιλογή της θεραπείας γίνεται λαμβάνοντας υπόψη το σημείο επανεμφάνισης του καρκίνου και μπορεί να περιλαμβάνει χειρουργική επέμβαση, ακτινοβολία, χημειοθεραπεία, ορμονοθεραπεία ή συνδυασμό των παραπάνω.

Στις γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε μαστεκτομή είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί επανορθωτική χειρουργική μαστού είτε κατά τη διενέργεια της μαστεκτομής είτε αργότερα. Είναι, επίσης, σημαντικό οι γυναίκες ασθενείς να προσέχουν ιδιαίτερα τον εαυτό τους πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπευτική αγωγή, φροντίζοντας να τρώνε σωστά και να παραμένουν όσο το δυνατόν περισσότερο σωματικά ενεργές. Μετά την αρχική θεραπεία, ορισμένες γυναίκες θα συνεχίσουν να λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή όπως αναστολείς αρωματάσης και / ή να ακολουθούν χημειοθεραπεία για ένα χρονικό διάστημα (επικουρική ή μετεγχειρητική θεραπεία), ενώ συνιστάται να κάνουν κάθε χρόνο μαστογραφία. Επίσης, ορισμένοι γιατροί συνιστούν στις γυναίκες ασθενείς να κάνουν εξετάσεις επανελέγχου, όπως αιματολογικές, προκειμένου η παρακολούθηση να είναι συνεχής.

Όλες οι γυναίκες με μεταστατικό καρκίνο του μαστού ακολουθούν αγωγή εφ' όρου ζωής, η οποία περιλαμβάνει είτε διαφορετικές θεραπείες είτε συνδυασμούς θεραπειών που στοχεύουν στην κατά το δυνατόν επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου. Δυστυχώς, είναι διαθέσιμος περιορισμένος αριθμός θεραπευτικών προσεγγίσεων. Το 50% περίπου των γυναικών με μεταστατικό, θετικό στους υποδοχείς οιστρογόνων, καρκίνο του μαστού δεν ανταποκρίνεται στην αρχική αγωγή με ορμονοθεραπεία, ενώ σχεδόν όλες όσες ανταποκρίνονται αναπτύσσουν ανοχή. Έτσι, οι θεραπείες του μεταστατικού καρκίνου του μαστού ποικίλλουν, από αυτές που στοχεύουν στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου στις, κατά κύριο λόγο, παρηγορητικές θεραπείες. Σύμφωνα με μελέτες, το προσδόκιμο επιβίωσης κατόπιν χημειοθεραπείας, κυμαίνεται μεταξύ 19-34 μηνών κατά μέσο όρο. Οι ειδικοί έχουν προσδιορίσει ορισμένους προγνωστικούς παράγοντες για την έκβαση του μεταστατικού καρκίνου του μαστού (βλ. Πίνακα 5). Επειδή είναι μια ιδιαίτερα ετερογενής νόσος, οι παράγοντες αυτοί δεν είναι ισοδύναμοι, όσον αφορά στην προγνωστική τους αξία για κάθε ασθενή, μπορούν όμως να είναι χρήσιμοι στον καθορισμό των επιλογών θεραπείας και στην πρόγνωση.

**Πίνακας 5.** Προγνωστικοί παράγοντες για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

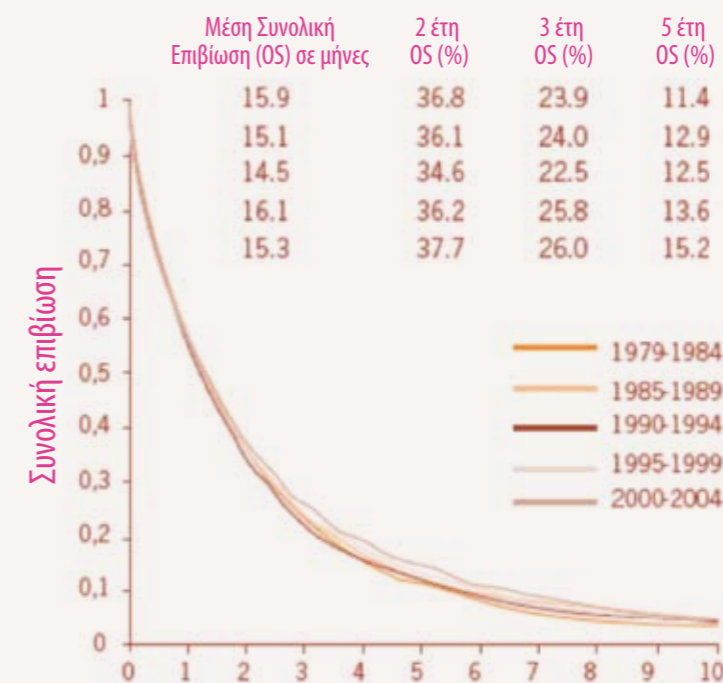
Προγνωστικός Παράγοντας	Ευνοϊκός	Δυσοίωνος
Γενική κατάσταση	Καλή	Φτωχή
Εστίες ασθένειας	Οστά, μαλακοί ιστοί	Σπλαχνικές, Κεντρικό νευρικό σύστημα
Αριθμός εστιών ασθένειας	Λίγες	Πολλαπλές
Ορμονικοί υποδοχείς	Θετικοί	Αρνητικοί
Γονίδιο Her-2/neu	Αρνητικό	Θετικό (σημαντικότητα λιγότερο σαφής εφόσον είναι διαθέσιμες θεραπείες με αναστολείς Her-2/neu)
Διάστημα ελεύθερο νόσου	>2 ετών	< 2 ετών
Προηγηθείσα επικουρική θεραπεία	Όχι	Ναι
Προηγηθείσα θεραπεία για μεταστατική νόσο	Όχι	Ναι

## ΕΞΕΛΙΞΙΣ ΣΤΟΝ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος σε παγκόσμιο επίπεδο όσον αφορά στον καρκίνο του μαστού γενικά. Για παράδειγμα, από το 1980 έως το 2010, ενώ σημειώθηκε αύξηση τόσο της επίπτωσης (από 641.000 σε 1.643.000 περιστατικά) όσο και της θνησιμότητας (από 250.000 σε 425.000 θανάτους), το ετήσιο ποσοστό αύξησης της θνησιμότητας ήταν μικρότερο από αυτό της επίπτωσης (1,8% έναντι 3,1%, αντίστοιχα). Σε αυτή τη μείωση, έχουν πιθανώς συμβάλει γενικές βελτιώσεις στη διάγνωση και τον προσυμπτωματικό έλεγχο, βελτιωμένες θεραπείες στα πρώιμα στάδια της νόσου και δημογραφικές αλλαγές στον πληθυσμό. Ο βαθμός στον οποίο καθένας από αυτούς τους παράγοντες έχει συμβάλει στην εν λόγω μείωση δεν είναι γνωστός.

Όσον αφορά στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού, τα δεδομένα είναι πιο περιορισμένα και λιγότερο ενθαρρυντικά. Παρά τις μακροχρόνιες έρευνες, τα ποσοστά επιβίωσης έχουν βελτιωθεί ελάχιστα, αν όχι καθόλου. Δεδομένα από το Σουηδικό Μητρώο Καρκίνου του Μαστού που αφορούν 5.463 γυναίκες δείχνουν ότι δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην επιβίωση των γυναικών που διαγνώστηκαν μεταξύ 1979 και 2004. Η ανάλυση έδειξε σημαντική βελτίωση στον μέσο όρο επιβίωσης μεταξύ γυναικών ηλικίας 60 ετών ή λιγότερο, η οποία ήταν μόνο 4,4 μήνες (από 17,9 μήνες σε 22,3 μήνες για γυναίκες που διαγνώστηκαν από το 1979 έως το 1984 και από το 2000 έως το 2004, αντίστοιχα). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην επιβίωση μεταξύ γυναικών άνω των 60 ετών ή γυναικών κάθε ηλικίας (Διάγραμμα 2).

**Διάγραμμα 2.** Προσαρμοσμένο από Kaplan-Meier – υπολογισμοί συνολικής επιβίωσης για γυναίκες με μεταστατικό καρκίνο του μαστού



Έτη μετά από τη διάγνωση απομακρυσμένων μεταστάσεων

Παρομοίως, μια ανάλυση δεδομένων από το Αμερικανικό Μητρώο (SEER) που αφορούσαν 15.438 γυναίκες με μεταστατικό καρκίνο του μαστού έδειξε ότι η μέση συνολική επιβίωση βελτιώθηκε σημαντικά από το 1988 έως το 2003, αλλά μόνο από 16 σε 20 μήνες για τις γυναίκες που διαγνώστηκαν το χρονικό διάστημα 1988-1993 έναντι αυτών που διαγνώστηκαν το διάστημα 1999-2003. Παρόμοια αποτελέσματα, τα οποία δείχνουν μικρή ή καμία βελτίωση στην επιβίωση, έχουν αναφερθεί βάσει άλλων δεδομένων τόσο από τις ΗΠΑ όσο και από την Ιταλία, τον Καναδά και τη Γαλλία.

Σε κάθε περίπτωση, η περιορισμένη πρόοδος απέναντι στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού υπογραμμίζει την επείγουσα ανάγκη για νέες, βελτιωμένες θεραπείες.

## ΕΡΕΥΝΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Δεδομένης της σημαντικά μεγάλης πιθανότητας εξέλιξης του Σταδίου III σε Στάδιο IV και ουσιαστικά, της βεβαιότητας θανατηφόρας κατάληξης του Σταδίου IV, γίνεται σαφές ότι απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τη βελτίωση της θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου. Δυστυχώς, φαίνεται ότι η χρηματοδότηση της έρευνας για τις μεταστατικές μορφές καρκίνου εν γένει – και ειδικότερα, για τον μεταστατικό καρκίνο του μαστού – είναι περιορισμένη. Σύμφωνα με μια ανάλυση, οι μεταστατικοί καρκίνοι συγκέντρωσαν μόνον το 2,3% (στις ΗΠΑ) έως 11,6% (στην Ελβετία) της συνολικής δαπάνης για την έρευνα στον καρκίνο. Μια έρευνα του περιοδικού Fortune σχετικά με τις υποτροφίες του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου των ΗΠΑ το χρονικό διάστημα 1972-2003 έδειξε ότι λιγότερο από το 0,5% των ερευνητικών προτάσεων εστίαζαν πρωταρχικά στη μετάσταση, ενώ από τις 8.900 προτάσεις για χορήγηση υποτροφιών από το Εθνικό Ινστιτούτο για τον Καρκίνο που κατατέθηκαν το 2003, το 92% δεν αναφερόταν καν στον όρο «μετάσταση».

Μερικές από τις βασικές περιοχές έρευνας σχετικά με τα προχωρημένα στάδια του καρκίνου του μαστού παρουσιάζονται παρακάτω.

- Μεγαλύτερη εξατομίκευση της θεραπείας – Έχει καταστεί σαφές ότι ο προχωρημένος καρκίνος του μαστού – και ο καρκίνος του μαστού γενικότερα – δεν αποτελεί μεμονωμένη νόσο, αλλά μάλλον αντιπροσωπεύει ένα ευρύ φάσμα μορφών της νόσου. Ως αποτέλεσμα, οι θεραπείες που είναι αποτελεσματικές σε έναν ασθενή μπορεί να μην είναι σε άλλους. Βρίσκονται σε εξέλιξη έρευνες που αποσκοπούν στο να πραγματοποιηθεί πιο ενδεδειγμένη χαρακτηρισμός των μεμονωμένων διαφορών στον προχωρημένο καρκίνο του μαστού, με στόχο την ανάπτυξη πιο διαφοροποιημένων, εξατομικευμένων θεραπειών. Η πρόοδος στη γονιδιωματική και πρωτεϊνωματική έρευνα έχει αποκαλύψει τη μεγάλη μοριακή ανομοιογένεια του προχωρημένου καρκίνου του μαστού, και νέες μοριακές υπογραφές συνεχίζουν να ταυτοποιούνται. Οι επιστήμονες ευελπιστούν ότι τα μοριακά χαρακτηριστικά ενός όγκου εν τέλει θα χρησιμοποιούνται για την ακριβή πρόβλεψη της βέλτιστης αγωγής για έναν συγκεκριμένο ασθενή.
- Βελτιωμένη κατανόηση των μηχανισμών της μετάστασης – Ισχύει για τον καρκίνο του μαστού καθώς και για άλλους τύπους καρκίνου, και είναι δυνατό να ανοίξει την πόρτα σε νέους θεραπευτικούς στόχους. Έως σήμερα, η αντιμετώπιση της μεταστατικής νόσου επικεντρωνόταν στην αναστολή ή την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Ωστόσο, οι επιστήμονες πλέον πιστεύουν ότι η παθογένεση της μετάστασης απαιτεί πολλαπλές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στα μεταστατικά κύτταρα και διάφορες φυσιολογικές διαδικασίες του οργανισμού και ότι η διακοπή αυτών των αλληλεπιδράσεων θα αναστείλει ή θα βοηθήσει στην εξάλειψη της μετάστασης. Η εν λόγω γνώση προσφέρει σημαντικές δυνατότητες για την ανάπτυξη νέων αποτελεσματικών επικουρικών θεραπειών.
- Καλύτερες επιλογές για την τριπλά αρνητική μορφή της νόσου–Ο πληθυσμός γυναικών με τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού παραμένει σε μεγάλο βαθμό χωρίς ικανοποιητική αντιμετώπιση, καθώς οι επιλογές για αποτελεσματική θεραπεία είναι περιορισμένες. Πραγματοποιούνται έρευνες, ώστε να εντοπιστούν τρόποι για την αντιμετώπιση αυτής της μορφής καρκίνου.
- Αντιμετώπιση της αντίστασης στην αντί-HER2 θεραπεία – Αρκετά σκευάσματα βρίσκονται υπό ανάπτυξη για την αποτροπή της αντίστασης και/ή την επιμήκυνση της ανταπόκρισης σε αυτή τη θεραπεία. Διερευνούνται επίσης θεραπευτικές ουσίες που δρουν μέσω άλλων μονοπατιών.
- Υποστηρικτική φροντίδα – Μελέτες διερευνούν τρόπους για τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών της θεραπείας, τη μείωση του πόνου και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Σημαντικό είναι να υπογραμμιστεί η διαφορά στα καταληκτικά σημεία. Ενώ η συνολική επιβίωση –το ποσοστό των ασθενών σε μία μελέτη ή ομάδα θεραπείας που παραμένουν εν ζωή για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα μετά τη διάγνωσή τους– θεωρείται ο χρυσός κανόνας για την αξιολόγηση της κλινικής αποτελεσματικότητας ενός σκευάματος, η επίτευξη αυτών των δεδομένων απαιτεί μεγάλους αριθμούς ασθενών και μακρά περίοδο διεξαγωγής της μελέτης, γεγονός που μπορεί να καταστεί ιδιαίτερα προβληματικό όταν μελετάται πληθυσμός με μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Εναλλακτικά, κλινικές μελέτες αξιολογούν την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) –το χρονικό διάστημα κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία στο οποίο ένας ασθενής ζει με μία νόσο η οποία δεν χειροτερεύει– ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο, το οποίο είναι δυνατό εν τέλει να οδηγήσει σε μία πιο γρήγορη αξιολόγηση νέων αποτελεσματικών θεραπειών. Για τον μεταστατικό ασθενή, σημαντική βελτίωση στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου μπορεί να σημαίνει κλινικά ουσιαστικό όφελος ενώ οι επιλογές για άλλου είδους θεραπεία είναι περιορισμένες.

Πολυάριθμες κλινικές μελέτες για τον καρκίνο του μαστού Σταδίου III και Σταδίου IV βρίσκονται σε εξέλιξη. Το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου των ΗΠΑ καταγράφει περισσότερες από 870 ενεργές κλινικές μελέτες για καρκίνο του μαστού όλων των σταδίων σε όλες τις χώρες, συμπεριλαμβανομένων 536 που δέχονται ασθενείς Σταδίου III, 516 που δέχονται ασθενείς Σταδίου IV και 775 που δέχονται ασθενείς Σταδίου III και IV (Σημείωση: ο αριθμός των κλινικών μελετών που δέχονται ασθενείς σε κάθε στάδιο ξεπερνά το σύνολο όλων των μελετών επειδή πολλές μελέτες δέχονται ασθενείς πολλαπλών σταδίων). Δυστυχώς, οι ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού ενδέχεται να μην είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για κάποιες μελέτες λόγω του περιοριστικού σχεδιασμού των μελετών (π.χ. δεν γίνονται δεκτές γυναίκες που έχουν προηγουμένως εκτεθεί σε πολλαπλές θεραπείες) ή της κακής κλινικής κατάστασης μιας γυναίκας.

