



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟΣ ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ

**Το Herceptin (trastuzumab)
στη θεραπεία του μεταστατικού
καρκίνου του μαστού**

ΣΙΕΜΠΗ ΧΡΥΣΑΝΘΗ
ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2010



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟΣ ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ

**Το Herceptin (trastuzumab)
στη θεραπεία του μεταστατικού
καρκίνου του μαστού**

ΣΙΕΜΠΗ ΧΡΥΣΑΝΘΗ
ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2010

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2»
(νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)

Ημερομηνία αίτησης της κ. Σιέμπη Χρυσάνθης: 6-11-2001

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 467^α/2-4-2002

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Αγνάντη Νίκη, Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας

Μέλη

Μαρσέλος Μάριος – Αθανάσιος Καθηγητής Φαρμακολογίας

Μπάη Μαρία Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 16-4-2002

«Το Herceptin (trastuzumab) στη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 697^α/7-12-2010

1. Αγνάντη Νίκη, Ομότιμη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας, Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
2. Βουγιουκλάκης Θεόδωρος Καθηγητής Ιατροδικαστικής-Τοξικολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
3. Μαρσέλος Μάριος – Αθανάσιος Καθηγητής Φαρμακολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
4. Μπάη Μαρία Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
5. Στεφάνου Δημήτριος Καθηγητής Παθολογικής Ανατομίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
6. Μπατιστάτου Άννα Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας, Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
7. Γούσια Άννα Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 14-12-2010

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Γουδέβενος Ιωάννης

Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας

Η Γραμματέας της Σχολής

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΒΕΝΤΖΟΥΡΗ-ΖΩΗ



Στη μνήμη των γονιών μου

*Στις κόρες μου
Ειρήνη και Ελένη*

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την πιο συχνή νεοπλασία των γυναικών παγκοσμίως και την πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες. Το 30% όλων των καρκίνων που αναφέρονται ετησίως είναι καρκίνοι του μαστού.

Τα τελευταία χρόνια επιτεύχθηκε μεγάλη πρόοδος σε όλους τους τομείς αντιμετώπισής του, με αποτέλεσμα τη μεγάλη ελάττωση της θνησιμότητας από τη νόσο. Η πρόσφατη εξέλιξη της Μοριακής Βιολογίας έχει επιτρέψει να κατανοήσουμε τις ειδικές εκείνες μεταλλάξεις που είναι ικανές και αναγκαίες για τη λειτουργία του καρκινικού κυττάρου, που του προσδίδουν ιδιότητες διαφορετικές από εκείνες του υγιούς.

Παλαιότερα οι ασθενείς θεραπεύονταν με βάση κλινικά δεδομένα μελετών, ενώ τώρα βαδίζουμε προς την εξατομικευμένη επιλογή θεραπειών με βάση το μοριακό προφίλ της νόσου του συγκεκριμένου ασθενούς.

Κατ' αυτή την έννοια η θεραπεία της νόσου γίνεται πεδίο εφαρμογής πολλών επιστημών. Παρακολουθώντας τη θεματολογία των Ογκολογικών Συνεδρίων ο χορός καλά κρατεί και συνεχώς ζωηρεύει. Έτσι, χρησιμοποιούνται διάφορες νέες τεχνολογίες σε διαγνωστικές δοκιμασίες βασισμένες σε συστοιχίες (Array-based), micro RNAs, PET/scan, SPECT/scan, μικρο-υπέρυθρη φασματοσκοπία Fourier, νανοτεχνολογία, ρομποτική, χειρουργική, βιοπληροφορική, B-mode, ελαστογραφία, τετραδιάστατη ακτινοθεραπεία (4D-CRT), φαρμακοοικονομικές προσεγγίσεις, νέα στατιστικά προγράμματα, στερεοτακτική ακτινοχειρουργική κ.λ.π., με στόχο τη μείωση της θνησιμότητας από τη νόσο.

Η απουσία στεγανών ανάμεσα στις επιστήμες δείχνει την μικρότητα του καθενός επιστήμονα ως ατόμου και το πεπερασμένο των ορίων του μέσα στην απειρία της γνώσης και την ανάγκη της συνύπαρξης και συνεργασίας των επιστημόνων, διότι έχουμε ο ένας την ανάγκη του άλλου με στόχο τον έλεγχο και τη θεραπεία της νόσου.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να εκφράσω τις πιο θερμές μου ευχαριστίες στην κ. Νίκη Αγκάντη, ομότιμη καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας και τέως Διευθύντρια του Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για τη μετάδοση των επιστημονικών της γνώσεων, για την αγάπη με την οποία με περιέβαλλε, για την ενθάρρυνση και καθοδήγησή της καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης αυτής. Η επιστημονική της κατάρτιση, το ήθος και η δυναμική της προσωπικότητα αποτελούν φάρο για την ακαδημαϊκή κοινότητα, που κατεύθυνε και εμένα προσωπικά μέχρι το τέλος της μελέτης.

Θερμά ευχαριστώ στον κ. Κεραμίδα Γεώργιο, τέως Διευθυντή του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου του Θεαγενείου Νοσοκομείου για τις πολύτιμες συμβουλές του και την ηθική συμπαράσταση.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ την κ. Πατακιούτα-Μπούκαλη Φρειδερίκη, Διευθύντρια του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου του Θεαγενείου Νοσοκομείου και Πρόεδρο της Επιστημονικής Επιτροπής για την αρχική ιδέα και το σχεδιασμό της μελέτης αυτής, για τον ατελείωτο χρόνο και τις σημαντικές παρατηρήσεις της που με βοήθησαν για την ολοκλήρωσή της.

Ευχαριστώ τον κ. Ιωάννη Στεργίου, ογκολόγο-παθολόγο, Διευθυντή της Β' Χημειοθεραπευτικής Κλινικής του Θεαγενείου Νοσοκομείου που μου εμπιστεύθηκε τα κλινικά στοιχεία παρακολούθησης των ασθενών.

Ευχαριστώ το προσωπικό του παθολογοανατομικού εργαστηρίου του αντικαρκινικού νοσοκομείου «Θεαγένειο».

Ευχαριστώ τα μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής κ. Μαρσέλο Μάριο-Αθανάσιο, Καθηγητή της Φαρμακολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου

Ιωαννίνων και την κ. Μπάη Μαρία, Καθηγήτρια της Παθολογικής Ανατομίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για την επίβλεψη της μελέτης και τα υπόλοιπα μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής κ. Θεόδωρο Βουγιουκλάκη, Καθηγητή Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας, τον κ. Δημήτριο Στεφάνου, Καθηγητή Παθολογικής Ανατομικής, κ. Άννα Μπατιστάτου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής και την κ. Άννα Γούσια, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής για τη συνεργασία τους και το ενδιαφέρον τους.

Ευχαριστώ την κ. Κωνσταντίνα Ευσταθοπούλου και την κ. Αναστασία Τσουμάνη, Γραμματείς του Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για τον άψογο συντονισμό της συνεργασίας μου με το εργαστήριο.

Τέλος ευχαριστώ την κόρη μου Ελένη Τζιτζιλί, φοιτήτρια Ιατρικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης για τη βοήθεια και τη συμπαράστασή της.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	3

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο	
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ	8
1. Ανατομία.....	8
1α. Τοπογραφική ανατομική.....	8
1β. Κατασκευή.....	8
1γ. Αγγείωση-Νεύρωση.....	8
1δ. Λεμφική αποχέτευση.....	9
2. Φυσιολογία του μαστού.....	9
3. Επιδημιολογία του καρκίνου του μαστού.....	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^ο	
ΔΙΑΓΝΩΣΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ.....	11
1. Απεικονιστικές εξετάσεις.....	11
1α. Μαστογραφία.....	12
1β. Ψηφιακή μαστογραφία.....	13
1γ. Υπερηχογράφημα.....	13
1δ. Μαγνητική μαστογραφία.....	14
2. Μη ανοικτή-διαδερμική βιοψία.....	14
3. Ανοικτή βιοψία.....	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ^ο	
ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	19
1. Διθητικά καρκινώματα μαστού.....	19
2. Καρκίνωμα in situ των πόρων (DCIS).....	19
3. Διθητικό πορογενές καρκίνωμα χωρίς ειδικούς χαρακτήρες	20
4. Λοβιακή νεοπλασία.....	20
5. Καρκίνωμα μεικτού τύπου.....	21
6. Διθητικό λοβιακό καρκίνωμα.....	21
7. Πλειόμορφο καρκίνωμα.....	22
8. Μυελοειδές καρκίνωμα.....	22
9. Σωληνώδες καρκίνωμα.....	22
10. Διθητικό ηθμοειδές καρκίνωμα.....	22
11. Διθητικό θηλώδες καρκίνωμα.....	22
12. Καρκινώματα μαστού με παραγωγή βλέννης.....	23
13. Διθητικό μικροθηλώδες καρκίνωμα.....	23
14. Αποκρινές καρκίνωμα.....	23
15. Μεταπλαστικό καρκίνωμα.....	23
16. Φλεγμονώδες καρκίνωμα.....	23
17. Μικροδιθητικό καρκίνωμα.....	23
18. Νευροενδοκρινικοί όγκοι.....	24
19. Μοριακή ταξινόμηση των καρκινωμάτων του μαστού.....	24

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^οΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ p185^{HER2/neu} ΟΓΚΟΠΡΩΤΕΪΝΗΣ
ΣΤΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

1. Υποδοχείς HER- Δομή και λειτουργία.....	28
2. Υποδοχείς της ομάδας HER στον καρκίνο του μαστού.....	29
3. Το HER2 ως προγνωστικός παράγοντας.....	30
4. Το HER2 γονίδιο ως προβλεπτικός παράγοντας απάντησης σε θεραπεία.....	31
5. Μέθοδοι ανίχνευσης της έκφρασης του HER2.....	31

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

HERCEPTIN (TRASTUZUMAB)

1. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση.....	35
2. Φαρμακοτεχνική μορφή.....	35
3. Κλινικές πληροφορίες.....	35
3α. Θεραπευτικές ενδείξεις.....	35
3β. Μηχανισμός δράσης.....	37
3γ. Αντενδείξεις.....	40
3δ. Αλληλεπιδράσεις.....	45
3ε. Ανεπιθύμητες ενέργειες.....	46
4. Φαρμακολογικές ιδιότητες.....	58
4α. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες.....	58
4β. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες.....	61
5. Αντίσταση στο αντίσωμα.....	63

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Στόχος του ερευνητικού έργου.....	69
2. Υλικό και μέθοδος.....	69
2α. Διαλογή και ταξινόμηση ασθενών.....	69
2β. Παράγοντες μελέτης.....	69
2γ. Μέθοδος μέτρησης ορμονικών υποδοχέων.....	70
2δ. Μέθοδος ανίχνευσης έκφρασης του HER2.....	70
3. Αποτελέσματα.....	71
3α. Κλασικοί προγνωστικοί παράγοντες.....	72
3β. Μέγεθος όγκου.....	72
3γ. Κατάσταση ορμονικών υποδοχέων.....	73
3δ. Λεμφαδενικές-Απομακρυσμένες μεταστάσεις.....	76
3ε. Παρενέργειες.....	77
4. Συζήτηση.....	83
5. Συμπεράσματα.....	87
6. Περίληψη.....	89
7. Summary.....	91
8. Βιβλιογραφία.....	93

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του μαστού είναι νόσημα με μεγάλη συχνότητα εμφάνισης και πολύ σημαντικές κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις. Για το λόγο αυτό έχει αποτελέσει ιδιαίτερο αντικείμενο επιστημονικής έρευνας, η οποία τα τελευταία χρόνια έχει διαλευκάνει αρκετά σημεία της παθογένειας του νοσήματος. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά έχουν σχεδιαστεί νέες θεραπείες με στόχο την αύξηση της επιβίωσης και την καθυστέρηση της προόδου του νοσήματος με όσο το δυνατόν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Αναφορές στον καρκίνο του μαστού υπάρχουν από την αρχαιότητα. Ο πατέρας της Ιατρικής Ιπποκράτης είναι ο πρώτος που χρησιμοποίησε τον όρο «καρκίνωμα» για το μαστό. Σύγχρονες επιδημιολογικές μελέτες μας δείχνουν ότι μια στις 8 γυναίκες θα έρθει αντιμέτωπη με τη νόσο. Η αποτελεσματικότερη πρόληψη, η πρόωμη διάγνωση, η εφαρμογή της μαστογραφίας, οι εξελίξεις στην χειρουργική και την ακτινοθεραπεία και γενικότερα στην επιστήμη της ογκολογίας μας οδηγούν σε νέα πεδία αντιμετώπισης της νόσου. Αιχμή του δόρατος της προσπάθειας αυτής είναι οι λεγόμενες στοχευμένες θεραπείες. Υπό τον όρο αυτό περιλαμβάνονται μονοκλωνικά αντισώματα και μικρά μόρια-αναστολείς κινασών, που το καθένα με έναν ιδιαίτερο τρόπο διακόπτει σε κάποιο σημείο τους σηματοδοτικούς καταρράκτες, οι οποίοι ευοδώνουν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων και τη δημιουργία μεταστάσεων. Έτσι, δοκιμάζονται μόρια εναντίον του c-erb-B2, όπως το επιτυχημένο μονοκλωνικό αντίσωμα trastuzumab. Η τραστοζουμάμπη είναι ένα εξανθρωποποιημένο αντίσωμα έναντι της HER-2/neu ογκοπρωτεΐνης, η οποία υπερεκφράζεται στο 20%-30% των ασθενών με καρκίνο του μαστού. Η προσθήκη της τραστοζουμάμπης στα ήδη υπάρχοντα κλασσικά κυτταροτοξικά φάρμακα αυξάνει τις αντικειμενικές ανταποκρίσεις, τη διάμεση επιβίωση και μειώνει τη θνητότητα κατά 30% και την παρουσία υποτροπών στο ήμισυ.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

ΑΝΑΤΟΜΙΑ

ΤΟΠΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ

Ο μαστός βρίσκεται στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα και εκτείνεται από το πλάγιο χείλος του στέρνου ως την πρόσθια μασχαλιαία γραμμή και από τη 2^η ή 3^η πλευρά ως την 6^η ή 7^η πλευρά. Η οπίσθια επιφάνεια του αδένου έρχεται σε επαφή με την περιτονία του μείζονος θωρακικού μυός και σε μικρή έκταση με τον πρόσθιο οδοντωτό. Συχνά σχηματίζει προβολή προς τη μασχάλη, την ουρά του μαζικού αδένου (ουρά του Spence), η οποία μπορεί να είναι ψηλαφητή.

ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ

Ο μαστός αποτελείται από το δέρμα, το περιμαστικό λίπος και το μαζικό αδένου. Το δέρμα του μαστού διαθέτει ιδρωτοποιούς και σμηγματογόνους αδένες εκτός από το δέρμα των θηλών το οποίο στερείται ιδρωτοποιών αδένων, είναι πολύ λεπτό και τραυματίζεται εύκολα ιδίως κατά τη γαλουχία. Η θηλαία άλω αποτελεί κυκλική περιοχή του δέρματος η οποία στην επιφάνειά της παρουσιάζει υπεργέρσεις, τα αλωαία οζίδια που προέρχονται από δερματικούς αδένες (αδένες του Montgomery)¹.

Το περιμαστικό λίπος περιβάλλει το μαζικό αδένου, ο οποίος αποτελείται από 15-20 λοβούς, οι οποίοι διαχωρίζονται μεταξύ τους με ινώδεις δεσμίδες (καθηκτήριοι σύνδεσμοι ή σύνδεσμοι του Cooper) και συγκλίνουν ακτινωτά προς τη θηλή. Οι λοβοί διαχωρίζονται από ινώδη διαφράγματα και διαιρούνται σε διάφορου μεγέθους λοβία. Έτσι κάθε λοβός αποτελείται από ένα μείζονα εκφορητικό πόρο (γαλακτοφόρος), ο οποίος εκβάλλει στη θηλή και λοβία τα οποία ποικίλλουν σε αριθμό ενώ τα μικρότερα από αυτά αποτελούνται από αδενοκυψέλες. Οι γαλακτοφόροι πόροι αποτελούνται από πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο ενώ οι αδενοκυψέλες από ένα βασικό υμένα και ένα στίχο αδενικών κυττάρων στη βάση των οποίων προσφύονται μυοεπιθηλιακά κύτταρα.

Ο μαστός περιβάλλεται από την υποδόρια περιτονία η οποία είναι διπέταλη και προς τα άνω συνδέεται με την υποδόρια περιτονία του τραχήλου και των άνω άκρων. Μεταξύ του μαστού και του μείζονος θωρακικού μυός παρεμβάλλεται το οπίσθιο πέταλο της επιπολής περιτονίας. Η περιτονία του ελάσσονα θωρακικού προς τα άνω αποτελείται από ένα αχλύ ινώδες πέταλο που βρίσκεται στο υποκλείδιο τρίγωνο και καλύπτει τα μασχαλιαία αγγεία και το βραχιόνιο πλέγμα, ενώ προς τα κάτω προσφύεται στη μασχαλιαία περιτονία².

ΑΓΓΕΙΩΣΗ – ΝΕΥΡΩΣΗ

Ο μαστός αγγειώνεται κυρίως από τρεις αρτηρίες: α) τους διατιτραίνοντες κλάδους της έσω μαστικής που από το 1^ο ως το 4^ο μεσοπλεύριο διάστημα πλάγια από το στέρνο διαπερνούν το μείζονα θωρακικό και φτάνουν στο χείλος του μαστού. Οι κλάδοι αυτοί προσφέρουν το 50% της συνολικής αιμάτωσης του μαστού, β) την πλάγια θωρακική αρτηρία που είναι κλάδος της μασχαλιαίας και πορεύεται κατά μήκος του έξω χείλους του ελάσσονος θωρακικού, γ) τον έσω κλάδο της ακρωμιοθωρακικής, επίσης κλάδου της μασχαλιαίας αρτηρίας, που πορεύεται μεταξύ του ελάσσονα και του μείζονα θωρακικού μυός και παρέχει αίμα στην πρόσθια επιφάνεια του μαστού. Στην αγγείωση του μαστού συμβάλλουν και οι πλάγιοι διατιτραίνοντες κλάδοι των μεσοπλευρίων αγγείων καθώς και οι κλάδοι της υποπλάτιας αρτηρίας.

Ο μαζικός αδένου έχει πλούσιο δίκτυο επιφανειακών φλεβών οι οποίες στερούνται βαλβίδων, διατείνονται κατά την εγκυμοσύνη και καταλήγουν κυρίως στην έσω μαστική.

Οι εν τω βάθει φλέβες έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον γιατί όλες αποτελούν οδούς αιματογενούς μεταφοράς νεοπλασματικών εμβολών προς τους πνεύμονες. Οι διατιτραίνοντες κλάδοι της έσω μαστικής καταλήγουν στην ανώνυμη, ενώ οι κλάδοι της μασχαλιαίας όπως και οι μεσοπλεύριες καταλήγουν στην άνω κοίλη φλέβα. Οι μεσοπλεύριες φλέβες αναστομώνονται με τις σπονδυλικές, γεγονός που εξηγεί την εμφάνιση μεταστάσεων στα σώματα των σπονδύλων και στα λαγόνια.

Η νεύρωση του μαστού είναι ιδιαίτερα πλούσια στο σύμπλεγμα θηλής – θηλαίας άλω με σωματικές αισθητικές απολήξεις ενώ το παρέγχυμα νευρώνεται κυρίως από το αυτόνομο συμπαθητικό σύστημα.³

ΛΕΜΦΙΚΗ ΑΠΟΧΕΤΕΥΣΗ

Η γνώση της λεμφικής αποχέτευσης του μαστού έχει ιδιαίτερη σημασία καθώς τα κακοήγη νεοπλάσματα μεθίστανται λεμφογενώς. Τα λεμφαγγεία του μαστού αρχίζουν από ένα πλούσιο υποθηλαίο δίκτυο και σχηματίζουν δύο κύρια απαγωγά στελέχη προς τη μασχάλη, το έσω και το έξω. Το έξω καταλήγει στους ανώτερους λεμφαδένες της μασχάλης και αποχετεύει τη λέμφο του άνω ημιμορίου του μαστού ενώ το έσω καταλήγει στους κατώτερους λεμφαδένες της μασχάλης και αποχετεύει το κάτω ημιμόριο του μαστού. Εκτός από τις δύο κύριες οδούς, λεμφαγγεία σχηματίζονται και στην οπίσθια επιφάνεια του μαστού, διατιτραίνουν το μείζονα θωρακικό και εκβάλλουν στην υποκλείδια ομάδα των μασχαλιαίων λεμφαδένων. Οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες σχηματίζουν πέντε ομάδες: α) οι έξω μαστικοί, στην έσω επιφάνεια της μασχάλης και κατά μήκος της πλάγιας θωρακικής, β) οι υποπλάτιοι, κατά μήκος των υποπλάτιων και θωρακοραχιαίων αγγείων, γ) οι κεντρικοί που βρίσκονται μέσα στο λίπος της μασχάλης, δ) οι λεμφαδένες της μασχαλιαίας φλέβας και ε) οι υποκλείδιοι που βρίσκονται στην κορυφή της μασχάλης.

Χαρακτηριστικοί είναι οι λεμφαδένες που βρίσκονται στη διαδρομή μεταξύ μείζονος και ελάσσονος θωρακικού μυός (λεμφαδένες του Rotter), οι οποίοι μπορούν να διηθηθούν στο καρκίνωμα του μαστού.

Για λόγους πρακτικούς κατά τη χειρουργική αφαίρεση των λεμφαδένων της μασχαλιαίας κοιλότητας αυτοί διαιρούνται σε τρία επίπεδα: 1) πρώτο επίπεδο: ιστός κάτω και πλάγια από το κάτω χείλος του ελάσσονα θωρακικού, 2) δεύτερο επίπεδο: ιστός κάτω και πίσω από τον ελάσσονα θωρακικό, 3) τρίτο επίπεδο: ιστός πάνω και μέσα από τον ελάσσονα θωρακικό.

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι, συνολικά ο μέγιστος αριθμός των λεμφαδένων που μπορεί να ανευρεθούν στην μασχαλιαία κοιλότητα είναι 53.⁴

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Η ανάπτυξη και η λειτουργία του μαστικού αδένου υπόκεινται σε πλήθος μεταβολών που σχετίζονται με την έκκριση και τη λειτουργία πολλών ορμονών. Στις γυναίκες εμφανίζονται σημαντικές μεταβολές επίσης κατά την έμμηνο ρύση, την κύηση, τη γαλουχία και την εμμηνόπαυση.

Οι ορμόνες που σχετίζονται με τη λειτουργία του μαστού είναι: α) η οξυτοκίνη, ορμόνη της πρόσθιας υπόφυσης, που συντίθεται στους νευρώνες του υπεροπτικού και παρακοιλιακού πυρήνα του υποθαλάμου. Το ερέθισμα για την έκκρισή της αποτελεί ο θηλασμός, ενώ οι υποδοχείς της αυξάνουν και στον τοκετό, β) η προλακτίνη, ορμόνη της υπόφυσης, η έκκριση της οποίας ελέγχεται από τη ντοπαμίνη αρνητικά καταστέλλοντάς την, ενώ αντίθετα τα οιστρογόνα φαίνεται ότι αυξάνουν τα επίπεδα της προλακτίνης. Η προλακτίνη είναι η κύρια ορμόνη που παράγεται ως απάντηση στο ερέθισμα του θηλασμού, διεγείρει την παραγωγή γάλακτος και ευνοεί την ανάπτυξη και

διαφοροποίηση του μαστού. Δρα μέσω υποδοχέων που βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων του μαστού, γ) το ανθρώπινο πλακουντιακό γαλακτογόνο, ορμόνη της οποίας ο κύριος ρόλος είναι η ανάπτυξη και διαφοροποίηση του μαστού κατά την κύηση, δ) τα οιστρογόνα που έχουν σύνθετο ρόλο, προάγουν την ανάπτυξη του μαστού και σε χαμηλές τιμές αυξάνουν την έκκριση της προλακτίνης ενώ σε υψηλές τιμές αναστέλλουν τη γαλουχία., ε) η προγεστερόνη, η οποία μαζί με την προλακτίνη και τα οιστρογόνα προάγει την ανάπτυξη του μαστού, στ) τα κορτικοστεροειδή που είναι απαραίτητα στην έναρξη και τη διατήρηση της γαλουχίας, ζ) η ινσουλίνη που παίζει ρόλο στην σύνθεση των λιπιδίων του μαστού, και η) οι προσταγλαδίνες που δρουν ανασταλτικά στη γαλουχία, πριν από τον τοκετό.

Οι μεταβολές του μαστού κατά την έμμηνο ρύση αρχίζουν από την 8^η μέρα του κύκλου με αύξηση του μεγέθους του, ευαισθησία και οίδημα. Τα συμπτώματα αυτά αποδίδονται μάλλον σε ενδολοβιακό οίδημα και υπεραιμία που με την έναρξη της εμμήνου ρύσης υποστρέφουν.

Κατά την εμμηνόπαυση παρατηρείται μια σταδιακή εξαφάνιση των λοβίων, του παρεγχύματος και του ινώδους υποστρώματος του μαστού με βαθμιαία μετάπτωση σε μια ομοιογενή μάζα, ενώ ο λιπώδης ιστός αυξάνει σε όγκο και έτσι ο μαστός μπορεί να διατηρήσει το εξωτερικό σφαιρικό περίγραμμά του^{5,6}.

Συμπερασματικά, ο μαστός είναι ένα όργανο του οποίου η λειτουργία και η ανάπτυξη επηρεάζονται τόσο από μεταβολές ορμονών όσο και από τις διάφορες φάσεις του κύκλου, την κύηση, τη γαλουχία και την εμμηνόπαυση.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την πιο συχνή νεοπλασία των γυναικών παγκοσμίως και την πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες.

Υπολογίζονται περισσότεροι από 300.000 θάνατοι ετησίως, το 1990 οι 160.500 από αυτούς ήταν στις ανεπτυγμένες χώρες και οι 139.500 στις αναπτυσσόμενες χώρες.⁷

Οι δείκτες θνησιμότητας, όπως προκύπτει από αναφορές αρκετών χωρών είναι χαμηλοί σε μέρη της Ασίας, της Ιαπωνίας και της Ινδίας, μέσοι στη Βόρεια Αμερική και στην Ανατολική Ευρώπη και υψηλοί στη Δυτική Ευρώπη, τον Καναδά και τη Νότια Αμερική. Οι δείκτες στις αγροτικές περιοχές ακολουθούν σε γενικές γραμμές εκείνους των παρακείμενων αστικών περιοχών.⁸

Από τα στοιχεία που προκύπτουν από το Εθνικό Ινστιτούτο Επιδημιολογίας και επιβίωσης του Καρκίνου των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής το 30% όλων των καρκίνων, που αναφέρονται ετησίως, είναι καρκίνοι του μαστού. Κατά το έτος 2002 έχουν καταγραφεί στην Αμερική 203.500 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού και 40.000 θάνατοι γυναικών από τη νόσο, ενώ αντίστοιχα στους άντρες καταγράφηκαν μόνο 1500 περιπτώσεις και 400 θάνατοι αντίστοιχα.⁹

Στην Ελλάδα καταγράφονται περίπου 4000 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού κάθε χρόνο όπως προκύπτει από τα στοιχεία της Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρίας Μαστού (EXEM). Δυστυχώς στη χώρα μας δεν υπάρχει Εθνικό Αρχείο Νεοπλασιών και τα στοιχεία προέρχονται από αρχεία επιστημονικών εταιρειών. Στη Γ' Χειρουργική του Α.Ν.Θ. Θεαγενείου αντιμετωπίζονται ετησίως περίπου 700 νέοι ασθενείς με καρκίνο του μαστού.

Ο καρκίνος του μαστού αυξάνει ραγδαία κατά την αναπαραγωγική ηλικία, ενώ ο ρυθμός αύξησης κατά τα χρόνια της εμμηνόπαυσης μειώνεται.

Η αιτιολογία της νόσου παραμένει άγνωστη, αλλά έχουν ανιχνευτεί αρκετοί επιβαρυντικοί παράγοντες. Το φύλο, η ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό και η περίπτωση

ύπαρξης καρκίνου στον ένα μαστό αποτελούν προδιαθετικούς παράγοντες ανάπτυξης καρκίνου του μαστού.

Οι γυναίκες που είχαν πρώιμη έμμηνο ρύση, καθυστερημένη εμμηνόπαυση, καθώς και εκείνες που δεν έχουν τεκνοποιήσει ή έχουν τεκνοποιήσει σε μεγάλη ηλικία έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να προσβληθούν από καρκίνο του μαστού. Οι παραπάνω παράγοντες έχουν σχέση με την επίδραση των οιστρογόνων, καθώς ο καρκίνος του μαστού είναι ένας ορμονοεξαρτώμενος όγκος.

Επίσης γυναίκες παχύσαρκες, που δεν ασκούνται και καταναλώνουν αλκοόλ έχουν αυξημένες πιθανότητες να προσβληθούν από καρκίνο του μαστού.^{9,10,11}

Προδιαθεσικοί παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης του καρκίνου του μαστού όπως

1. ατεκνία
2. πρώτη κύηση μετά την ηλικία των 35 ετών
3. διατροφή πλούσια σε λίπος
4. παχυσαρκία
5. οινόπνευμα
6. έλλειψη σωματικής άσκησης

μπορούν να τροποποιηθούν ώστε να μετατραπούν σε «προστατευτικούς παράγοντες».

Από τις αρχές της δεκαετίας του '90 και μετά, παρά την αύξηση των νέων περιστατικών καρκίνου του μαστού, η θνησιμότητα από τη νόσο μειώνεται. Στις πρώτες μελέτες θεωρήθηκε ότι τα προγράμματα συγκριτικού ελέγχου του πληθυσμού με μαστογραφία ήταν ο καθοριστικός παράγοντας για τη μείωση της θνησιμότητας. Τα προγράμματα όμως αυτά έχουν καθιερωθεί από τα τέλη της δεκαετίας του '80 και επομένως το χρονικό διάστημα είναι μικρό για να εξηγηθεί η μείωση, καθώς τα προγράμματα αποδίδουν μετά τη δεύτερη φορά εφαρμογής στον ίδιο πληθυσμό.¹³

Φαίνεται λοιπόν ότι η ανάπτυξη νέων θεραπειών είναι σημαντικός παράγοντας για τη βελτίωση της συνολικής επιβίωσης των ασθενών από καρκίνο του μαστού, χωρίς όμως να παραβλέπεται και η πρώιμη και έγκαιρη διάγνωση της νόσου, λόγω καλύτερης ενημέρωσης των γυναικών, ιδιαίτερα στις ανεπτυγμένες χώρες.¹⁴

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Ο χειρισμός της ασθενούς με σκοπό τη διάγνωση στην περίπτωση ενός ψηλαφητού όγκου ακολουθεί την κλασική μέθοδο.^{12,13,14}

1. ιστορικό και κλινική εξέταση
2. απεικονιστικές εξετάσεις (μαστογραφία και υπερηχογράφημα)
3. μη ανοικτή-διαδερμική βιοψία

Ο συνδυασμός της κυτταρολογικής εξέτασης του υλικού με τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης και της μαστογραφίας, έχει υψηλή διαγνωστική ακρίβεια και στην περίπτωση ψηλαφητού όγκου φτάνει το 98%.¹⁵

Σε περιπτώσεις ασθενών με μη ψηλαφητούς όγκους που αναδείχθηκαν σε προληπτικό έλεγχο με μαστογραφία θα χρειαστεί παρακέντηση ή βιοψία με μαστογραφική ή υπερηχογραφική καθοδήγηση για την τεκμηρίωση της διάγνωσης (άγκιστρο).

Απεικονιστικές εξετάσεις

Παρόλο ότι τα αποτελέσματα των απεικονιστικών εξετάσεων μπορούν να προσφέρουν πολύτιμες πληροφορίες δεν πρέπει να ερμηνεύονται απομονωμένα από τις άλλες εξετάσεις.^{13,14}

Η περιγραφή μιας αλλοίωσης ορατής σε απεικονιστική εξέταση πρέπει να περιλαμβάνει την εντόπισή της, το μέγεθός της, τη σύστασή της, τη σχέση της με το παρέγχυμα που την

περιβάλλει, τα αρχιτεκτονικά ή οποιαδήποτε άλλα χαρακτηριστικά της και όποτε αυτό είναι δυνατό μία πιθανή διάγνωση.

Οι απεικονιστικές εξετάσεις που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού είναι:

1. Μαστογραφία

Αποτελεί τη βασική απεικονιστική εξέταση και πραγματοποιείται είτε στο πλαίσιο διερεύνησης ενός κλινικού ευρήματος ή συμπτώματος (διαγνωστική μαστογραφία) είτε στο πλαίσιο προληπτικού ελέγχου (προληπτική μαστογραφία)^{21,22}

Από μόνη της δε μπορεί να αποκλείσει την ύπαρξη καρκίνου στο μαστό, γι' αυτό και πρέπει να πραγματοποιείται στο πλαίσιο των άλλων διαγνωστικών εξετάσεων.

Η μαστογραφία έχει υψηλή ευαισθησία στην ανακάλυψη καρκίνων που περιέχουν μικροαποτιτανώσεις.^{24,25,26} είναι επίσης καλή σε μαστούς που δεν είναι ακτινοσκιεροί (λιπώδεις μαστοί). Ως εκ τούτου είναι η καλύτερη μέθοδος για την ανακάλυψη μικρών μη ψηλαφητών βλαβών στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Υστερεί σε ακτινοσκιερούς, πυκνούς μαστούς στη διάγνωση πυκνοτήτων και έχει δυσκολίες στην αναγνώριση συγκεκριμένων λοβιακών διηθητικών καρκινωμάτων, στη νόσο Paget της θηλής, στα φλεγμονώδη καρκινώματα και σε μερικά περιφερικά μικρά καρκινώματα.

Η μαστογραφία δε συστήνεται για γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 35 ετών, εκτός και αν υπάρχει ισχυρή κλινική υποψία καρκινώματος.

Η ταξινόμηση των ευρημάτων σε κατηγορίες, σύμφωνα με το σύστημα αξιολόγησης BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data Systems) έχει τύχει ευρύτερης αποδοχής διεθνώς.²⁷ Οι κατηγορίες αξιολόγησης είναι:

Κατηγορία 0 = απαιτείται πρόσθετη απεικονιστική αξιολόγηση και άλλη μαστογραφία για σύγκριση

Κατηγορία 1 = αρνητική. Τίποτα για σχολιασμό

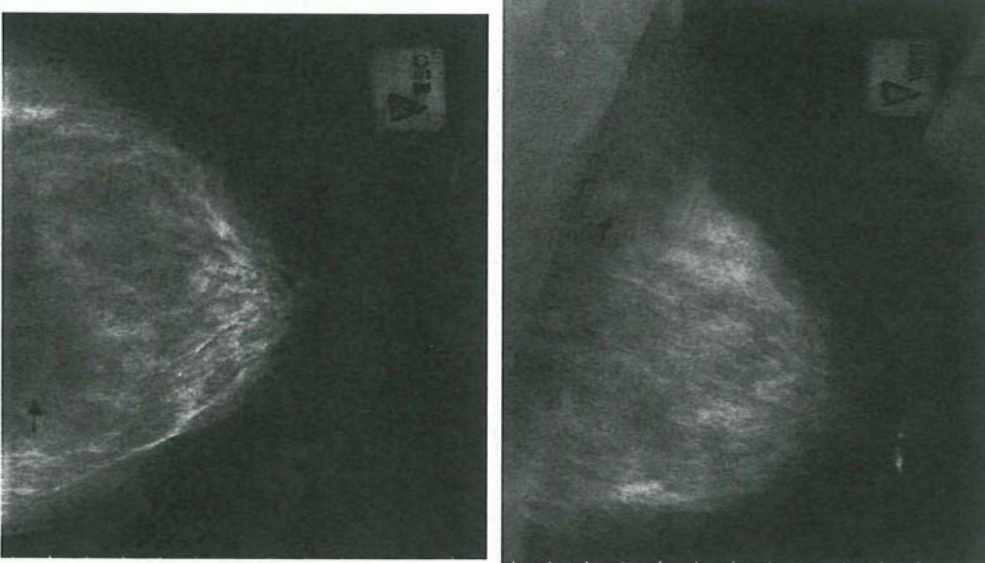
Κατηγορία 2 = Καλόηθες εύρημα ή ευρήματα

Κατηγορία 3 = Πιθανώς καλόηθες εύρημα. Συνίσταται παρακολούθηση σε σύντομο χρονικό διάστημα

Κατηγορία 4 = Ύποπτο εύρημα. Πρέπει να ληφθεί υπ όψιν η περίπτωση της βιοψίας

Κατηγορία 5 = Υψηλή πιθανότητα κακοήθειας. Πρέπει να υπάρξει κατάλληλη ιατρική παρέμβαση

Κατηγορία 6 = γνωστό αποτέλεσμα από βιοψία, αποδεδειγμένη κακοήθεια. Πρέπει να υπάρξει κατάλληλη ιατρική παρέμβαση



Μαστογραφία άμφω F/P

2. Ψηφιακή μαστογραφία

Η ψηφιακή μαστογραφία (FFDM) δε φαίνεται να υπερτερεί της κλασικής μαστογραφίας στην ανίχνευση του καρκίνου του μαστού αλλά φαίνεται ότι μειώνει σημαντικά το ποσοστό επανάκλησης και τον αριθμό επανάκλησης των εξεταζομένων γυναικών.^{28,29} Η δυνατότητα επεξεργασίας της αντίθεσης και της φωτεινότητας της εικόνας, η δυνατότητα αποθήκευσης και διαχείρισης των δεδομένων καθώς και η τηλεμεταφορά της για δεύτερη γνώμη, η εφαρμογή νέων τεχνικών, όπως η τομοσύνθεση αποτελούν πλεονεκτήματα.

3. Το Υπερηχογράφημα

Το υπερηχογράφημα είναι μία πολύτιμη απεικονιστική διαγνωστική εξέταση, είτε όταν χρησιμοποιείται μεμονωμένα, είτε ως συμπληρωματική εξέταση στη μαστογραφία.^{30,31}

Οι βλάβες με τη μορφή μάζας σε πυκνούς μαστούς είναι πιο εύκολο να ανιχνευθούν και να μελετηθούν με το υπερηχογράφημα από ότι με τη μαστογραφία, γι' αυτό και το υπερηχογράφημα συνιστάται ως η αρχική απεικονιστική εξέταση για τη διευκρίνιση κλινικού ευρήματος σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 40 ετών.

Το υπερηχογράφημα μπορεί να διαφοροδιαγνώσει αν μία μάζα είναι συμπαγής ή κυστική, ενώ οι αποτιτανώσεις μπορεί να γίνουν αντιληπτές μόνο αν είναι ικανοποιητικού μεγέθους και αριθμού και αν εντοπίζονται σε μία μάζα.

Το υπερηχογράφημα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως συμπληρωματική της μαστογραφίας εξέταση για την³¹ :

- αξιολόγηση ψηλαφητών αλλοιώσεων που δεν είναι ορατές στη μαστογραφία
- διαφοροδιάγνωση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων μαστογραφικών αλλοιώσεων³²
- ανίχνευση υποκείμενης μάζας ή διαταραχή συνδυασμένης με μαστογραφικές αποτιτανώσεις ή ασύμμετρη πυκνότητα
- αξιολόγηση ενθεμάτων
- καθοδήγηση διαδερμικής βιοψίας ή για τον προεγχειρητικό εντοπισμό μίας αλλοίωσης^{33,34}

Η στοχευμένη εξέταση μίας ύποπτης κατά την κλινική ή/και τη μαστογραφική εξέταση (BIRADS 4 ή 5) περιοχής του μαστού καθιστά την υπερηχογραφική διερεύνηση πιο αποτελεσματική. Η εξέταση μπορεί να συμπεριλάβει και τη σύστοιχη μασχάλη. Το υπερηχογράφημα δεν συστήνεται ως εξέταση προληπτικού ελέγχου.

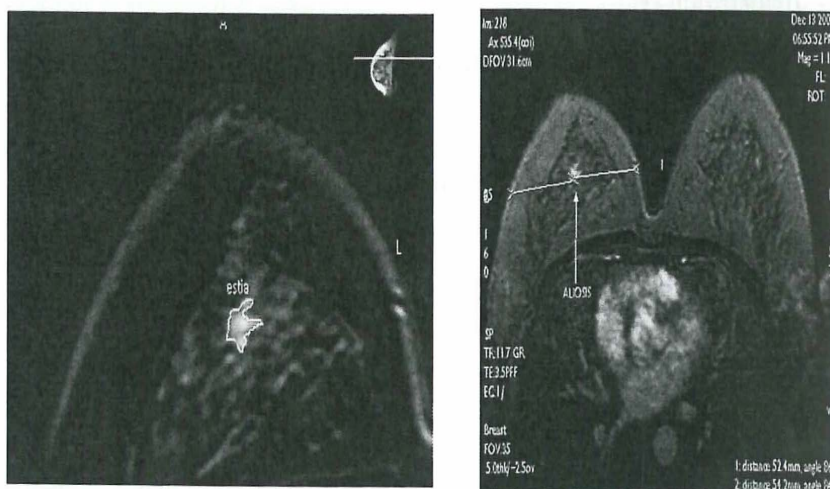
4.Η Μαγνητική μαστογραφία

Η μαγνητική μαστογραφία χρησιμοποιείται κατά βάση συμπληρωματικά προς τις καθιερωμένες απεικονιστικές μεθόδους.

Η μαγνητική μαστογραφία υπερτερεί της μαστογραφίας στον προληπτικό έλεγχο γυναικών υψηλού κινδύνου με μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA 1 και 2.³⁵

Επίσης, μπορεί να προσφέρει πρόσθετες πληροφορίες για³⁶ :

- τον καθορισμό της έκτασης μιας ύποπτης αλλοίωσης
- τη διαπίστωση αν υπάρχουν άλλες εστίες κακοήθειας στον ίδιο ή στον άλλο μαστό
- τον έλεγχο της απαντητικότητας και την έκταση της υπολλειπόμενης νόσου μετά τη νεοεπικουρική θεραπεία
- τον έλεγχο του μαστού σε γυναίκα με διηθημένο από αδενοκαρκίνωμα λεμφαδένα στη μασχάλη χωρίς εμφανή πρωτοπαθή εστία
- την προεγχειρητική εκτίμηση ασθενών με νεοδιαγνωσθέντα καρκίνο, οι οποίες είχαν υποβληθεί σε αυξητική επέμβαση του στήθους με ενθέματα
- για τη μετεγχειρητική εξέταση σε υποψία ύπαρξης υπολλειπόμενης νόσου
- για διερεύνηση ασθενών στις οποίες η μαστογραφία, το υπερηχογράφημα και τα κλινικά ευρήματα είναι βέβαια και δεν αναδεικνύεται εμφανές εστιακό εύρημα (π.χ. αυτόματη ρύση θηλής από το στόμιο ενός πόρου, διάχυτες μικροαποτιτανώσεις, λεπτές διαταραχές της αρχιτεκτονικής κ.ο.κ.).



Μαγνητική μαστογραφία

Μη ανοικτή-διαδερμική βιοψία

Διακρίνουμε^{37,38,39} α) την κυτταρολογική εξέταση υλικού από παρακέντηση με λεπτή βελόνα (FNAB) β) βιοψία ιστοτεμαχίων από παρακέντηση με ειδική ευρύτομη βελόνα (CNB) και γ) την στερεοτακτική κατευθυνόμενη βιοψία με τη βοήθεια κενού (VAB).

Τόσο η κυτταρολογική εξέταση υλικού μετά από παρακέντηση με λεπτή βελόνα (FNAB) , όσο και η ιστολογική εξέταση κυλινδρικών ιστοτεμαχίων που λαμβάνονται από παρακέντηση του πυρήνα της βλάβης με ειδική ευρύστομη βελόνα (CNB) χρησιμοποιούνται για ψηλαφητές ή μη αλλοιώσεις των μαστών.

Σε ψηλαφητές βλάβες ο χειρουργός μπορεί να κατευθύνει μόνος του τη βελόνα της παρακέντησης σε αυτές, χωρίς απεικονιστική βοήθεια. Σε μη ψηλαφητές αλλοιώσεις

χρειάζεται καθοδήγηση από κάποια απεικονιστική μέθοδο (κατευθυνόμενη παρακέντηση).

Η μία εξέταση μπορεί να έχει συμπληρωματικό ρόλο προς την άλλη όμως η CNB έχει μεγαλύτερη ευαισθησία, ειδικότητα και αρνητική διαγνωστική αξία από την FNAB.

Με τη CNB μπορεί να αναγνωριστεί η μη διηθητική νόσος κάτι που δεν είναι εφικτό με την FNAB.

71% Όταν υπάρχουν αποτιτανώσεις, τα εξαιρεθέντα με ειδική ευρύστομη βελόνα ιστοτεμάχια πρέπει να αποστέλλονται για μαστογραφική εξέταση, για να επιβεβαιωθεί ότι έγινε σωστή δειγματοληψία από την αλλοίωση.

Σε περιπτώσεις που από τις μη ανοικτές βιοψίες διαπιστωθούν βλάβες υψηλού κινδύνου όπως άτυπη υπερπλασία (πόρων ή λοβίων) και λοβιακό καρκίνωμα *in situ*, η πιθανότητα συνύπαρξης στην ίδια θέση πορογενούς διηθητικού ή μη καρκινώματος είναι αυξημένη. Σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να γίνει ανοικτή βιοψία.

Η στερεοτακτική κατευθυνόμενη βιοψία με τη βοήθεια κενού (VAB) είναι η εισαγωγή στην περιοχή της βλάβης, υπό απεικονιστική καθοδήγηση, ειδικής βελόνας που με τη βοήθεια αναρρόφησης και με περιστρεφόμενο εσωτερικό μαχαιρίδιο αφαιρεί τεμάχια της, τα οποία στη συνέχεια αποστέλλονται για ιστολογική εξέταση.

Κύριες ενδείξεις για την εφαρμογή της είναι η δειγματοληψία μικροαποτιτανώσεων (που πρέπει να ελεγχθούν μαστογραφικά αν αφαιρέθηκαν), οι διαταραχές αρχιτεκτονικής και οι περιπτώσεις στις οποίες οι άλλες μέθοδοι παρακέντησης απέτυχαν να συλλέξουν ικανά ιστικά ή κυτταρολογικά δείγματα.

Ανοικτή βιοψία

Η ανοικτή βιοψία^{13,40} γίνεται όταν τα αποτελέσματα των διαδερμικών βιοψιών δεν συμβαδίζουν με τα κλινικά ευρήματα και τις απεικονιστικές εξετάσεις και επομένως υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να είναι ψευδώς αρνητικά.

Η ανοικτή βιοψία είναι προτιμότερο να πραγματοποιείται ως ξεχωριστή χειρουργική επέμβαση. Με αυτόν τον τρόπο αποκτώνται αναλυτικές πληροφορίες για τον τύπο και την έκταση του όγκου, την αγγειακή και λεμφαγγειακή διήθηση και την παρουσία εκτεταμένου ενδοπορικού στοιχείου όπως επίσης και υλικό αρκετό για εξέταση των ορμονικών υποδοχέων και άλλων προγνωστικών δεικτών. Με όλες αυτές τις πληροφορίες μπορεί να γίνει καλύτερα ο σχεδιασμός της οριστικής χειρουργικής παρέμβασης και να δοθεί αρκετός χρόνος για συζήτηση με την ασθενή σχετικά με τις θεραπευτικές επιλογές και τις επιπτώσεις τους.

Σε μικρού μεγέθους βλάβες η ανοικτή βιοψία πραγματοποιείται με την ολική αφαίρεσή τους. Η βιοψία πρέπει να εκτελείται ως ογκεκτομή, δηλαδή μαζί με τη βλάβη να αφαιρείται και ένα τμήμα υγιούς ιστού γύρω από αυτή. Αν απ' την ιστολογική εξέταση προκύψει η διάγνωση καρκίνου, η επανεπέμβαση είναι απαραίτητη εφόσον τα όρια εκτομής δεν είναι επαρκή. Τα εξαιρεθέντα ιστοτεμάχια θα πρέπει στη συνέχεια να ελέγχονται μαστογραφικά για να επιβεβαιωθεί ότι η ύποπτη βλάβη έχει όντως αφαιρεθεί.

Όταν σε μία ασθενή έχει διαγνωσθεί καρκίνος του μαστού με τα μέσα που έχουν ήδη αναφερθεί (κλινική εξέταση, μαστογραφία, παρακέντηση), μετά ακολουθεί μία σειρά από παρακλινικές εξετάσεις σταδιοποίησης που μπορεί να περιλαμβάνει:

1. γενικό αιματολογικό έλεγχο (γενική αίματος, ουρία σάκχαρο)
2. λειτουργικές δοκιμασίες ήπατος (Αλκαλική φωσφατάση, SGOT, SGTP, χρόνος προθρομβίνης και γ-GT)
3. καρκινικοί δείκτες CEA, CA 15-3 (μαστός) και CA 125 (ωοθήκες)
4. ακτινογραφία θώρακος (F+P)
5. υπερηχογράφημα ήπατος και
6. σπινθηρογράφημα οστών.

Σε μερικές περιπτώσεις θα χρειασθεί να γίνει αξονική τομογραφία εγκεφάλου (επί κλινικών ενδείξεων της βλάβης της εγκεφαλικής λειτουργίας), θώρακος (π.χ. παραστερνικοί όγκοι) ή ακόμη και μαγνητική τομογραφία (αναδεικνύει σαφέστερα τις οστικές μεταστάσεις). Επίσης αρκετές φορές θα χρειαστεί ο συνδυασμός και η συνεκτίμηση του σπινθηρογραφήματος των οστών με τοπικές λήψεις απλών ακτινογραφιών σε ύποπτες περιοχές της σπονδυλικής στήλης ή των οστών (διευκρίνιση μεταξύ εκφυλιστικών αλλοιώσεων και μεταστάσεων που απεικονίζονται αμφοτέρως σε «θερμές περιοχές» στο σπινθηρογράφημα).

Η συνεκτίμηση όλων των αποτελεσμάτων των ανωτέρω εξετάσεων και της κλινικής εικόνας της ασθενούς βοηθά στη διευκρίνιση αμφισβητούμενων περιπτώσεων ενώ σπάνια, θα χρειασθεί επιπλέον λήψη υλικού με βελόνη για κυτταρολογική ή ιστολογική διάγνωση (π.χ. υγρό στο θώρακα ή μονήρης, οζώδης, συμπαγής ηπατική βλάβη).¹²

Από τις ανωτέρω εξετάσεις, στον προεγχειρητικό έλεγχο θα συμπεριληφθούν εκείνες που κρίνονται αναγκαίες από το κλινικό στάδιο της νόσου. Ο δε σκοπός τους είναι αφ' ενός να αποκλείσουν την ύπαρξη μεταστάσεων που τυχόν θα διαφοροποιήσουν τη θεραπευτική προσέγγιση της ασθενούς, π.χ. δε θα γίνει μαστεκτομή σε μία ασθενή με εγκεφαλικές μεταστάσεις και αφ' ετέρου να αποτελέσουν τις εξετάσεις αναφοράς (baseline) για σύγκριση με αυτές που θα γίνουν στο μέλλον, κατά τη διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών.

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ (ΚΑΤΑ Π.Ο.Υ.)^{41,42}

Βαθμός κακοήθειας (Grade)

Στα καρκινώματα του μαστού αξιολογούνται και βαθμολογούνται από το 1 έως το 3 τα τρία στοιχεία της μορφολογίας του όγκου: το αρχιτεκτονικό πρότυπο ανάπτυξης σωληνωδών σχηματισμών, ο πυρηνικός πλειομορφισμός και ο αριθμός των μιτώσεων.

Από την άθροιση της βαθμολογίας προκύπτουν τρεις βαθμοί κακοήθειας:

Βαθμός κακοήθειας 1(GI): άθροισμα 3 έως 5 – χαμηλός

Βαθμός κακοήθειας 2(GII): άθροισμα 6 έως 7 – μέτριος

Βαθμός κακοήθειας 3(GIII): άθροισμα 8 έως 9 – υψηλός

Όταν ο βαθμός κακοήθειας δεν μπορεί να εκτιμηθεί χαρακτηρίζεται ως GX.

Σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού – TNM

Το σύστημα σταδιοποίησης TNM (έκδοση 2002) έχει ως εξής:

Όγκος (T = tumor)

Tx: δεν προσδιορίζεται πρωτοπαθής όγκος

T0: δεν ευρίσκεται πρωτοπαθής όγκος

Tis: καρκίνωμα in situ πορογενές ή λοβιακό, ή νόσος Paget θηλής χωρίς συνοδό όγκο

T1: όγκος μέγιστης διαμέτρου ως 2 cm

T1a: όγκος ως 5 mm

T1b: όγκος διαμέτρου 6 ως 10 mm

T1c: όγκος διαμέτρου 11 ως 20 mm

T2: όγκος μέγιστης διαμέτρου πάνω από 2 cm έως 5 cm

T3: όγκος μέγιστης διαμέτρου πάνω από 5 cm

T3a: χωρίς καθήλωση στο θωρακικό μυ ή στην υποκείμενη περιτονία

T3b: με καθήλωση στο θωρακικό μυ ή την υποκείμενη περιτονία

T4: όγκος οποιουδήποτε μεγέθους με άμεση διήθηση - επέκταση στο θωρακικό τοίχωμα ή δέρμα

T4a: επέκταση στο θωρακικό τοίχωμα

T4b: οίδημα (συμπεριλαμβάνεται ο "φλοιός πορτοκαλιού"), εξέλκωση - διήθηση του δέρματος του μαστού, δορυφόρο οζίδια του δέρματος

T4c: συνδυασμός T4a και T4b

T4d: φλεγμονώδες καρκίνωμα

Λεμφαδένες (N = nodes)

Nx: δεν προσδιορίζονται περιοχικοί λεμφαδένες

N0: δεν ανευρίσκονται διηθημένοι λεμφαδένες

N1: μετάσταση σε κινητούς σύστοιχους μασχαλιαίους λεμφαδένες

N1a: μικρομετάσταση (μεγέθους έως 2 mm)

N1b: μετάσταση σε λεμφαδένα / λεμφαδένες μεγέθους πάνω από 2mm

Nbi: μετάσταση σε 1 - 3 λεμφαδένες διαμέτρου από 2 έως 20mm

N1bii: μετάσταση σε ≥ 4 λεμφαδένες διαμέτρου από 2 έως 20mm

N1biii: επέκταση μετάστασης εκτός κάψας λεμφαδένα, με μέγιστη διάμετρο μετάστασης έως 2 cm
 N2 :μετάσταση στους σύστοιχους μασχαλιαίους λεμφαδένες που συμφύονται μεταξύ τους αλλά και σε γειτονικά ανατομικά στοιχεία
 N3 : μετάσταση στους σύστοιχους έσω μαστικούς λεμφαδένες.

Με βάση το σύστημα TNM ο καρκίνος του μαστού μπορεί να διακριθεί στα εξής πέντε στάδια:

Στάδια Καρκίνου του Μαστού Σύμφωνα με την American Joint Committee on Cancer" (2002)

ΣΤΑΔΙΟ	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0, T1,T2	N1	M0
		N0	M0
IIB	T2,T3	N1	M0
		N0	M0
IIIA	T0, T1,T2	N2	M0
		T3	N1,N2
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	Οποιοδήποτε T	N3	M0
IV	Οποιοδήποτε T	Οποιοδήποτε N	M1

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το σύστημα TNM δεν συμπεριλαμβάνει σημαντικές παραμέτρους, που έχουν όμως ιδιαίτερη προγνωστική ή προβλεπτική αξία, όπως:

- >- Ηλικία
- >- Εμμηνορυσιακή κατάσταση της ασθενούς
- >- Εντόπιση του όγκου στο μαστό
- >- Βαθμός διαφοροποίησης (grade) των κυττάρων του όγκου
- >- Ιστολογικός τύπος του καρκίνου
- >- Ορμονικοί υποδοχείς
- >- Στοιχεία του όγκου, όπως πολυκεντρικότητα, DNA ανάλυση και S-phase των κυττάρων του όγκου, διήθηση νεύρων - αγγείων λεμφαγγείων κ.α.

Οι ανωτέρω παράγοντες συνυπολογίζονται με το TNM για τον καθορισμό της πρόγνωσης της ασθενούς και τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων.

Τα διηθητικά καρκινώματα του μαστού^{43,44} είναι ομάδα κακοήθων επιθηλιακών όγκων, που χαρακτηρίζονται από διήθηση των γύρω ιστών και έχουν τάση για απομακρυσμένες μεταστάσεις. Τα περισσότερα νεοπλάσματα είναι αδενοκαρκινώματα, τα οποία προέρχονται από τα επιθηλιακά κύτταρα της τελικής προλοβιακής μονάδας.

Επιδημιολογία

Το διηθητικό καρκίνωμα του μαστού είναι πρώτο σε συχνότητα καρκίνωμα των γυναικών (22%). Περιοχές υψηλού κινδύνου είναι ο πληθυσμός της Βόρειας Αμερικής, Ευρώπης και Αυστραλίας, όπου σε ποσοστό 6% των γυναικών αναπτύσσεται διηθητικό καρκίνωμα. Εφόσον δεν υπάρχουν συγκεκριμένες γνώσεις για την αιτιολογία του καρκινώματος του μαστού, περιγράφονται παράγοντες υψηλού κινδύνου της ανάπτυξής του, όπως είναι η ηλικία (τα 2/3 των περιστατικών εκδηλώνονται μετά την εμμηνόπαυση), η ύπαρξη ιστορικού καρκίνου του μαστού σε συγγενή πρώτου βαθμού, η ανώτερη κοινωνικοοικονομική τάξη, η μη απόκτηση τέκνων, η παχυσαρκία, η μακροχρόνια επίδραση των οιστρογόνων, η κατανάλωση οινοπνεύματος και το κάπνισμα.

Διαβάθμιση του διηθητικού καρκινώματος

Ο προσδιορισμός του βαθμού κακοήθειας του διηθητικού καρκινώματος γίνεται με βάση την αξιολόγηση των σωληνωδών/αδενικών σχηματισμών, του πυρηνικού πλειομορφισμού και του αριθμού μιτώσεων. Η τελική διαβάθμιση εξάγεται από το άθροισμα των επιμέρους βαθμολογιών:

GRADE 1 – καλά διαφοροποιημένο (3-5)

GRADE 2 – μετρίως διαφοροποιημένο (6-7)

GRADE 3 – πτωχά διαφοροποιημένο (8-9)

Καρκίνωμα in situ των πόρων (DCIS)

Είναι νεοπλασματική ενδοπορική βλάβη, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένη επιθηλιακή υπερπλασία, ήπια έως έντονη κυτταρική ατυπία και με ενδογενή, αλλά όχι απαραίτητη τάση για μετάπτωση σε διηθητικό καρκίνωμα του μαστού. Το DCIS θεωρείται η πρόδρομη βλάβη με σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικού καρκινώματος.

Επιδημιολογία. Η χρήση της μαστογραφίας αύξησε κατακόρυφα την ανίχνευση του DCIS. Η μέση ετήσια αύξηση της συχνότητας του DCIS τη δεκαετία 1973-1983 ήταν 3,9%, ενώ τη δεκαετία 1983-1992 έφθασε το 17,5% (συνολική αύξηση 557%). Πριν τη χρήση μαστογραφίας το 90% των διαγνώσεων DCIS ήταν υψηλού βαθμού κακοήθειας φαγεσωρικού τύπου καρκίνωμα, ενώ το 60% των καρκινωμάτων, που ανιχνεύονται μαστογραφικά, είναι μη φαγεσωρικού τύπου.⁴⁵

Τα κλινικά ευρήματα περιλαμβάνουν ψηλαφητές βλάβες, παθολογική έκκριση από τη θηλή και μεταβολές στη θηλή, που σχετίζονται με τη νόσο Paget.

Διαβάθμιση του DCIS. Τα πιο πρόσφατα συστήματα ταξινόμησης χρησιμοποιούν το βαθμό κυτταρικής και πυρηνικής ατυπίας και την παρουσία ενδοαυλικής νέκρωσης, καθώς και την μιτωτική δραστηριότητα και την παρουσία μικροεπασβεστώσεων.

Χαμηλού βαθμού κακοήθειας DCIS. Παρουσία μονότονου κυτταρικού πληθυσμού από ομοιόμορφα στρόγγυλα κύτταρα με μικρή αύξηση της πυρηνοπλασματικής αναλογίας, υποστρόγγυλους πυρήνες με παρουσία ή όχι υπερχρωμασίας. Τα κύτταρα διατάσσονται σε ηθμοειδείς, συμπαγείς ή μικροθηλώδεις σχηματισμούς, χωρίς νεκρώσεις.

Ενδιάμεσου βαθμού κακοήθειας DCIS. Τα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά είναι παρόμοια με το χαμηλού βαθμού κακοήθειας DCIS, αλλά ορσμένοι πόροι εμφανίζουν ενδοαυλική νέκρωση. Οι μικροεπασβεστώσεις είναι συνήθως μικτού τύπου.

Υψηλού βαθμού κακοήθειας DCIS. Παρατηρούνται άτυπα κύτταρα με άτυπους πολύμορφους πυρήνες, με ανώμαλα όρια, αδρή κατανομή της χρωματίνης και εμφανή πυρήνια. Εμφανίζονται φαγεσωρικού τύπου νεκρώσεις και μικροεπασβεστώσεις άμορφου τύπου.

Ανοσοφαινότυπος. Το 75% των DCIS εκφράζει τους οιστρογονικούς υποδοχείς. Ένα μεγάλο ποσοστό του υψηλού βαθμού κακοήθειας DCIS (60-80%) εκφράζει τη HER-2/neu ογκοπρωτεΐνη^{46,47,48}

Πρόγνωση. Η μεγάλη πυρηνική ατυπία, οι ευμεγέθεις όγκοι, η φαγεσωρικού τύπου νέκρωση και τα διηθημένα χειρουργικά όρια αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες τοπικής υποτροπής μετά από συντηρητική θεραπεία για DCIS.

Διηθητικό πορογενές καρκίνωμα του μαστού χωρίς ειδικούς χαρακτήρες (NOS):

Είναι η συνηθέστερη μορφή των διηθητικών καρκινωμάτων και υπολογίζεται ότι αποτελεί το 40%-75% των περιπτώσεων.^{49,50}

Μακροσκοπικά τα νεοπλάσματα αυτά είναι ποικίλου μεγέθους από 1εκ έως 10εκ με ανώμαλα ασαφή ή ακτινωτά όρια, λευκόφαιη χροιά και υπόσκληρη σύσταση.

Μικροσκοπική εικόνα. Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά ποικίλουν σημαντικά από περίπτωση σε περίπτωση και συνήθως δεν εμφανίζουν τακτική δομή, όπως αυτή των όγκων ειδικών τύπων^{51,52}. Τα νεοπλασματικά κύτταρα διατάσσονται σε ταινίες, φωλιές και δοκίδες ή εμφανίζουν συμπαγές πρότυπο ανάπτυξης με ελάχιστο στρώμα. Οι καρκινωματώδεις βλάστες συχνά έχουν άφθονο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και οι πυρήνες τους είναι ομοιόμορφοι. Η μιτωτική δραστηριότητα απουσιάζει ή είναι σημαντική. Το στρώμα εμφανίζει έντονη ινοβλαστική αντίδραση ή υαλοειδοποίηση. Παρατηρείται επίσης περιπορική ή περιαγγειακή ελάστωση. Είναι πιθανή η παρουσία εστιακών ή εκτεταμένων νεκρώσεων.

Λοβιακή νεοπλασία

Ο όρος λοβιακή νεοπλασία χαρακτηρίζεται από υπερπλασία γενικώς μικρού μεγέθους κυττάρων με συχνή απώλεια συνεκτικότητας και παραπέμπει σε όλο το φάσμα της άτυπης επιθηλιακής υπερπλασίας, που αναπτύσσεται στην τελική πορολοβιακή μονάδα, με ή χωρίς παζετοειδή επέκταση στους τελικούς πόρους. Η λοβιακή νεοπλασία αποτελεί το 0,3-3,8% όλων των καρκινωμάτων του μαστού, ανευρίσκεται σε ποσοστό 0,5-4% των βιοψιών⁵³ για καλοήθεις παθήσεις του μαστού και προσβάλλει γυναίκες ηλικίας 15-90 ετών.

Κλινικά δεν υπάρχει ψηλαφητή μάζα και μαστογραφικά η παρουσία μικροεπασβεστώσεων αποτελεί κύριο εύρημα. Είναι πολυεστιακή και πολυκεντρική αλλοίωση σε ποσοστό 85% των ασθενών και αμφοτερόπλευρη στο 30-67% των γυναικών με αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή.⁵⁴

Μικροσκοπικά η λοβιακή νεοπλασία αναπτύσσεται στην τελική πορολοβιακή μονάδα με παζετοειδή επέκταση στους τελικούς πόρους σε ποσοστό 75% των περιπτώσεων και παρουσιάζει δύο υποτύπους⁵⁵. Στον τύπο Α τα λόβια διατείνονται και πληρούνται από μονόμορφα κύτταρα μικρού μεγέθους με απώλεια συνεκτικότητας, με υποστρόγγυλους ελαφρά υπερχρωματικούς πυρήνες, με ασαφή πυρήνια, λίγο κυτταρόπλασμα και σχετικά ασαφή όρια. Η κυτταρική ατυπία, πολυμορφία, νέκρωση και μιτωτική δραστηριότητα συνήθως απουσιάζουν. Συχνά παρατηρούνται τα κύτταρα “δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου”. Ο τύπος Β αποτελείται από μεγαλύτερα, περισσότερο άτυπα κύτταρα με εμφανή πυρήνια. Οι δύο αυτοί τύποι μπορούν να συνυπάρχουν. Όταν το νεόπλασμα αποτελείται από πλειόμορφα κύτταρα, χρησιμοποιείται όρος πλειόμορφη λοβιακή νεοπλασία.

Ανοσοφαινοτυπικά τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι θετικά στους οιστρογονικούς υποδοχείς σε ποσοστό 60-90% και είναι αρνητικά στην HER-2/neu ογκοπρωτεΐνη. Η E-Cadherin είναι αρνητική σε λοβιακή νεοπλασία και διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα, σε αντίθεση με την θετική έκφραση σε πορογενή νεοπλασία^{56,57}.

Η λοβιακή νεοπλασία δεν είναι απαραίτητα προκαρκινική αλλοίωση διηθητικού καρκινώματος του μαστού, αλλά παράγοντας σχετικά αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης διηθητικού καρκινώματος του μαστού.

Καρκίνωμα μικτού τύπου.

Στην κατηγορία των μικτών όγκων ανήκουν τα διηθητικά καρκινώματα, όπου το στοιχείο καρκινώματος χωρίς ειδικούς χαρακτήρες αποτελεί το 10% έως το 49% του όγκου, ενώ στο υπόλοιπό του αναγνωρίζεται ένας ειδικός τύπος καρκινώματος, δηλαδή ο μικτός πορογενής και ειδικός τύπος ή μικτό πόρων και λοβιακό καρκίνωμα.

Διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα

Είναι ένας ειδικός τύπος διηθητικού καρκινώματος του μαστού με εξαιρετική βιολογική συμπεριφορά, ο οποίος συνήθως συσχετίζεται με το λοβιακό καρκίνωμα *in situ* (90)%. Αντιπροσωπεύει το 5-15% όλων των διηθητικών καρκινωμάτων^{58,59,60,61,62,63} του μαστού και ταξινομείται ιστολογικά στον κλασσικό τύπο και στους άλλους τύπους.^{64α}

Κλινικά το διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα εμφανίζεται είτε ως ψηλαφητή μάζα^{64β,65} με εμφανή μαστογραφικά ευρήματα, είτε ως μη ψηλαφητή αλλοίωση λόγω διάχυτης ανάπτυξης χωρίς μαστογραφική απεικόνιση.

Μακροσκοπικά^{66,67,68} εμφανίζεται ως βλάβη με ανώμαλα όρια και συμπαγή σύσταση. Όμως συχνά δεν παρουσιάζει μακροσκοπικά ευρήματα και αναγνωρίζεται μόνο μικροσκοπικά.

Μικροσκοπική εικόνα. Ο κλασσικός τύπος του διηθητικού λοβιακού καρκινώματος χαρακτηρίζεται από κυτταρική ομοιομορφία με μικρό βαθμό πυρηνικής ατυπίας και δοκιδώδη γραμμοειδή διάταξη (Indian file). Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι μικρά με έλλειψη της κυτταρικής συνεκτικότητας. Η συγκεντρική διάταξη γύρω από τους πόρους, λοβία και αγγεία αποτελεί χαρακτηριστική στοιχειώδη εικόνα. Συχνά ανευρίσκονται τα κύτταρα “δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου”, λόγω παρουσίας ενδοκυττάριας βλέννης. Οι άλλοι τύποι του διηθητικού λοβιακού καρκινώματος εμφανίζουν όμοια με τον κλασσικό τύπο κυτταρολογικά χαρακτηριστικά, όμως με διαφορετικό πρότυπο ανάπτυξης. Ο συμπαγής τύπος έχει διάχυτη ανάπτυξη, ενώ ο κυψελιδώδης τύπος εμφανίζει σφαιροειδείς αθροίσεις (περί τα 20 κύτταρα) νεοπλασματικών κυττάρων. Ο πλειόμορφος^{69,70,71} τύπος έχει όμοιο πρότυπο ανάπτυξης με τον κλασσικό, αλλά εμφανίζει σημαντική πυρηνική ατυπία, αυξημένο αριθμό μιτώσεων και σχετίζεται με επιθετική βιολογική συμπεριφορά.

Ο ανοσοφαινότυπος του διηθητικού λοβιακού καρκινώματος χαρακτηρίζεται από θετικότητα στους ορμονικούς υποδοχείς ER/PR,^{72,73} αρνητικότητα στην ογκοπρωτεΐνη HER-2/neu, στη p53 και στην E-Cadherin (μόριο κυτταρικής συγκόλλησης).^{74,75,76}

Περιγράφεται χαμηλότερη συχνότητα λεμφαδενικών μεταστάσεων στο λοβιακό καρκίνωμα σε σύγκριση με το πορογενές καρκίνωμα. Οι απομακρυσμένες μεταστάσεις του λοβιακού καρκινώματος παρατηρούνται στα οστά, ΓΕΣ, μήτρα, μήνιγγες, ενώ το πορογενές συχνά μεθίσταται στους πνεύμονες^{77,78,79,80,81}. Ο κλασσικός τύπος έχει καλύτερη πρόγνωση, ενώ ακολουθούν ο κυψελιδώδης και ο πλειόμορφος υπότυπος.

Πλειόμορφο καρκίνωμα

Είναι ένας σπάνιος τύπος υψηλού βαθμού κακοηθείας προγενούς καρκινώματος NOS, ο οποίος χαρακτηρίζεται από την παρουσία των πλειόμορφων και bizarre γιγαντοκυττάρων, που καταλαμβάνουν 50% του όγκου και αναπτύσσονται σε έδαφος αδενοκαρκινώματος με ατρακτόμορφη ή πλακώδη διαφοροποίηση. Η μέση ηλικία των ασθενών είναι τα 51 έτη. Οι όγκοι αυτοί εμφανίζονται ως ψηλαφητή μάζα, σε 12% των περιπτώσεων η πρώτη εκδήλωση της νόσου είναι ο μεταστατικός όγκος.

Ειδικοί τύποι καρκινωμάτων του μαστού

Μυελοειδές καρκίνωμα

Είναι καλά περιγεγραμμένο καρκίνωμα, αποτελούμενο από χαμηλής διαφοροποίησης (μακροσκοπικά και ιστολογικά) κύτταρα, τα οποία διατάσσονται σε μεγάλες ομάδες, χωρίς αδενικούς ή σωληνώδεις σχηματισμούς, με ελάχιστο στρώμα και έντονη λεμφοπλασμακυτταρική διήθηση. Αποτελεί το 1%-7% όλων των καρκινωμάτων του μαστού. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών είναι τα 45-50 έτη.^{82,83,84}

Ανοσοφαινοτυπικά οι ορμονικοί υποδοχείς κατά κανόνα δεν εκφράζονται στο μυελοειδές καρκίνωμα και έχουν χαμηλή έκφραση της HER-2/neu πρωτεΐνης.^{85,86}

Το μυελοειδές καρκίνωμα έχει καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με τα συνήθη διηθητικά πορογενή καρκινώματα.

Σωληνώδες καρκίνωμα

Είναι ένας ειδικός τύπος καρκινώματος του μαστού με ιδιαίτερα ευνοϊκή πρόγνωση, ο οποίος χαρακτηρίζεται από καλά διαφοροποιημένους σωληνώδεις σχηματισμούς με ανοιχτούς αυλούς και ένα στίχο επιθηλιακών κυττάρων.

Το αμιγές σωληνώδες καρκίνωμα αποτελεί λιγότερο από 2% των διηθητικών καρκινωμάτων. Ανιχνεύεται εύκολα στη μαστογραφία (με συχνότητα 9-19%)^{87,88,89} από τα αστεροειδή του όρια και το κυτταροβριθές στρώμα. Σε σύγκριση με το διηθητικό πορογενές καρκίνωμα NOS, αφορά γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, έχει μικρότερο μέγεθος και χαμηλότερη προσβολή των λεμφαδένων.

Ανοσοφαινοτυπικά, το σωληνώδες καρκίνωμα είναι σχεδόν πάντα θετικό στους ορμονικούς υποδοχείς και αρνητικό στη HER2/neu πρωτεΐνη.^{90,91,92}

Διηθητικό ηθμοειδές καρκίνωμα

Είναι διηθητικό καρκίνωμα με εξαιρετική πρόγνωση, το οποίο αναπτύσσεται με ηθμοειδές πρότυπο (>90% του όγκου), παρομοίως με το ενδοπορικό ηθμοειδές καρκίνωμα. Αποτελεί το 0,8-3,5% των καρκινωμάτων του μαστού. Σε ποσοστό λιγότερο από 50% συνυπάρχει με σωληνώδες καρκίνωμα. Η μέση ηλικία των ασθενών είναι τα 53-58 έτη^{93,94,95}. Κλινικά ο όγκος εμφανίζεται ως μάζα, στη μαστογραφία ανευρίσκονται αστεροειδείς βλάβες με μικροεπασβεστώσεις.

Ανοσοφαινοτυπικά είναι θετικό στους οιστρογονικούς (100%) και στους προγεστερονικούς (69%) υποδοχείς.

Διηθητικό θηλώδες καρκίνωμα

Είναι ένα σπάνιο νεόπλασμα, αποτελεί το 1-2% όλων των διηθητικών καρκινωμάτων του μαστού και χαρακτηρίζεται σχετικά από καλή πρόγνωση. Προσβάλλει κυρίως τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Μικροσκοπικά το νεόπλασμα αποτελείται από λεπτές θηλές με δευτερογενείς ή τριτογενείς διακλαδώσεις, εστιακά με περιοχές συμπαγούς ανάπτυξης.

Ανοσοφαινοτυπικά το διηθητικό θηλώδες καρκίνωμα εκφράζει συνήθως τους ορμονικούς υποδοχείς (80%), ενώ είναι αρνητικό στην HER-2/neu ογκοπρωτεΐνη και την p53.

Καρκινώματα του μαστού με παραγωγή βλέννης.

Στην ομάδα των καρκινωμάτων με παραγωγή άφθονης εξωκυττάριας ή ενδοκυττάριας βλέννης ανήκουν το βλεννώδες (κολλοειδές) καρκίνωμα, το βλεννώδες κυσταδενοκαρκίνωμα, το βλεννώδες καρκίνωμα από κυλινδρικά κύτταρα και το καρκίνωμα από κύτταρα “δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου”.

Διηθητικό μικροθηλώδες καρκίνωμα

Το νεόπλασμα αποτελείται από μικρές αθροίσεις νεοπλασματικών κυττάρων εντός κενών χώρων του στρώματος που μοιάζουν με αγγειακούς χώρους. Αποτελεί λιγότερο από το 2% όλων των διηθητικών καρκινωμάτων.

Το μικροθηλώδες διηθητικό καρκίνωμα έχει επιθετική συμπεριφορά και πτωχή πρόγνωση, συσχετιζόμενη με διηθήσεις στα λεμφαγγεία και μεταστάσεις στους μασχαλιαίους λεμφαδένες.

Αποκρινές καρκίνωμα

Αποτελείται από κύτταρα, τα οποία σε ποσοστό >90% εμφανίζουν κυτταρολογικούς και ανοσοϊστοχημικούς χαρακτήρες αποκρινών κυττάρων. Η συχνότητα του αποκρινούς καρκινώματος κυμαίνεται από 0,3-4% των διηθητικών καρκινωμάτων του μαστού.

Η επιβίωση του αποκρινούς καρκινώματος είναι ανάλογη με εκείνη του NOS.

Μεταπλαστικό καρκίνωμα

Είναι μια ετερογενής ομάδα νεοπλασμάτων, η οποία χαρακτηρίζεται από συνύπαρξη αδενοκαρκινώματος με περιοχές ατρακτόμορφων κυττάρων, πλακώδους ή μεσεγγυματικής διαφοροποίησης. Αποτελεί λιγότερο από το 1% όλων των διηθητικών νεοπλασμάτων του μαστικού αδένα.

Αμιγή επιθηλιακά νεοπλάσματα

Καρκίνωμα από πλακώδη κύτταρα

Αδενοκαρκίνωμα με ατρακτοκυτταρική διαφοροποίηση Αδενοπλακώδες καρκίνωμα

Χαμηλού βαθμού κακοήθειας αδενοπλακώδες καρκίνωμα. Μικτά επιθηλιακά και μεσεγγυματικά νεοπλάσματα

Φλεγμονώδες καρκίνωμα

Είναι ένας ειδικός τύπος του καρκινώματος του μαστού με ευδιάκριτη κλινική εμφάνιση. Ιστολογικά το καρκίνωμα είναι συνήθως πορογενές χαμηλής διαφοροποίησης. Ανοσοϊστοχημικά παρατηρείται χαμηλή συχνότητα της έκφρασης των ορμονικών υποδοχέων, καθώς και υπερέκφραση της HER-2/neu ογκοπρωτεΐνης.^{96α}

Μικροδιηθητικό καρκίνωμα

Είναι όγκος με επικρατέστερη αλλοίωση του DCIS, στον οποίο αναγνωρίζονται μια ή περισσότερες σαφώς χωριζόμενες εστίες μικροσκοπικών διηθήσεων του μη εξειδικευμένου μεσολοβίου διαμέσου στρώματος. Τα μικροδιηθητικά καρκινώματα είναι σπάνια, αφορούν ποσοστό λιγότερο του 1% των καρκινωμάτων του μαστού.

Μικροσκοπική εικόνα. Το μικροδιηθητικό καρκίνωμα προσδιορίζεται από την παρουσία διηθητικής εστίας σε όριο το 1 χιλ. Επίσης μπορεί να εμφανιστεί ως μια μόνο εστία, διαμέτρου μέχρι 2 χιλ. στη μεγαλύτερη διάσταση ή ως 2-3 εστίες, η κάθε μια

μικρότερη του 1 χιλ.^{96β,97,98,99} Η μικροδιήθηση θεωρείται αληθής όταν τα νεοπλασματικά κύτταρα διασπούν όλο το πάχος της βασικής μεμβράνης. Τα καρκινικά κύτταρα είναι μονήρη ή σε μικρά αθροίσματα, με ανώμαλα σχήματα χωρία ιδιαίτερο προσανατολισμό στο περιτορικό στρώμα και η ανίχνευσή τους είναι δύσκολη, όταν υπάρχει στρωματική αντίδραση. Το 70% των περιπτώσεων του μικροδιηθητικού καρκινώματος συνοδεύουν το φαγεσωρικού τύπου *in situ* καρκίνωμα, όμως μπορούν να συνοδεύουν και τη λοβιακή νεοπλασία.

Πρόγνωση. Στα αληθή μικροδιηθητικά καρκινώματα οι λεμφαδενικές μεταστάσεις είναι σπάνιες και η νόσος αντιμετωπίζεται ως DCIS.^{100,101,102a} Υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν μεταστάσεις μέχρι 5%.

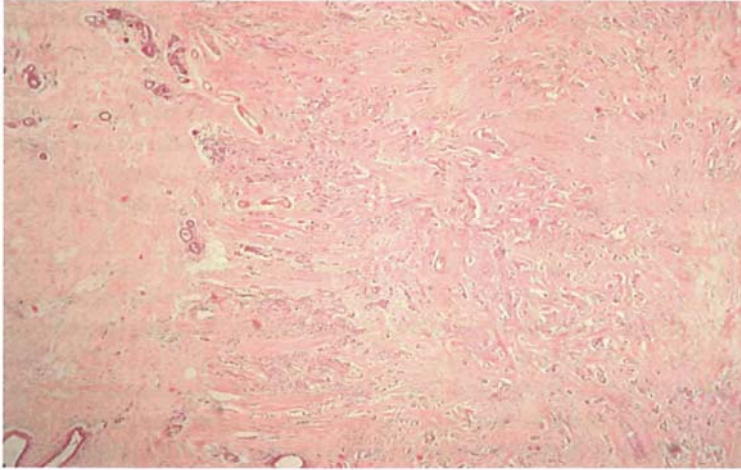
Νευροενδοκρινικοί όγκοι

Είναι μια ομάδα πρωτοπαθών καρκινωμάτων του μαστού με μορφολογικούς χαρακτήρες, παρόμοιους με αυτούς των νευροενδοκρινικών όγκων του ΓΕΣ και του πνεύμονα. Ανοσοϊστοχημικά εκφράζουν τους νευροενδοκρινικούς δείκτες σε ποσοστό >50% των κυττάρων. Αποτελούν το 2%-5% όλων των καρκινωμάτων του μαστού.

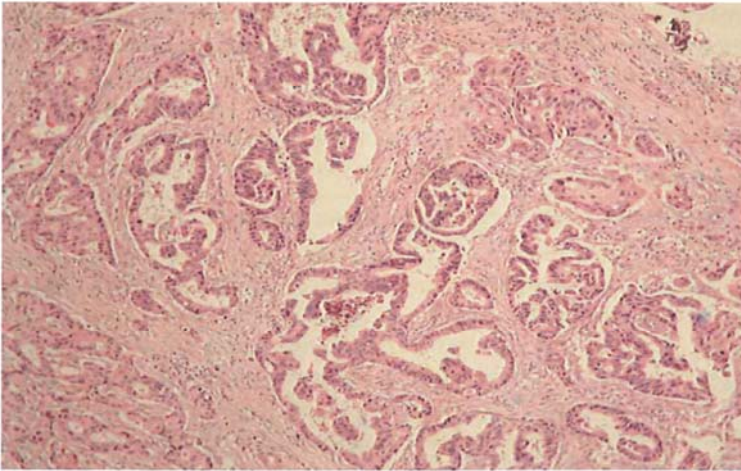
ΜΟΡΙΑΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ^{102b, 102c}

Τα τελευταία έτη, προτείνεται η ταξινόμηση των καρκινωμάτων του μαστού σε αυλικού τύπου (luminal cell), βασικού τύπου (basal cell) και HER2 υπότυπου που χαρακτηρίζονται από ειδικό ανοσοφαινότυπο και συνδέονται με δεδομένη πρόγνωση και ανταπόκριση στις θεραπείες. **α) Αυλικού τύπου καρκινώματα του μαστού:** Εκφράζουν θετικά τους ορμονικούς υποδοχείς και έχουν μορφές έκφρασης παρόμοιες με αυτές των αυλικών επιθηλιακών κυττάρων του μαστού. Λιγότεροι από 20% των αυλικών όγκων έχουν μετάλλαξη στο TP53 και βαθμό διαφοροποίησης 1. Στην ομάδα αυτή περιλαμβάνονται δύο υπότυποι, τα αυλικά Α και τα αυλικά Β καρκινώματα του μαστού. Τα αυλικά Α εμφανίζουν γενικά εντονότερη έκφραση των ER γονιδίων και μικρότερη έκφραση των γονιδίων του κυταρικού πολλαπλασιασμού απ' ό,τι τα αυλικά Β. **β) Βασικού τύπου καρκινώματα του μαστού:** Στην πλειονότητά τους, οι όγκοι αυτοί έχουν τριπλό αρνητικό φαινότυπο (απουσία ER, PR, HER2). Ιστολογικά είναι διηθητικά καρκινώματα των πόρων του μαστού χωρίς ειδικούς χαρακτήρες (86%), με υψηλό βαθμό κακοήθειας. **γ) HER2 υπότυπος:** Περιλαμβάνονται τα θετικά στο HER2 καρκινώματα τα οποία εμφανίζουν αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς. Είναι συνήθως βαθμού κακοήθειας 3 και εμφανίζουν υψηλή αναλογία μετάλλαξης του TP53 (40-80%). Στην πλειονότητά τους είναι όγκοι χαμηλής διαφοροποίησης με μεγάλο μέγεθος που εμφανίζουν απομακρυσμένες μεταστάσεις και μεταστάσεις στους λεμφαδένες σε διπλάσιο ποσοστό απ' ό,τι τα αυλικά καρκινώματα.

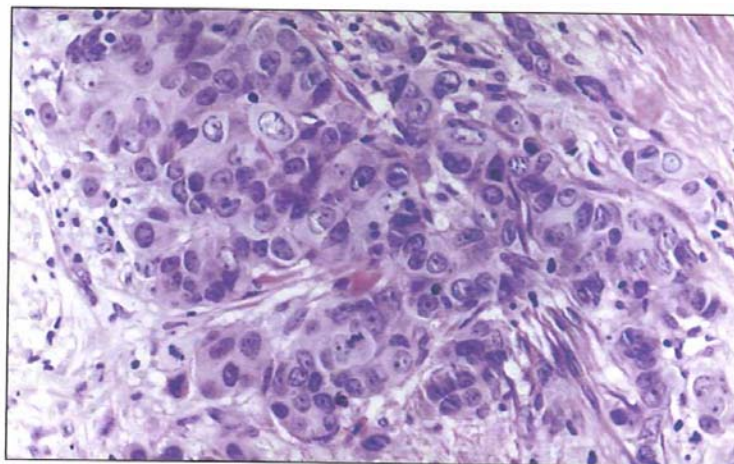
Γενικά, η μορική ταξινόμηση των καρκινωμάτων του μαστού υπερέχει αυτής της WHO ως προς την πρόγνωση της κλινικής πορείας της νόσου και της επιλογής του καταλληλότερου θεραπευτικού σχήματος.



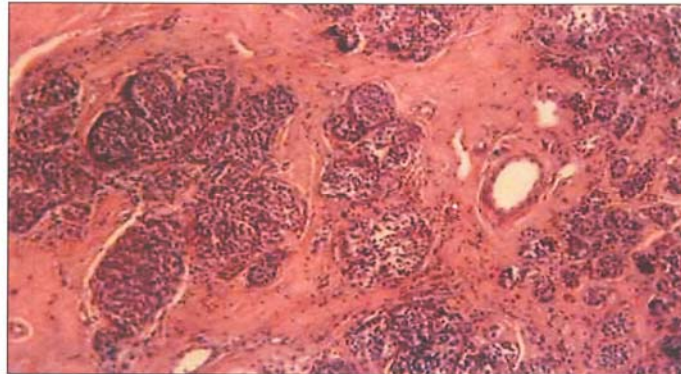
Διθηθιακό αδενοκαρκίνωμα του μαστού, μη ειδικού τύπου (NST)
(HE × 25).



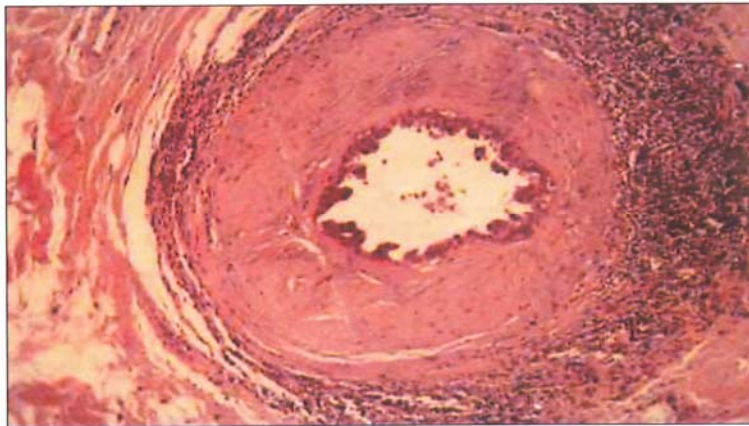
Διθηθιακό αδενοκαρκίνωμα του μαστού, μη ειδικού τύπου (NST),
μέτριας διαφοροποίησης (HE × 100).



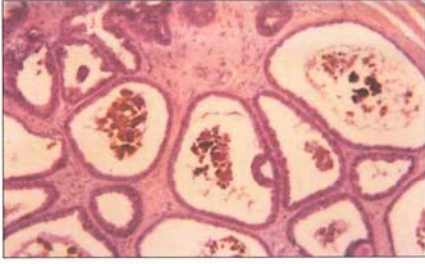
Μακροσκοπική και Μικροσκοπική εικόνα πορογενούς, διθηθιακού καρκίνου.



Λοβιακό καρκίνωμα in situ (LCIS)



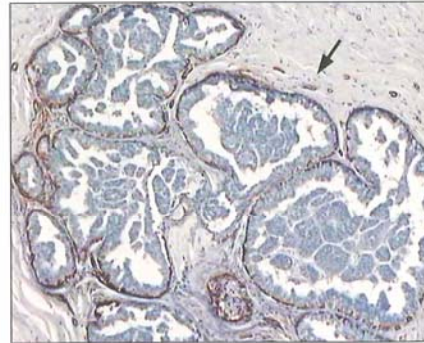
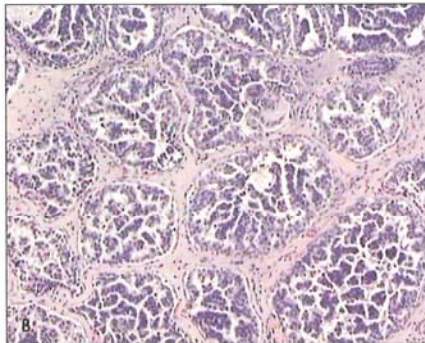
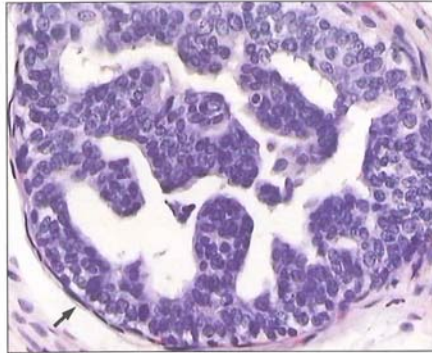
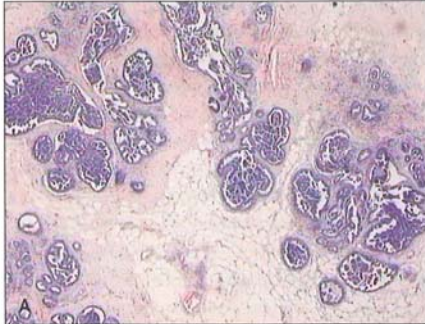
Πορογενές καρκίνωμα in situ φαγεσωρικού τύπου



Πορογενές καρκίνωμα in situ (DCIS) τροχοειδούς τύπου (H&E x 100).



Πορογενές καρκίνωμα in situ (DCIS) μικρο-θηλώδους τύπου (H&E x 100).



Μικροθηλώδες (A) και Θηλώδες (B) μη διηθητικό - in situ Καρκίνωμα: Τομή ιστολογικού παρασκευάσματος και στη διπλανή εικόνα μεγέθυνση - λεπτομέρεια που αναδεικνύει την ακεραιότητα της βασικής μεμβράνης (βέλη) και την απουσία μικρο-διήθησης.

ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ p185^{HER2/NEU} ΟΓΚΟΠΡΩΤΕΪΝΗΣ ΣΤΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ HER – ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Το HER-2/neu (γνωστό επίσης και ως ErbB2/c-erbB2/HER-2) πρωτο-ογκογονίδιο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 17q21 και κωδικοποιεί την έκφραση μιας 185 kDa διαμεμβρανικής γλυκοπρωτεΐνης με 1255 αμινοξέα, η οποία αποτελεί έναν υποδοχέα με δράση τυροσινικής κινάσης. Η πρωτεΐνη αυτή, γνωστή και ως p185^{HER2/NEU} πρωτεΐνη, αποτελεί έναν από τους τέσσερις μέχρι σήμερα ταυτοποιημένους ομόλογους υποδοχείς της οικογένειας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (Human Epidermal Growth Factor Receptors-erbB1[EGFR] ή HER, erbB2 ή HER2, erbB3 ή HER3 και erbB4 ή HER4).¹⁰³

Οι erbB υποδοχείς είναι γλυκοπρωτεΐνες, ο καθένας από τους οποίους αποτελείται από μία αμινοτελική εξωκυττάρια περιοχή σύνδεσης στην οποία συνδέεται ο συνδέτης (extracellular ligandbinding domain) και μία καρβοξυτελική ενδοκυττάρια περιοχή με δραστηριότητα κινάσης της τυροσίνης (intracellular domain with tyrosine kinase activity).

Οι υποδοχείς αυτοί βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη με τη μορφή ανενεργών μονομερών, αλλά μετά από τη σύνδεσή τους στην εξωκυττάρια περιοχή με τους αντίστοιχους συνδέτες (όπως π.χ. EGF, TGF-α, amphiregulin, heparin-binding EGF, betacellulin, epiregulin, heregulin) σχηματίζουν διμερή, ομοιοδιμερή ή ετεροδιμερή, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του υποδοχέα.^{104a,b} Ακολουθεί ενεργοποίηση της τυροσινικής κινάσης (TK) και δια-φωσφορυλίωση σε υπολείμματα τυροσίνης, και στη συνέχεια επαγωγή διαφόρων κυτταρικών δραστηριοτήτων μέσω πολύπλοκων δικτύων. Έτσι οι φωσφορυλιωμένες και ενεργοποιημένες κινάσες επιστρατεύουν με τη σειρά τους και άλλες κυτταροπλασματικές κινάσες και ρυθμιστικές πρωτεΐνες. Με αυτόν τον τρόπο επάγουν ένα περίπλοκο δίκτυο μεταγωγής σήματος από τον εξωκυττάριο χώρο στο ενδοκυττάριο περιβάλλον με διάφορα μεταγωγικά μονοπάτια, όπως τα μονοπάτια της ογκοπρωτεΐνης ras, της MAPK (mitogen activated protein kinase) και της φωσφολιπάσης γ (PLC-γ), τα οποία ενεργοποιούν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό καθώς και αυτά της 3-κινάσης φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης (PI3K) που επιδρά στον κυτταρικό θάνατο αναστέλλοντας την απόπτωση, της Akt, των SAPL (Stress Activated Protein Kinase) κλπ.^{105 α,β}

Η αλληλεπίδραση αυτών των οδών θα αποτελέσει το μεταγωγικό μήνυμα, που θα καθορίσει την τύχη του κυττάρου (τον πολλαπλασιασμό, την επιβίωση, τη διαφοροποίηση, τη μετανάστευση, την απόπτωση, την προσκόλληση και πολλές άλλες κυτταρικές λειτουργίες). Έτσι φαίνεται, ότι υποδοχείς με δράση πρωτεϊνικής τυροσινικής κινάσης παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των μηχανισμών του κυτταρικού κύκλου, της επιβίωσης και της διαφοροποίησης. Το πολύπλοκο αυτό μεταγωγικό σύστημα φαίνεται να απορυθμίζεται στη νεοπλασματική εξαλλαγή-καρκινογένεση.^{105 γ,δ,ε}

Ο HER2 υποδοχέας δεν έχει κανένα γνωστό συνδέτη, ανήκει δηλαδή στην ομάδα των «ορφανών υποδοχέων», με αποτέλεσμα να μη μπορεί να σχηματίσει, σε φυσιολογικές συνθήκες, ομοιοδιμερή HER2/HER2 και να αναγκάζεται να δημιουργεί ετεροδιμερή με τα άλλα μέλη της ομάδας, όταν αυτά συνδεθούν με το δικό τους συνδέτη. Τα φυσιολογικά κύτταρα έχουν δύο αντίγραφα του HER2 γονιδίου και χαμηλά (φυσιολογικά) επίπεδα έκφρασης HER2 υποδοχέα στην κυτταρική επιφάνεια. Ωστόσο, στο καρκινικό κύτταρο συχνά μπορεί να παρατηρηθεί HER2 υπερέκφραση, ως αποτέλεσμα γονιδιακής ενίσχυσης ή μεταλλάξεων που αυξάνουν τη μεταγραφή του υποδοχέα, τη μετάφραση ή τη σταθερότητα του μορίου και οδηγούν σε διαρκή, ανεξάρτητη από την παρουσία συνδέτη, διέγερση του υποδοχέα με επιπτώσεις

χαρακτηριστικές κακοήθους φαινοτύπου (μιτωτική δραστηριότητα, διαφοροποίηση, απόπτωση, αγγειογένεση, διηθητικότητα).^{106a,b}

Οι υποδοχείς της ομάδας HER στον καρκίνο του μαστού.

Ο HER2 υπερεκφράζεται σε αρκετούς όγκους, εκ των οποίων μεγαλύτερη σημασία έχει η έκφραση του HER2 στον καρκίνο του μαστού. Αυτό όχι επειδή στον καρκίνο του μαστού υπερεκφράζεται συχνότερα από άλλους καρκίνους, αλλά επειδή αυτή η υπερέκφραση έχει παθογενετικό και θεραπευτικό ρόλο στη συγκεκριμένη κακοήθεια. Η υπερέκφραση του HER2 οδηγεί σε αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό (ελάττωση του p27 και αύξηση της κυκλίνης D), ελαττωμένη απόπτωση (πράγμα που οδηγεί σε αντίσταση έναντι πολλών θεραπευτικών χειρισμών) και ελαττωμένη έκφραση μορίων προσκόλλησης (α2-ιντεγκρίνη, καντχερίνες) που αυξάνει το μεταστατικό δυναμικό της νόσου.^{106c}

Η υπερέκφραση του HER2 στον καρκίνο του μαστού είναι συνήθως αποτέλεσμα ενίσχυσης του γονιδίου (αύξηση των αντιγράφων στο DNA, μέχρι 10 φορές). Η ενίσχυση αυτή οδηγεί σε αύξηση της έκφρασης της πρωτεΐνης στην κυτταρική μεμβράνη (10-100 φορές περισσότερο). Ωστόσο υπάρχουν ασθενείς με αυξημένη έκφραση χωρίς ενίσχυση του γονιδίου (single-copy overexpressors) όπως και ασθενείς με ενίσχυση του γονιδίου χωρίς υπερέκφραση της πρωτεΐνης. Τέλος μια μικρή υπομονάδα ασθενών έχουν μια «διαφορετική» HER2 πρωτεΐνη όπου, χωρίς την παρουσία μετάλλαξης αλλά και λόγω μιας διαφορετικής επεξεργασίας του m-RNA, λείπει ένα κομμάτι της πρωτεΐνης καρβοξυτελικώς της διαμεμβρανικής περιοχής. Αυτό έχει σαν συνέπεια το διμερισμό των HER2 υποδοχέων ανεξάρτητα πλέον από την παρουσία συνδέτη και τη συνεχή ενεργοποίησή τους. Τέλος, σε πολλούς ασθενείς η πρωτεολυτική διάσπαση του εξωμεμβρανικού τμήματος του μορίου οδηγεί σε συνεχή διμερισμό και ενεργοποίηση, ενώ το κομμένο εξωμεμβρανικό τμήμα χρησιμεύει ως δείκτης της πορείας της νόσου.

Σε κλινικό επίπεδο σήμερα ξέρουμε ότι η υπερέκφραση του HER2 οδηγεί σε

1. Μικρότερο ελεύθερο νόσου διάστημα και
2. Μικρότερη συνολική επιβίωση, σε ασθενείς με θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες.

Εκτός όμως από τον προγνωστικό χαρακτήρα, η υπερέκφραση του HER2 αποτελεί και προγνωστικό παράγοντα για την ανταπόκριση στη θεραπεία, αφού οδηγεί σε

1. Αντίσταση στο χημειοθεραπευτικό σύστημα CMF (κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη, 5-φθοριουρακίλη)
2. Αντίσταση στη θεραπεία με αντιοιστρογόνα (ταμοξιφαίνη)
3. Καλύτερη απάντηση στις ανθρακυκλίνες (πιθανώς επειδή, λόγω γειτονίας στο χρωμόσωμα 17, η ενίσχυση του γονιδίου HER2 συνυπάρχει με ενίσχυση της τοποϊσομεράσης-IIα)
4. Ανταπόκριση στην ειδική θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα κατά του HER2 (Trastuzumab, Herceptin)

Όπως όμως αναφέρθηκε, ο HER2 δε σηματοδοτεί από μόνος του παρά σε ελάχιστες φορές. Η ογκογόνος ικανότητά του εξαρτάται κατά πολύ από τη μορφή των ετεροδιμερών που δημιουργεί με άλλους υποδοχείς. Έτσι, η υπερέκφραση και HER1 φαίνεται να δρα συνεργειακά στην εξαλλαγή του κυττάρου (αφού από τους HER2-θετικούς ασθενείς, αυτοί που τελικά έχουν τη χειρότερη πρόγνωση είναι σχεδόν μόνο όσοι υπερεκφράζουν και HER1). Την ίδια σημασία φαίνεται να έχει και ο HER3, ενώ η έκφραση HER4 βελτιώνει την πρόγνωση των ασθενών.

Είναι γνωστό, ότι ο συνδυασμός κλασικών ιστοπαθολογικών παραγόντων (όπως το μέγεθος του όγκου, ο ιστολογικός βαθμός της νόσου) επιτρέπει μία σχετικά καλή

εκτίμηση της υποτροπής της νόσου και του κινδύνου θνησιμότητας από αυτή. Ο πιο αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης είναι η λεμφαδενική διήθηση. Γυναίκες με λεμφαδενικές μεταστάσεις αναγνωρίζονται ως ομάδα υψηλού κινδύνου και θεραπεύονται ανάλογα, ενώ αντίθετα εκείνες με λεμφαδένες αρνητικούς ως ομάδα χαμηλού κινδύνου. Ωστόσο το 1/3 των ασθενών της δεύτερης ομάδας εμφανίζουν υποτροπή. Γι' αυτό παρατηρήθηκε εντατική έρευνα κατευθυνόμενη προς την αναγνώριση μοριακών-βιολογικών παραγόντων, που ίσως να επιλέγουν τις γυναίκες εκείνες με μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής της νόσου, στις οποίες θα πρέπει να χορηγηθεί επικουρική θεραπεία.¹⁰⁷

Ο HER2 υποδοχέας είναι ένας από τους καλύτερα μελετημένους μοριακούς παράγοντες στον καρκίνο του μαστού. Έχοντας προσδιορίσει το ρυθμιστικό ρόλο του στην ανάπτυξη των φυσιολογικών και κακοηθών κυττάρων του μαστού, ο καθορισμός του υποδοχέα ως προγνωστικού παράγοντα, προβλεπτικού απάντησης σε θεραπεία και ως στόχου για ειδική θεραπεία στις γυναίκες με καρκίνο του μαστού απέκτησε μεγάλο ενδιαφέρον.

Τα τελευταία χρόνια η αυξημένη γνώση της βιολογίας του καρκίνου του μαστού οδήγησε στην εφαρμογή νέων θεραπευτικών στόχων. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι ο καρκίνος αυτός θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ένας όγκος, στον οποίο σημαντική θέση έχει η ανοσολογική θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Έτσι, έχει καθιερωθεί η ανοσοθεραπεία για τη αντιμετώπιση ασθενών με μεταστατικό καρκίνωμα μαστού.^{108,109}

Στη σύγχρονη θεραπευτική χρησιμοποιείται πλέον με ιδιαίτερη επιτυχία το εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα Trastuzumab (Herceptin), μετά την έγκρισή του από το USA FDA σε ασθενείς με μεταστατική νόσο και HER2 ενίσχυση/υπερέκφραση, το οποίο αντιδρά ανοσολογικά με το εξωκυττάριο τμήμα του HER2 υποδοχέα. Τα αποτελέσματα αυτά αποτελούν προϊόν τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, οι οποίες έχουν δημοσιευτεί τα τελευταία έτη. Φαίνεται λοιπόν, ότι όταν το Trastuzumab εφαρμοσθεί ως μονοθεραπεία σε έντονα προθεραπευμένες ασθενείς, το ποσοστό ανταπόκρισης κυμαίνεται από 15-20%, ενώ όταν χορηγηθεί σε συνδυασμό με κυτταροτοξική χημειοθεραπεία (paclitaxel) ως θεραπεία πρώτης γραμμής, αυξάνει αφενός το ποσοστό ανταπόκρισης και αφετέρου τη ελεύθερης νόσου επιβίωση, αλλά και η συνολική επιβίωση.

Η σημασία της έκφρασης του HER2 στις ασθενείς με μεταστατική νόσο, οδήγησε στην ενσωμάτωση του παράγοντα αυτού στο θεραπευτικό αλγόριθμο του καρκίνου του μαστού.¹⁰⁷

Το HER2 ως προγνωστικός παράγοντας: οι Salmon και οι συνεργάτες¹¹⁰ πρώτοι συνέδεσαν το HER2 με πτωχή πρόγνωση στον καρκίνο του μαστού. Παρατηρήθηκε σημαντική σχέση της ενίσχυσης/υπερέκφρασης του HER2 και ελαττωμένου χρόνου για υποτροπή της νόσου, καθώς και ελαττωμένης επιβίωσης σε ασθενείς με λεμφαδενικές μεταστάσεις. Η σχέση αυτή ήταν ανεξάρτητη από τους άλλους προγνωστικούς παράγοντες και ήταν τόσο σημαντική, όσο και η κατάσταση των λεμφαδένων. Ωστόσο, πρόσθετες μελέτες έδειξαν διαφορετικά αποτελέσματα, τα οποία δεν επιτρέπουν την ευρεία χρήση της υπερέκφρασης του HER2 ως προγνωστικού παράγοντα.

Πληθώρα κλινικών μελετών με διαφορετικές τεχνικές μέτρησης, οι οποίες επακολούθησαν, διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ της κατάστασης του HER2 και της πρόγνωσης του καρκίνου του μαστού.^{111,112a,b}

Οι Ross και Fletcher,¹¹³ το 1998, ανέλυσαν αναδρομικά 47 μελέτες με 15.248 ασθενείς. Η ανάλυση αυτή έδειξε ότι ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας στο 60% των μελετών και στο 67% των ασθενών. Έτσι γενικά είναι αποδεκτό ότι υπάρχει σημαντική σχέση μεταξύ της ενίσχυσης/υπερέκφρασης HER2 και πτωχής πρόγνωσης στις ασθενείς

με λεμφαδενικές μεταστάσεις, ενώ ανάλογη σχέση σε ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες είναι αρκετά συζητήσιμη (πιθανή σχέση με πτωχή πρόγνωση).^{112,114,115}

Η ενίσχυση/υπερέκφραση του HER2 σε *in situ* καρκινώματα των πόρων του μαστού σχετίζεται με υψηλό βαθμό κακοήθειας και το φαγεσφορικό υπότυπο. Ο τύπος αυτός είναι ιδιαίτερα επιθετικός με κίνδυνο εξέλιξης προς διηθητικό καρκίνωμα. Επίσης σε διηθητικά καρκινώματα σχετίζεται με υψηλό βαθμό κακοήθειας και/ή αρνητικούς υποδοχείς (ER). Συνδυασμός κλασσικών προγνωστικών παραγόντων με την κατάσταση του HER2 επιτρέπει τον καθορισμό ομάδων υψηλού κινδύνου.^{107,112}

Η κυριότερη αιτία για τις διαφορές μεταξύ των ερευνών είναι οι διαφορετικές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν, έτσι για την πλήρη αποδοχή της HER2 υπερέκφρασης ως προγνωστικού παράγοντα απαιτούνται καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες χρησιμοποιώντας ποσοτικές και τυποποιημένες τεχνικές.^{107,112,113}

Το HER2 γονίδιο ως προβλεπτικός παράγοντας απάντησης σε θεραπεία:

Ασθενείς με HER2 θετικά καρκινώματα του μαστού, όπως ήδη αναφέρθηκε, φαίνεται από μερικές μελέτες να εμφανίζουν αντίσταση σε ορμονική θεραπεία, κυρίως με ταμοξιφένη ή ακόμη και χειρότερη εξέλιξη της νόσου. Άλλες μελέτες όμως δεν έδειξαν τέτοια σχέση. Οι μελέτες αυτές ίσως δεν απέκλεισαν με αυστηρότητα τις ER αρνητικές ασθενείς, που όπως ήταν φυσικό δεν απάντησαν στην ορμονική θεραπεία και πιθανότατα ήταν HER2 θετικές. Επίσης οι ασθενείς αυτές φαίνεται, από ορισμένες μελέτες, να εμφανίζουν ελαττωμένη απάντηση σε χημειοθεραπεία με το σχήμα CMF (κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη και 5-φθοριοουρακίλη), αν και πρόσφατες μελέτες δεν απέδειξαν αυτή τη σχέση. Αντίθετα παρατηρείται καλύτερη απάντηση σε χημειοθεραπευτικά σχήματα με ανθρακυκλίνες. Η καλύτερη αυτή απάντηση οφείλεται και στη συνυπερέκφραση (44%) της τοποϊσομεράσης-ΙΙΑ.

Οι περισσότεροι ερευνητές¹⁰⁷ πιστεύουν ότι η πιο ενδιαφέρουσα μελλοντική εφαρμογή της HER2 υπερέκφρασης κυρίως θα είναι η επιλογή ασθενών για στοχευμένη θεραπεία με Trastuzumab, όπως αντίστοιχα χρησιμοποιείται η κατάσταση των ορμονικών υποδοχέων για επιλογή ασθενών για αντιοιστρογονική θεραπεία με Ταμοξιφένη. Επομένως, υπάρχει επιτακτική ανάγκη εκτίμησης της έκφρασης του HER2 στις ασθενείς με καρκίνωμα του μαστού με αξιόπιστες μεθόδους ανίχνευσης.^{109,112,116}

Μέθοδοι ανίχνευσης της έκφρασης του HER2:

Ένα ευρύ φάσμα μεθόδων έχει χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση της έκφρασης του HER2. Αυτές γενικά διακρίνονται ανάλογα με το μόριο-στόχο που αποκαλύπτεται: DNA, mRNA ή πρωτεΐνη. Η πρωτεΐνη μπορεί να μετρηθεί ως άθικτος HER2 υποδοχέας στην κυτταρική μεμβράνη ή ως εξωκυττάριο τμήμα (ECD HER2) που απελευθερώνεται από την κυτταρική επιφάνεια, στην κυκλοφορία. Οι περισσότερες μέθοδοι μετρούν είτε πρωτεΐνη είτε DNA. mRNA σπάνια ανιχνεύεται (μέθοδος Northern Blot) και μόνο τελευταία με τη μέθοδο RT-PCR. Έτσι για την ανίχνευση της ενίσχυσης του HER2/NEU γονιδίου χρησιμοποιούνται οι τεχνικές του *in situ* υβριδισμού FISH (CISH, SISH), της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) και του φωτεινού πεδίου (*bright field*) *in situ* υβριδισμού (BRISH).^{116,117,118}

Αντίστοιχα, για την ανίχνευση της υπερέκφρασης της πρωτεΐνης του HER υποδοχέα (p185^{HER2/NEU}) χρησιμοποιούνται οι τεχνικές της ανοσοϊστοχημείας, της Western blot και της ELISA. Οι δύο τελευταίες τεχνικές γίνονται σε ομογενοποιημένο νωπό υλικό από όγκο μαστού με τα γνωστά μειονεκτήματα (όπως η απώλεια των ιστολογικών χαρακτηριστικών, η επίδραση του διαλυτικού, η ανάμειξη με στρωματικά και άλλα μη-νεοπλασματικά κύτταρα) και, κατά συνέπεια αποτελέσματα με μεγάλες αποκλίσεις. Επίσης με την ELISA ανιχνεύουμε το εξωκυττάριο τμήμα (ECDHER2) της πρωτεΐνης

στον ορό, το οποίο δεν σχετίζεται απαραίτητα με το φορτίο του όγκου. Γι' αυτό η τεχνική αυτή δε χρησιμοποιείται στην καθημερινή πράξη.^{111,119,120}

Η πλέον διαδεδομένη μέθοδος ανίχνευσης της έκφρασης του HER2 είναι η ανοσοϊστοχημική τεχνική και ακολουθεί αυτή του φθορίζοντος *in situ* υβριδισμού (FISH).^{116,117,121,122,123} Στην πράξη, ο ανοσοϊστοχημικός προσδιορισμός της έκφρασης του HER2 είναι η πιο συχνή μέθοδος, καθότι η τεχνική της ανοσοϊστοχημείας είναι μια διαθέσιμη τυποποιημένη τεχνική σε όλα τα παθολογοανατομικά εργαστήρια. Η ανοσοϊστοχημική εξέταση επιτρέπει τον καθορισμό της υπερέκφρασης της πρωτεΐνης p185 ειδικά στα νεοπλασματικά κύτταρα, χωρίς απώλεια της αρχιτεκτονικής δομής του ιστού. Παρ' όλα αυτά, τα αποτελέσματα ποικίλουν ευρέως, γιατί επηρεάζονται από κάποιες μεταβλητές που έχουν σχέση είτε με το στάδιο της προετοιμασίας του υλικού-τεχνικής ανίχνευσης της έκφρασης της πρωτεΐνης, είτε με τον τρόπο της ερμηνείας της ανοσοϊστοχημικής χρώσης.

Τέτοιες μεταβλητές είναι το είδος του αντισώματος που χρησιμοποιήθηκε, η τεχνική ανίχνευσης, το είδος των ιστολογικών τομών (κρυοστάτου ή παραφίνης). Στην περίπτωση βιοπτικού υλικού εγκλεισμένου σε παραφίνη τα αποτελέσματα επηρεάζονται από το χρόνο μονιμοποίησης, το είδος του μονιμοποιητικού διαλύματος και από την προετοιμασία ή όχι των ιστολογικών τομών πριν την ανοσοϊστοχημική χρώση (*antigen retrieval*).^{117a}

Φαίνεται λοιπόν, ότι καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται όταν τηρούνται σωστά οι συνθήκες μονιμοποίησης δηλαδή η μονιμοποίηση γίνεται αμέσως μετά τη χειρουργική εκτομή του όγκου με το κατάλληλο μονιμοποιητικό και δεν είναι παρατεταμένη.

Αναφέρεται από ορισμένους ερευνητές ότι η μονιμοποίηση των δειγμάτων σε Bouin αυξάνει το ποσοστό υπερέκφρασης της πρωτεΐνης συγκρινόμενη με μονιμοποίηση σε φορμόλη, αλλά χωρίς σημαντική διαφορά ($P=0,02$). Γενικά όμως οι περισσότεροι ερευνητές συνιστούν μονιμοποίηση σε ουδέτερο Buffer φορμόλης. Επίσης, η προετοιμασία των ιστολογικών τομών (*antigen retrieval*) φαίνεται ότι αυξάνει την ευαισθησία αλλά μειώνει την ειδικότητα της ανοσοϊστοχημικής μεθόδου (του αντισώματος). Η ανίχνευση με αυτόματα συστήματα χρώσης ή μη δεν έδειξε σημαντικές διαφορές.^{117b,121}

Η συμφωνία μεταξύ της ανοσοϊστοχημικής τεχνικής και του φθορίζοντος *in situ* υβριδισμού (FISH) είναι γενικά καλή (ποσοστό 85,9 – 95%), η ευαισθησία και ειδικότερα της μεθόδου κυμαίνεται από 82 – 85% και 92 – 100% σε σύγκριση με 96,5% και 100% αντίστοιχα της μεθόδου FISH.

Από τις περισσότερες μελέτες λοιπόν, φαίνεται ότι η ανοσοϊστοχημική μέθοδος είναι οικονομική, μικρής χρονικής διάρκειας (3 ώρες), απλή και εύκολη στην εφαρμογή της, χωρίς ειδικό εξοπλισμό. Στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων της όμως είναι υποκειμενική, καθότι είναι ποιοτική μέθοδος ανίχνευσης μιας ασταθούς πρωτεΐνης, με επακόλουθο σχετικά αυξημένο ποσοστό ψευδώς θετικών και ίσως ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων.

Συγκριτικά η μέθοδος FISH χαρακτηρίζεται από μεγάλη ακρίβεια, σχετική δυσκολία στην εφαρμογή της (ειδικό εξοπλισμό) και υψηλό κόστος. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων είναι αντικειμενική, καθότι είναι ποσοτική (DNA) και ως εκ τούτου εμφανίζει υψηλότερη προβλεπτική αξία για απάντηση σε θεραπεία με Herceptin.

Οι περισσότεροι ερευνητές προτείνουν στην καθημερινή πράξη την ανοσοϊστοχημική μέθοδο ως αρχική εξέταση για την ανίχνευση της έκφρασης HER2 με τη χρήση ή δυνατόν τυποποιημένων τεχνικών (εμπορικά «Test Kits») όπως π.χ. αυτό του HercepTest της εταιρείας Dako, το σύστημα CB11 της ventana, το σύστημα Tohoku κ.τ.λ. και την εφαρμογή των συνοδών οδηγιών για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Στο σύστημα της HercepTest της Dako κύρια είναι η ένταση της μεμβρανικής χρώσης, ενώ στο σύστημα

Tohoku η χρωματισμένη περιοχή της κυτταρικής μεμβράνης. Συνηθέστερα χρησιμοποιείται η τετραβάθμια κλίμακα η οποία αναλύεται στον παρακάτω πίνακα:

Score	Εκτίμηση HER2 υπερέκφραση	Πρότυπο ανάπτυξης της χρώσης
0	Αρνητικό	Αρνητική χρώση ή μεμβρανική χρώση σε <10% των νεοπλασματικών κυττάρων
1+	Αρνητικό	Αμυδρή, τμηματική μεμβρανική χρώση σε >10% των νεοπλασματικών κυττάρων
2+	Ασθενώς θετικό	Ασθενής-μέτρια ολομεμβρανική χρώση σε >10% των νεοπλασματικών κυττάρων
3+	Εντόνως θετικό	Έντονη ολομεμβρανική χρώση σε >10% των νεοπλασματικών κυττάρων

Επιπρόσθετα προτείνεται η μέθοδος FISH σε επιλεγμένες περιπτώσεις (κυρίως σε περιπτώσεις με διαβάθμιση 2+).^{105,118,126}

Συμπερασματικά η εκτίμηση της έκφρασης του HER2 στα καρκινώματα του μαστού είναι σημαντικής σπουδαιότητας για κλινικές αποφάσεις, καθώς εξασφαλίζει πολύτιμες προγνωστικές και προβλεπτικές πληροφορίες, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιείται παράλληλα με άλλους κλασικούς δείκτες. Απαιτούνται, όμως, περισσότερες μελέτες για την ενίσχυση της προβλεπτικής δυνατότητας της έκφρασης αυτής με σκοπό την καθοδήγηση των θεραπευτικών αποφάσεων.

Η ανοσοϊστοχημεία αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της εκτίμησης της έκφρασης του HER2 υποδοχέα στον καρκίνο του μαστού.^{124,125,126} Ωστόσο, είναι απαραίτητη τυποποίηση των μεθόδων που χρησιμοποιούνται για τη χρώση και η εφαρμογή κοινών κριτηρίων ερμηνείας, για τη δυνατότητα άμεσης σύγκρισης των αποτελεσμάτων μεταξύ των εργαστηρίων. Άλλες μέθοδοι, όπως του in situ υβριδισμού FISH (CISH, SISH) και ίσως της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) μπορούν να χρησιμοποιούνται από κοινού με την ανοσοϊστοχημεία (IHC) ενδεχομένως ως ενισχυτικές εξετάσεις σε ασθενείς, όπου τα αποτελέσματα της ανοσοϊστοχημείας θεωρούνται αμφίβολα. Με περαιτέρω μελέτες, αυτές οι μέθοδοι ίσως αποδειχτούν στο μέλλον οι πλέον κατάλληλες (όπως ήδη υποστηρίζεται από αρκετούς ερευνητές η υπεροχή της μεθόδου FISH).

Τέλος, ο προσδιορισμός του HER2^{127,128,129} είναι απαραίτητος για την επιλογή ασθενών, οι οποίες πιθανόν να είναι υποψήφιες για ειδική αντι-HER2 θεραπεία (trastuzumab).

HERCEPTIN

1. Το Herceptin είναι κόνις για την παρασκευή πυκνού διαλύματος προς έγχυση.¹³⁰

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 φιαλίδιο περιέχει 150 mg τραστουζουμάμπη, ενός εξανθρωποποιημένου μονοκλωνικού αντισώματος IgG1, το οποίο παρασκευάζεται από μία κυτταρική γραμμή θηλαστικού (Chinese hamster ovary, CHO) με συνεχή διήθηση. Το ανασυσταθέν διάλυμα Herceptin περιέχει 21mg/ml τραστουζουμάμπη.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Το Herceptin είναι μια λευκή προς ελαφρά κίτρινη λυόφιλη σκόνη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις¹³¹

Μεταστατικός καρκίνος του μαστού (ΜΚΜ)

Το Herceptin ενδείκνυται για τη θεραπεία των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού των οποίων οι όγκοι υπερεκφράζουν το HER2.^{132,133,134}

α) ως μονοθεραπεία για τους ασθενείς που έχουν λάβει τουλάχιστον δύο χημειοθεραπευτικούς παράγοντες για τη μεταστατική τους νόσο. Η προηγούμενη χημειοθεραπεία θα πρέπει να είχε συμπεριλάβει τουλάχιστον μία ανθρακυκλίνη και μια ταξάνη, εκτός αν οι ασθενείς είναι ακατάλληλοι για αυτές τις αγωγές. Οι θετικοί για ορμονικούς υποδοχείς ασθενείς θα πρέπει επίσης να έχουν αποτύχει στην ορμονική θεραπεία, εκτός αν οι ασθενείς είναι ακατάλληλοι για αυτές τις αγωγές.

β) σε συνδυασμό με πακλιταξέλη για τη θεραπεία των ασθενών που δεν έχουν λάβει χημειοθεραπεία για τη μεταστατική τους νόσο και για τους οποίους δεν είναι κατάλληλη μια ανθρακυκλίνη.

γ) σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη για τη θεραπεία των ασθενών που δεν έχουν λάβει χημειοθεραπεία για τη μεταστατική τους νόσο.

δ) σε συνδυασμό με έναν αναστολέα αρωματάσης για τη θεραπεία των μετεμμηνοπαυσιακών ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού θετικό στους ορμονικούς υποδοχείς, που δεν έχουν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία με τραστουζουμάμπη.

Πρώιμος Καρκίνος Μαστού (ΠΚΜ)

Το Herceptin ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με πρώιμο καρκίνο του μαστού με HER2 θετικό μετά από χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία (εισαγωγική ή επικουρική) και ακτινοθεραπεία (εφόσον έχει εφαρμογή).

Το Herceptin θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς οι όγκοι των οποίων είτε υπερεκφράζουν το HER2 ή έχουν ενίσχυση γονιδίου HER2, όπως προσδιορίζεται από επακριβή και αξιολογημένη ως έγκυρη μέτρηση.^{131,136}

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ο έλεγχος του HER2 είναι απαραίτητος πριν την έναρξη της θεραπείας με Herceptin^{137,138,139}. Η θεραπεία με Herceptin θα πρέπει να ξεκινά μόνο από γιατρό έμπειρο στη χορήγηση κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας.

Εβδομαδιαίο πρόγραμμα για MKM:

Οι ακόλουθες δόσεις εφόδου και οι επακόλουθες δόσεις συνιστώνται για χρήση κατά τη μονοθεραπεία, καθώς και σε συνδυασμό με πακλιταξέλη, ντοσεταξέλη ή έναν αναστολέα αρωματάσης.

Δόση εφόδου

Η συνιστώμενη αρχική δόση εφόδου του Herceptin είναι 4 mg/kg σωματικού βάρους.

Επακόλουθες δόσεις

Η συνιστώμενη εβδομαδιαία δόση του Herceptin είναι 2 mg/kg σωματικού βάρους, ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά τη δόση εφόδου.

Τρόπος χορήγησης

Το Herceptin χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 90 λεπτών. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για έξι τουλάχιστον ώρες μετά την έναρξη της πρώτης έγχυσης και για δύο ώρες μετά την έναρξη των επακόλουθων εγχύσεων για συμπτώματα όπως πυρετός και ρίγη ή άλλα συμπτώματα σχετιζόμενα με την έγχυση. Η διακοπή της έγχυσης μπορεί να βοηθήσει στον έλεγχο αυτών των συμπτωμάτων. Η έγχυση μπορεί να επαναληφθεί όταν τα συμπτώματα υποχωρήσουν.

Εάν η αρχική δόση εφόδου ήταν καλά ανεκτή, οι επακόλουθες δόσεις μπορούν να χορηγηθούν ως έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Θα πρέπει να είναι διαθέσιμος εξοπλισμός αντιμετώπισης καταστάσεων επείγουσας ανάγκης.

Χορήγηση σε συνδυασμό με πακλιταξέλη ή ντοσεταξέλη

Στις πιλοτικές μελέτες, η πακλιταξέλη ή η ντοσεταξέλη χορηγήθηκαν την επόμενη μέρα μετά την πρώτη δόση Herceptin και αμέσως μετά τις επακόλουθες δόσεις του Herceptin εάν η προηγούμενη δόση του Herceptin ήταν καλά ανεκτή.

Χορήγηση σε συνδυασμό με έναν αναστολέα αρωματάσης

Στην πιλοτική μελέτη το Herceptin και η αναστροζόλη χορηγήθηκαν από την ημέρα 1. Δεν υπήρχαν περιορισμοί στην σχετική επιλογή του χρόνου χορήγησης.

Διάρκεια της θεραπείας

Το Herceptin θα πρέπει να χορηγείται μέχρι την εξέλιξη της νόσου.

Πρόγραμμα 3 εβδομάδων για ΠΚΜ:

Στη δοκιμή HERA, το Herceptin χορηγήθηκε μετά από την ολοκλήρωση της καθιερωμένης χημειοθεραπείας (πιο συχνά, σχήματα που περιέχουν ανθρακυκλίνη συν μία ταξάνη).

Αρχική δόση εφόδου 8 mg/kg σωματικού βάρους, ακολουθούμενη από 6 mg/kg σωματικού βάρους 3 εβδομάδες αργότερα και στη συνέχεια δόση 6 mg/kg επαναλαμβανόμενη σε διαστήματα 3 εβδομάδων και χορηγούμενη ως εγχύσεις σε διάστημα περίπου 90 λεπτών.

Οι ασθενείς με πρώιμο καρκίνο μαστού πρέπει να λαμβάνουν αγωγή επί 1 χρόνο ή έως την υποτροπή της νόσου.

Εάν η ασθενής παραλείψει μία δόση Herceptin για μία εβδομάδα ή λιγότερο, τότε η συνήθης δόση Herceptin (6 mg/kg) θα πρέπει να δοθεί το συντομότερο δυνατό (μην περιμένετε έως τον επόμενο προγραμματισμένο κύκλο). Οι επακόλουθες δόσεις συντήρησης του Herceptin των 6 mg/kg θα πρέπει να δίνονται στη συνέχεια κάθε 3 εβδομάδες, σύμφωνα με το προηγούμενο πρόγραμμα.

Εάν η ασθενής παραλείψει μία δόση Herceptin για περισσότερο από μία εβδομάδα, θα πρέπει να δοθεί ξανά μία δόση εφόδου (8 mg/kg σε διάστημα περίπου 90 λεπτών). Οι επακόλουθες δόσεις του Herceptin των 6 mg/kg θα πρέπει να δίνονται στη συνέχεια κάθε 3 εβδομάδες από εκείνο το σημείο.

Εβδομαδιαίο πρόγραμμα για ΠΚΜ:

Στο πλαίσιο της επικουρικής θεραπείας,^{140,141,142} το Herceptin έχει επίσης διερευνηθεί ως εβδομαδιαίο σχήμα (μία αρχική δόση εφόδου των 4 mg/kg ακολουθούμενη από 2mg/kg κάθε εβδομάδα για ένα χρόνο) συγχρηγούμενο με πακλιταξέλη (χορηγούμενη εβδομαδιαίως (80 mg/m²) ή κάθε 3 εβδομάδες (175 mg/m²) για σύνολο 12 εβδομάδων) μετά από 4 κύκλους AC (δοξορουβικίνη 60 mg/m² ως ταχεία IV χορήγηση (push) συγχρηγούμενη με κυκλοφωσφαμίδη 600 mg/m² για διάστημα 20-30 λεπτών).

ΜΚΜ και ΠΚΜ :

Να μη χορηγείται με ταχεία ενδοφλέβια ένεση (push ή bolus).^{143,144}

Μείωση της δόσης

Κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών δεν πραγματοποιήθηκαν μειώσεις στη δόση του Herceptin. Κατά τη διάρκεια των περιόδων της μυελοκαταστολής η οποία οφείλεται στη χημειοθεραπεία και που είναι αναστρέψιμη, οι ασθενείς μπορούν να συνεχίσουν τη θεραπεία με Herceptin, θα πρέπει όμως κατά το διάστημα αυτό να παρακολουθούνται προσεκτικά για επιπλοκές της ουδετεροπενίας.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Τα κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι η κατανομή του Herceptin δεν αλλάζει με βάση την ηλικία ή την κρεατίνη του ορού. Στις κλινικές δοκιμές, οι ηλικιωμένες ασθενείς δεν έλαβαν μειωμένες δόσεις του Herceptin. Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές φαρμακοκινητικές μελέτες σε ηλικιωμένες ασθενείς και σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, σε μια ανάλυση φαρμακοκινητικής επί του πλυθισμού, η ηλικία και η νεφρική δυσλειτουργία δεν έδειξαν να επηρεάζουν την κατανομή της τραστουζουμάμπης.

Παιδιατρική χρήση

Το Herceptin δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά κάτω των 18 ετών λόγω ανεπαρκών στοιχείων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

4.3 Πολλαπλός μηχανισμός δράσης του Herceptin

Το Herceptin (τραστουζουμάμπη)¹⁴⁵ είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1κ, ειδικά σχεδιασμένο για το εξωκυττάριο τμήμα του HER2 υποδοχέα. Ακόμη και σήμερα, 10 χρόνια μετά από την επίσημη εισαγωγή του στη θεραπευτική του καρκίνου μαστού, υπάρχει πολλή συζήτηση στη βιβλιογραφία σχετικά με τον τρόπο δράσης του που φαίνεται ότι είναι πολλαπλός, και περιλαμβάνει κυτταροστατικούς και κυτταροτοξικούς μηχανισμούς.

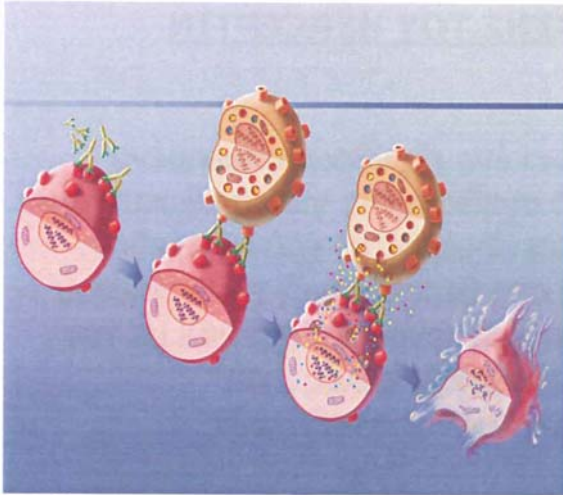
ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΗ ΑΠΟ ΤΟ ΑΝΤΙΣΩΜΑ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ (ANTIBODY DEPENDENT CELLULAR CYTOTOXICITY – ADCC)

Είναι ένας πολύ σημαντικός κυτταροτοξικός μηχανισμός δράσης της τραστουζουμάμπης στα καρκινικά κύτταρα, για τον οποίο είναι απαραίτητα τα κύτταρα Φυσικοί Φονείς (Natural Killer cells, NK cells). Τα NK κύτταρα ανήκουν στα Τ-λεμφοκύτταρα (κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος) και στη μεμβράνη τους

εκφράζουν υποδοχέα για το Fc (σταθερό) κλάσμα των ανοσοσφαιρινών, άρα μπορεί εκεί να προσδεθεί το Fc κλάσμα (τμήμα) του μορίου της τραστουζουμάμπης που με το Fab κλάσμα του (ειδικό για τον υποδοχέα) έχει συνδεθεί με τους HER2 υποδοχείς του καρκινικού κυττάρου^{145,146,147,148} - Εικόνα 1.

Εικόνα 1 : ADCC

Ακολουθεί η ενεργοποίηση του ανοσολογικού μηχανισμού και θάνατος του κυττάρου. Σε πειράματα με ποντίκια, HER2 θετικοί όγκοι που μειώθηκαν κατά 96% με τη χορήγηση τραστουζουμάμπης, μειώνονταν μόνο κατά 29% αν από τα NK κύτταρα είχε αφαιρεθεί η δυνατότητα σύνδεσης με το Fc κλάσμα υποδηλώνοντας ότι ο μηχανισμός ADCC είναι πολύ σημαντικός αν και όχι ο μόνος και ότι η σημασία του μεγιστοποιείται όχι σε γυναίκες με ταλαιπωρημένο ανοσολογικό σύστημα (μεταστατική νόσος) αλλά σε

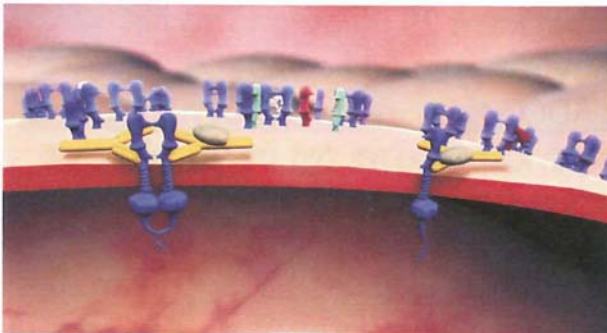


αυτές με πιο δυνατό σύστημα (πρώιμος καρκίνος μαστού).

ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΑΠΟΚΟΠΗΣ ΤΟΥ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ HER2 ΥΠΟΔΟΧΕΑ

Όταν υπερεκφράζεται ο HER2 υποδοχέας, το εξωκυττάριο κομμάτι του (extracellular domain ECD) υφίσταται αποκοπή από ειδικά ένζυμα – πρωτεάσες (μεταλλοπρωτεϊνάσες) και απελευθερώνεται στον ορό όπου μπορεί να ανιχνευθεί και να μετρηθεί με ELISA. Το ενδοκυττάριο κομμάτι που απομένει (αμινοτελικό μήκους 95 kd, p95) έχει αυξημένη δραστηριότητα κινάσης.^{149,150,151}

Το Herceptin με τη σύνδεση με το εξωκυττάριο τμήμα του υποδοχέα αναστέλλει αυτή την αποκοπή, δηλαδή κατά κάποιον τρόπο διαφυλάσσει το στόχο του – Εικόνα 2. Δε φαίνεται να προκαλεί (όπως τουλάχιστον πιστευόταν παλαιότερα) υποστροφή των υποδοχέων HER2, αφού έχει δειχθεί από μελέτες πως τα επίπεδα της υπερέκφρασης HER2 δεν αλλάζουν μετά τη χορήγηση Herceptin.



Εικόνα 2: Αναστολή της αποκοπής ECD με το Herceptin.

ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΩΝ ΟΔΩΝ ΜΕΤΑΓΩΓΗΣ ΣΗΜΑΤΟΣ

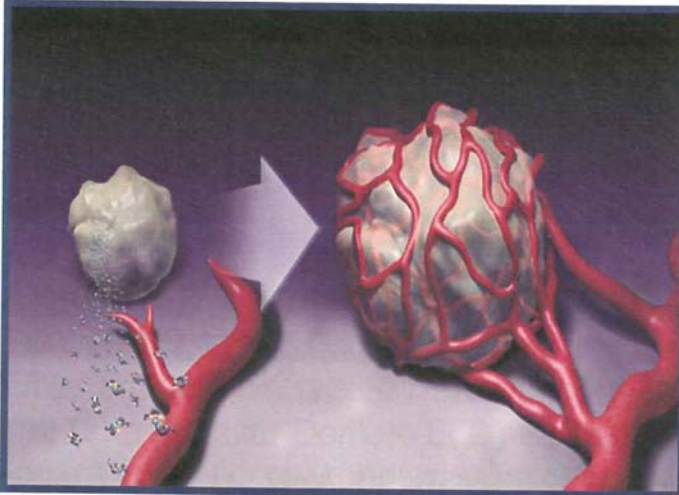
Είναι γνωστό πως με το διμερισμό των HER2 υποδοχέων ενεργοποιούνται οι ενδοκυττάρια οδοί που μεταβιβάζουν την εντολή του αυξητικού παράγοντα στον πυρήνα ρυθμίζοντας τη μεταγραφή των γονιδίων. Μία από αυτές τις οδούς, πολύ σημαντική είναι η οδός της AKT που όταν ενεργοποιηθεί, με τη σειρά της φωσφορυλιώνει πρωτεΐνες στόχους που διασφαλίζουν την επιβίωση του κυττάρου. Ανταγωνιστική στην ενεργοποίηση της AKT είναι η ενεργοποίηση της PTEN (phosphatase and tensine homologue)^{152,153,154}. Με τη χορήγηση Herceptin, η δραστηριότητα της PTEN ενισχύεται, η ενδοκυττάρια μεταγωγή σήματος αναστέλλεται και το κύτταρο οδηγείται στην απόπτωση.-Εικόνα 3.



Εικόνα 3: Αναστολή της μεταγωγής σήματος με το Herceptin.

ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗΣ

Η υπερέκφραση του HER2 σε κύτταρα καρκίνου μαστού συνδέεται με αυξημένη αγγειογένεση. Σε περιπάματα με ποντίκια, το Herceptin προκάλεσε ομαλοποίηση του αγγειακού δικτύου, υποστρόφη της αγγείωσης και αναστολή της μετανάστευσης ενδοθηλιακών κυττάρων. Εμπλέκονται ενδεχομένως και άλλοι αγγειογενετικοί (εκτός του VEGF) και αντιαγγειογενετικοί παράγοντες στο φαινόμενο αυτό.-Εικόνα 4



Εικόνα 4: Υποστρόφη της αγγειογένεσης.

ΑΛΛΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

- **Arrest στη φάση G1**

Κύτταρα υπό θεραπεία με Herceptin σταματούν στη φάση G1 του κυτταρικού κύκλου γιατί αυξάνεται ο αναστολέας p27 του συστήματος κυκλίνης/κινάσης εξαρτώμενης από την κυκλίνη CD1/cdk2 με αποτέλεσμα την απόπτωση.

- **Αναστολή της επιδιόρθωσης του DNA** που προκαλείται από τη χημειοθεραπεία με αποτέλεσμα συνέργεια με αυτή.

4.4 Αντενδείξεις

Ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην τραστουζουμάμπη, σε πρωτεΐνες μύος ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Ασθενείς με σοβαρή δύσπνοια κατά την ηρεμία που οφείλεται σε επιπλοκές της προχωρημένης κακοήθειας ή που χρειάζονται συμπληρωματική αγωγή με οξυγόνο.

4.5 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι δοκιμασίες για τον έλεγχο του HER2 θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε εξειδικευμένο εργαστήριο, το οποίο μπορεί να διασφαλίσει επαρκή εγκυρότητα των διαδικασιών της δοκιμασίας.

Κατά την παρούσα περίοδο δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές δοκιμές σχετικά με την επαναχορήγηση της θεραπείας σε ασθενείς με προηγούμενη έκθεση στο Herceptin στο πλαίσιο της επικουρικής θεραπείας.

Η χρήση του Herceptin συσχετίζεται με καρδιοτοξικότητα. Όλοι οι υποψήφιοι για αγωγή θα πρέπει να υποβάλλονται σε προσεκτική καρδιακή παρακολούθηση. Ο κίνδυνος καρδιοτοξικότητας είναι μεγαλύτερος όταν το Herceptin χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ανθρακυκλίνες. Συνεπώς, δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα συνδυασμός Herceptin και ανθρακυκλινών, εκτός από περιπτώσεις καλώς ελεγχόμενου περιβάλλοντος κλινικών δοκιμών με καρδιολογική παρακολούθηση. Οι ασθενείς που έχουν προηγουμένως λάβει ανθρακυκλίνες διατρέχουν επίσης κίνδυνο καρδιοτοξικότητας με την αγωγή με Herceptin, αν και ο κίνδυνος αυτός είναι μικρότερος απ' ό,τι με την ταυτόχρονη χρήση Herceptin και ανθρακυκλινών.

Ο χρόνος ημιζωής του Herceptin ανέρχεται σε, περίπου, 28,5 ημέρες (διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 25,5 – 32,8 ημέρες), γι' αυτό και το Herceptin μπορεί να παραμείνει στην κυκλοφορία έως και 24 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με αυτό.^{157,141,142} Οι ασθενείς που λαμβάνουν ανθρακυκλίνες μετά τη διακοπή του Herceptin μπορεί, πιθανώς, να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο καρδιοτοξικότητας. Οι ιατροί θα πρέπει να αποφεύγουν, εάν είναι δυνατόν, τη βασιζόμενη σε ανθρακυκλίνες θεραπεία για διάστημα έως και 24 εβδομάδων μετά τη διακοπή του Herceptin. Αν χρησιμοποιούνται ανθρακυκλίνες, η καρδιακή λειτουργία του ασθενούς θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με Herceptin έχουν παρατηρηθεί σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που περιλαμβάνουν αντιδράσεις από την έγχυση, υπερευαισθησία, αλλεργικού τύπου αντιδράσεις και πνευμονικά συμβάματα. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν δύσπνοια κατά την ηρεμία που οφείλεται σε επιπλοκές της προχωρημένης κακοήθειας και συνυπάρχοντες παράγοντες νοσηρότητας, πιθανόν να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο μοιραίας αντίδρασης από την έγχυση. Οι σοβαρές αυτές αντιδράσεις σχετίστηκαν συνήθως με την πρώτη έγχυση Herceptin και εμφανίζονταν γενικώς κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή αμέσως μετά από αυτή. Σε μερικές ασθενείς τα συμπτώματα επιδεινώθηκαν προοδευτικά και οδήγησαν σε περαιτέρω πνευμονικές επιπλοκές. Έχει επίσης αναφερθεί αρχική βελτίωση, ακολουθούμενη από κλινική επιδείνωση και όψιμες αντιδράσεις με ταχεία κλινική επιδείνωση. Έχουν εμφανιστεί θανατηφόρα περιστατικά εντός ωρών και έως μια εβδομάδα μετά τη έγχυση. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, τα συμπτώματα από την έναρξη της έγχυσης ή τα πνευμονικά συμπτώματα παρατηρήθηκαν στις ασθενείς μετά την παρέλευση περισσότερων των έξι ωρών από την έναρξη της έγχυσης Herceptin. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για την πιθανότητα μιας τέτοιας όψιμης έναρξης και θα πρέπει να καθοδηγούνται όπως επικοινωνούν με το γιατρό τους, σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιων συμπτωμάτων.^{158,159,160}

Αντιδράσεις από την έγχυση, αλλεργικού τύπου αντιδράσεις και υπερευαισθησία

Σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις από την έγχυση Herceptin, οι οποίες έχουν ασυνήθως αναφερθεί, περιλαμβάνουν δύσπνοια, υπόταση, συριγμό, υπέρταση, βρογχοσπασμό, υπερκοιλιακή ταχυαρρυθμία, μειωμένο κορεσμό οξυγόνου, αναφυλαξία, αναπνευστική δυσχέρεια, κνίδωση και αγγειοοίδημα. Η πλειονότητα αυτών των συμβαμάτων παρατηρείται κατά τη διάρκεια ή εντός 2,5 ωρών από την έναρξη της πρώτης έγχυσης. Σε περίπτωση εμφάνισης αντίδρασης από την έγχυση, η έγχυση Herceptin θα πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να παρακολουθείται μέχρις ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα που τυχόν παρατηρήθηκαν. Τα συμπτώματα υποχώρησαν στην πλειοψηφία των ασθενών και έλαβαν ακολούθως περαιτέρω εγχύσεις Herceptin. Οι σοβαρές αντιδράσεις έχουν αντιμετωπιστεί επιτυχώς με υποστηρικτική θεραπεία, όπως οξυγόνο, βήτα-ανταγωνιστές και κορτικοστεροειδή. Σε σπάνιες περιπτώσεις οι αντιδράσεις αυτές σχετίστηκαν με κλινική πορεία που κορυφώθηκε με μοιραία έκβαση. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν δύσπνοια κατά την ηρεμία που οφείλεται σε επιπλοκές της προχωρημένης κακοήθειας και σε συνυπάρχοντες παράγοντες νοσηρότητας μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο μοιραίας αντίδρασης προς την έγχυση. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς αυτές δε θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με Herceptin.

Πνευμονικά συμβάματα

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος έχουν, σπανίως, αναφερθεί σοβαρά πνευμονικά συμβάματα με τη χρήση Herceptin.¹⁶¹ Τα σπάνια αυτά συμβάματα ήταν σε ορισμένες περιπτώσεις μοιραία. Επιπροσθέτως, έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις πνευμονικών

διηθήσεων, συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, πνευμονίας, πνευμονίτιδας, υπεζωκοτικών συλλογών, αναπνευστικής δυσχέρειας, οξέος πνευμονικού οιδήματος και αναπνευστικής ανεπάρκειας.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στην πνευμονίτιδα, ιδιαίτερα σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με ταζάνες.

Καρδιοτοξικότητα

Έχει παρατηρηθεί καρδιακή ανεπάρκεια (New York Heart Association [NYHA] τάξης II-IV) σε ασθενείς που ελάμβαναν μονοθεραπεία με Herceptin ή σε συνδυασμό με πακλιταξέλη ή ντοσεταξέλη, ιδιαίτερα μετά από χημειοθεραπεία που περιλαμβάνει ανθρακυκλίνες (δοξορουβικίνη ή επιρουβικίνη). Αυτή μπορεί να είναι μέτρια έως σοβαρή και έχει σχετισθεί με θάνατο.

Αναφορικά με την παθοφυσιολογία της καρδιοτοξικότητας από την τραστουζουμάμπη, πιθανολογείται ότι τα erb-2 μονοκλωνικά αντισώματα προκαλούν το καρδιοτοξικό τους αποτέλεσμα στην επιφάνεια των καρδιακών μυϊκών κυττάρων και εκτός του πυρήνα. Επίσης, είναι πιθανόν οι ανθρακυκλίνες να επηρεάζουν τον υποδοχέα της erb-2-erb-4 νευρογλίνης με συνεργικό αποτέλεσμα. Οι αναφερόμενες κλινικές εκδηλώσεις τοξικότητας από τη χορήγηση τραστουζουμάμπης είναι παρόμοιες με αυτές που αναπτύσσουν οι ασθενείς που λαμβάνουν ανθρακυκλίνες, όπως μυοκαρδιοπάθεια, ταχυκαρδία, έκτακτες συστολές, δύσπνοια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Με τη διακοπή της τραστουζουμάμπης παρέρχονται και οι παρενέργειες. Η παθογένεια και η υπεύθυνες ιστολογικές διαταραχές της καρδιοτοξικότητας με τραστουζουμάμπη είναι υπό διερεύνηση.

Όλοι οι υποψήφιοι για αγωγή με Herceptin, ειδικότερα όμως εκείνοι με προηγούμενη έκθεση σε ανθρακυκλίνη και κυκλοφωσφαμίδη (AC), θα πρέπει να υποβάλλονται πριν τη θεραπεία σε αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας που περιλαμβάνει λήψη ιστορικού και κλινική εξέταση, ΗΚΓ, ηχοκαρδιογράφημα ή ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία (MUGA scan) ή μαγνητική τομογραφία. Η προσεκτική αξιολόγηση του κινδύνου έναντι του οφέλους θα πρέπει να προηγείται της απόφασης για θεραπεία με Herceptin .

Στον ΠΚΜ, οι ασθενείς που παρουσίαζαν :

- Ιστορικό τεκμηριωμένης Συμφορητικής Καρδιακής Ανεπάρκειας
- Μη ελεγχόμενες αρρυθμίες υψηλού κινδύνου
- Στηθάγχη που απαιτεί φαρμακευτική αγωγή
- Κλινικώς σημαντική βαλβιδοπάθεια
- Ένδειξη για διατοιχωματική απόφραξη στο ΗΚΓ
- Όχι ικανοποιητικά ελεγχόμενη υπέρταση

αποκλείστηκαν από τη δοκιμή HERA. Δεν υπάρχουν στοιχεία για την αναλογία οφέλους/κινδύνου και ως εκ τούτου δεν μπορεί να συστηθεί θεραπεία σε αυτές τις ασθενείς.

Για ασθενείς με πρώιμο καρκίνο μαστού, η καρδιολογική εξέταση, όπως διενεργείται κατά την έναρξη, πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε 3 μήνες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και σε 6, 12 και 24 μήνες μετά από τη λήξη της θεραπείας. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν ασυμπτωματική καρδιακή δυσλειτουργία μπορεί να ωφεληθούν από τη συχνότερη παρακολούθηση (π.χ. κάθε 6-8 εβδομάδες). Αν οι ασθενείς παρουσιάζουν συνεχιζόμενη μείωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, παραμένουν όμως ασυμπτωματικές, ο ιατρός θα πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας εφόσον δεν έχει παρατηρηθεί κλινικό όφελος από τη θεραπεία με Herceptin. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την αντιμετώπιση ασθενών με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, ιστορικό υπέρτασης ή τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσο και σε πρώιμο

καρκίνο μαστού, των ασθενών με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) 55% ή λιγότερο.

Εάν το LVEF μειωθεί κατά 10 μονάδες εξώθησης από την έναρξη και έως κάτω του 50%, η χρήση του Herceptin θα πρέπει να αναστέλλεται και θα πρέπει να διενεργείται μία επαναληπτική αξιολόγηση του LVEF εντός 3 εβδομάδων περίπου. Εάν το LVEF δεν έχει βελτιωθεί ή έχει μειωθεί περαιτέρω, θα πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη η διακοπή του Herceptin, εκτός και εάν τα οφέλη για κάθε ασθενή ατομικά θεωρείται ότι υπερτερούν έναντι των κινδύνων. Όλες αυτές οι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται για εξέταση σε καρδιολόγο και στη συνέχεια να παρακολουθείται η κατάστασή τους.

Δεν έχουν γίνει προοπτικές μελέτες ως προς την ασφάλεια της συνέχισης ή της επανέναρξης της θεραπείας με Herceptin σε ασθενείς που εμφάνισαν καρδιοτοξικότητα. Πάντως, οι περισσότεροι ασθενείς που ανέπτυξαν καρδιακή ανεπάρκεια στις πιλοτικές μελέτες, βελτιώθηκαν με τη συνήθη ιατρική αγωγή η οποία περιλάμβανε διουρητικά, καρδιακές γλυκοσίδες, βήτα-αποκλειστές και/ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης. Η πλειονότητα των ασθενών με καρδιακά συμπτώματα που παρουσίασαν στοιχειά κλινικής ωφέλειας από τη θεραπεία με Herceptin, συνέχισαν την εβδομαδιαία θεραπεία με Herceptin χωρίς περαιτέρω εμφάνιση καρδιακών επεισοδίων.

Μελέτη της αμερικανικής εταιρείας κλινικής ογκολογίας (ASCO) ανέφερε χαμηλή επίπτωση καρδιοτοξικότητας με τη συγχρόνηση τραστουζουμάμπης και λιποσωμικής δοξουβικίνης. Σε 22 ασθενείς έγινε σύγκριση της καρδιακής λειτουργίας στην αρχή και μετά 4 χημειοθεραπευτικούς κύκλους, με το κλάσμα εξώθησης να παρουσιάζει πτώση κατά 3,6%. Σε 8 ασθενείς αναπτύχθηκε grade I, και σε μία ασθενή grade II τοξικότητα.

Ερευνητές από το Jackson Memorial Hospital χορήγησαν προεγχειρητική θεραπεία σε 42 γυναίκες με τοπικά προχωρημένο και φλεγμονώδη καρκίνο του μαστού, με τραστουζουμάμπη 2mg/kg για 12 εβδομαδιαίους κύκλους σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη 70 mg/m² και σισπλατίνη 70 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες. Μετά τη συμπλήρωση του σχήματος οι ασθενείς χειρουργήθηκαν και ακολούθως έλαβαν 4 κύκλους αδριαμυκίνης και κυκλοφωσφαμίδης (AC) και ακολούθως ακτινοθεραπεία. Το κλάσμα εξώθησης μετρήθηκε με Multiple Gated Acquisition (MUGA) scan πριν από την προεγχειρητική χημειοθεραπεία, μετά από το χειρουργείο και μετά από την ακτινοθεραπεία. Οι 37 ασθενείς οι οποίες συμπλήρωσαν την προεγχειρητική χημειοθεραπεία παρουσίασαν την ακόλουθη καρδιοτοξικότητα: Grade 0 : 20 (54%), Grade I: 7 (19%), Grade II: 3 (24%), Grade III: 1 (3%), Grade IV: 0 (0%). Η καρδιοτοξικότητα με το σχήμα προεγχειρητικής θεραπείας με το συνδυασμό τραστουζουμάμπης-ντοσεταξέλης-σισπλατίνης είναι συνήθης αλλά όχι κλινικά σημαντική και εμφανίζεται συνήθως σε λεπτόσωμες γυναίκες.

Στις μελέτες για τη χορήγηση της τραστουζουμάμπης στη συμπληρωματική θεραπεία του καρκίνου του μαστού οι ασθενείς ήταν υπό παρακολούθηση για την εμφάνιση καρδιοτοξικότητας.

Πίνακας: Περίληψη καρδιακής τοξικότητας στις τυχαιοποιημένες μελέτες συμπληρωματικής θεραπείας με τραστουζουμάμπη

ΜΕΛΕΤΗ	ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ	ΘΕΡΑΠΕΙΑ	Ασυμπτωτική πτώση της LVEF≥10%	Καρδιακή Ανεπάρκεια Κλάσης II/III	Καρδιακός θάνατος
NSABPB-31 (διάμεση παρακολούθηση 3 χρόνια)	MUGA-scanning 3 εβδομάδες μετά από την τελευταία AC δόση 6 και 9 μήνες μετά την τυχ/ση και 3 μήνες μετά την τελευταία δόση H	AC→P AC→PH	17% 34%	0.8% 4.1%	0.1% 0%

ΜΕΛΕΤΗ	ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ	ΘΕΡΑΠΕΙΑ	Ασυμπτωτική πτώση της LVEF \geq 10%	Καρδιακή Ανεπάρκεια Κλάσης II/III	Καρδιακός θάνατος
NTCCGN 9831 (διάμεση παρακολούθησι 2 χρόνια)	MUGA-scanning ή υπέρηχο 3 εβδ. μετά από την τελευταία δόση AC 6,9 και 18 μήνες μετά την τυχ/ση 3 μήνες μετά την τελευταία δόση H	AC→P AC→PH→H AC→P→H	6.7% 14.2% 17.3%	0.3% 2.5% 3.5%	
HERA (διάμεση παρακολούθησι 1 χρόνο)	MUGA-scanning ή υπέρηχο 3-4 εβδ. πριν από την τυχ/ση και 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36 και 60 μήνες μετά την τυχ/ση		2.2% 7.1%	0.06% 1.73%	0.06% 0.0%
BCIRG 006 (διάμεση παρακολούθησι 23 μήνες)	Μετά την τελευταία δόση AC, μετά την τελευταία δόση ντοσεταξέλης και στους 3, 12, 36 μήνες μετά την τυχ/ση. Ως βάση στις 6 εβδ. 4,5, 13,5 και 37,5 μήνες μετά από την τυχ/ση	AC→T AC→TH TCH	8% 17.3% 9%	0.29% 1.59% 0.38%	0.0% 0.0% 0.0%
FINher (μέση παρακολούθησι 3 χρόνια)	MUGA-scanning ή άλλο υπέρηχο πριν ΧΜΘ, μετά CEF και 12 με 36 μήνες μετά ΧΜΘ	T→CEF V→CEF TH→CEF VH→CEF	6.0% 3.5%	2.59% 0.27%	0% 0%

Συντμήσεις: AC: δοξορουβοκίνη, κυκλοφωσφαμίδη, CEF: κυκλοφωσφαμίδη, επιρουμπικίνη, 5-φθοριουρακίλη, H:τραστοζουμάμπη, P: πακλιταξέλη, T: ντοσεταξέλη, TCH: ντοσεταξέλη, καρβοπλατίνη, τραστοζουμάμπη, V: βινορελμπίνη, PH: πακλιταξέλη, τραστοζουμάμπη, ΧΜΘ: χημειοθεραπεία, TH: ντοσεταξέλη, τραστοζουμάμπη, VH: βινορελμπίνη, τραστοζουμάμπη, MUGA: Multiple Gated Acquisition, LVEF: left ventricular eject fraction, τυχ/ση: τυχαιοποίηση

Νευροτοξικότητα

Ερευνητές από τη Βοστώνη των Η.Π.Α. αναφέρουν ότι σε 153 γυναίκες οι οποίες έλαβαν τραστοζουμάμπη μόνη ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, βρέθηκε ποσοστό 34% που παρουσίασε μετάσταση στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) σε διάμεσο διάστημα 16 μηνών από τη διάγνωση και 6 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας με τραστοζουμάμπη. Ποσοστό 5% των ασθενών με μετάσταση στο ΚΝΣ παρουσίασε διήθηση των λεπτομηνίγγων. Η διάμεση επιβίωση μετά της διάγνωση της μετάστασης στο ΚΝΣ ήταν 13 μήνες.

Η εμφάνιση μετάστασης στο ΚΝΣ είναι συνήθης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τραστοζουμάμπη. Αυτό οφείλεται είτε σε προεπιλογή του ΚΝΣ από τα HER-2/neu θετικά καρκινικά κύτταρα, είτε σε φτωχή διαπερατότητα της τραστοζουμάμπης στο ΚΝΣ.

Παρόμοια μελέτη αναφέρει ότι μία ασθενής ανέπτυξε εγκεφαλική μετάσταση όντας υπό χημειοθεραπεία με τραστοζουμάμπη, ενώ ανταποκρίθηκε στις μεταστάσεις που είχε στο ήπαρ, στους πνεύμονες και στα οστά. Αυτό πιθανώς οφείλεται στην αποτυχία της τραστοζουμάμπης να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Θα πρέπει να επικεντρώσει κανείς τις προσπάθειες στην ανακάλυψη θεραπειών με μονοκλωνικά αντισώματα που θα διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

4.6 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος αλληλεπιδράσεων με συγχωρηγούμενα φάρμακα^{140,162}.

4.7 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Μελέτες αναπαραγωγής που διενεργήθηκαν σε πιθήκους cynomolgus με δόσεις έως 25 φορές μεγαλύτερες από την εβδομαδιαία δόση συντήρησης Herceptin των 2mg/kg στους ανθρώπους, δεν απέδειξαν κανένα στοιχείο μειωμένης αναπαραγωγικής ικανότητας ή βλάβης στο έμβρυο.

Παρατηρήθηκε μεταφορά μέσω του πλακούντα της τραστουζουμάμπης κατά τη διάρκεια της αρχικής (Ημέρες 20-50 της κύησης) και τελικής (Ημέρες 120-150 της κύησης) ανάπτυξης του εμβρύου. Δεν είναι γνωστό εάν το Herceptin μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα ή εάν μπορεί να επηρεάσει τη δυνατότητα αναπαραγωγής. Επειδή η ανθρώπινη ανταπόκριση δεν είναι πάντα δυνατόν να προβλεφθεί με βάση τις μελέτες σε πειραματόζωα, το Herceptin θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν τα δυνητικά οφέλη για τη μητέρα υπερτερούν σε σχέση με το δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ολιγοϋδράμιου σε έγκυες γυναίκες που ελάμβαναν Herceptin.

Γαλουχία

Μία μελέτη που διενεργήθηκε σε θηλάζοντες πιθήκους cynomolgus με δόσεις 25 φορές μεγαλύτερες από την εβδομαδιαία δόση συντήρησης Herceptin των 2mg/kg στους ανθρώπους, απέδειξε ότι η τραστουζουμάμπη εκκρίνεται στο γάλα. Η παρουσία της τραστουζουμάμπης στον ορό των νεογνών πιθήκων δε σχετίστηκε με καμία ανεπιθύμητη ενέργεια σε ότι αφορά την ανάπτυξή τους από τη γέννηση έως την ηλικία του 1 μηνός. Δεν είναι γνωστό εάν η τραστουζουμάμπη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Επειδή η ανθρώπινη IgG1 εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και η δυνατότητα βλάβης στο νεογνό είναι άγνωστη, οι γυναίκες δε θα πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Herceptin καθώς και για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση του Herceptin.

4.8 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Στους ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα σχετιζόμενα με την έγχυση θα πρέπει να γίνεται σύσταση να μην οδηγούν και να μη χειρίζονται μηχανές μέχρι να εξαλειφθούν τα συμπτώματα.

4.9 Ανεπιθύμητες ενέργειες

ΜΚΜ

Τα στοιχεία των ανεπιθύμητων ενεργειών αντανακλούν την εμπειρία χρήσης του Herceptin σε κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ταξάνες.

Οι ασθενείς έλαβαν Herceptin ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με πακλιταξέλη στις δύο κλινικές πιλοτικές μελέτες. Οι πιο συνηθισμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι τα συμπτώματα σχετιζόμενα με την έγχυση, όπως πυρετός και φρίκια, που παρουσιάζονται συνήθως μετά την πρώτη έγχυση Herceptin^{163,164}

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αποδόθηκαν στο Herceptin και παρουσιάστηκαν σε ποσοστό $\geq 10\%$ των ασθενών στις δύο κλινικές πιλοτικές μελέτες ήταν οι ακόλουθες:

<u>Γενικά συμπτώματα:</u>	κοιλιακό άλγος, εξασθένιση, θωρακικό άλγος, φρίκια, πυρετός, κεφαλαλγία, άλγος
<u>Πεπτικό:</u>	διάρροια, ναυτία, έμετος
<u>Μυοσκελετικό:</u>	αρθραλγία, μυαλγία
<u>Δέρμα και εξαρτήματα:</u>	εξάνθημα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αποδόθηκαν στο Herceptin και παρουσιάστηκαν σε ποσοστό $>1\%$ και $<10\%$ των ασθενών στις δύο κλινικές πιλοτικές μελέτες ήταν οι ακόλουθες:

<u>Σύνολο οργανισμού:</u>	γριπώδης συνδρομή, οσφυαλγία, λοίμωξη, αυχενάλγος, κακουχία, αντίδραση υπερευαισθησίας, μαστίτιδα, απώλεια βάρους
<u>Καρδιαγγειακό:</u>	αγγειοδιαστολή, υπερκοιλιακή ταχυαρρυθμία, υπόταση, καρδιακή ανεπάρκεια, μυοκαρδιοπάθεια, αίσθημα παλμών
<u>Πεπτικό:</u>	ανορεξία, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, ηπατική ευαισθησία, ξηροστομία, διαταραχή του ορθού (αιμορροΐδες)
<u>Αίμα και λεμφικό:</u>	λευκοπενία, εκχύμωση
<u>Μεταβολικές διαταραχές:</u>	περιφερικό οίδημα, οίδημα
<u>Μυοσκελετικό:</u>	οστικός πόνος, κράμπες των ποδιών, αρθρίτιδα
<u>Νευρικό:</u>	ζάλη, παραισθησία, υπνηλία, υπέρταση, περιφερική νευροπάθεια, τρόμος
<u>Ψυχιατρικές διαταραχές:</u>	άγχος, κατάθλιψη, αϋπνία
<u>Αναπνευστικό:</u>	άσθμα, επίταση του βήχα, δύσπνοια, επίσταξη, διαταραχές του πνεύμονα, φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα
<u>Ουρογεννητικό:</u>	ουρολοίμωξη
<u>Δέρμα και εξαρτήματα:</u>	κνησμός, εφίδρωση, διαταραχή όνυχα, ξηροδερμία, αλωπεκία, ακμή, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα
<u>Αισθητηριακές διαταραχές:</u>	διαταραχές της γεύσης

Σε μια περαιτέρω τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή (M77001), οι ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο μαστού έλαβαν ντοσεταξέλη, με ή χωρίς Herceptin. Στον ακόλουθο πίνακα παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε $\geq 10\%$ των ασθενών, από τη θεραπεία στη μελέτη:

Πίνακας 1 Συχνές μη-αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ποσοστό $\geq 10\%$ των ασθενών, από τη θεραπεία στη μελέτη

Οργανικό Σύστημα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Hercertin και ντοσεταξέλη N=92 (%)	ντοσεταξέλη N=94 (%)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	εξασθένιση	45	41
	οίδημα περιφερικό	40	35
	κόπωση	24	21
	φλεγμονή βλεννογόνου	23	22
	πυρεξία	29	15
	άλγος	12	9
	λήθαργος	7	11
	θωρακικό άλγος	11	5
	γριπώδης συνδρομή	12	2
	ρίγη	11	1
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	αλωπεκία	67	54
	διαταραχή όνυχα	17	21
	εξάνθημα	24	12
	ερύθημα	23	11
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	ναυτία	43	41
	διάρροια	43	36
	έμετος	29	22
	δυσκοιλιότητα	27	23
	στοματίτιδα	20	14
	κοιλιακό άλγος	12	12
	δυσπεψία	14	5
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	παραίσθησία	32	21
	καφαλαλγία	21	18
	δυσγευσία	14	12
	υπαισθησία	11	5
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	εμπύρετος ουδετεροπενία ¹ / ουδετεροπενική σηψαιμία	23	17
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	μυαλγία	27	26
	αρθραλγία	27	20
	άλγος άκρου	16	16
	οσφυαλγία	10	14
	οστικός πόνος	14	6
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	βήχας	13	16
	δύσπνοια	14	15
	φαρυγγολαρυγγικό άλγος	16	9
	επίσταξη	18	5
	ρινόρροια	12	1
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	ρινοφαρυγγίτιδα	15	6
Οφθαλμικές διαταραχές	δακρύρροια αυξημένη	21	10
	επιπεφυκίτιδα	12	7
Αγγειακές διαταραχές	λεμφοίδημα	11	6

Οργανικό Σύστημα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Herceptin και ντοσεταξέλη N=92 (%)	ντοσεταξέλη N=94 (%)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	ανορεξία	22	13
Παρακλινικές εξετάσεις	σωματικό βάρος αυξημένο	15	6
Ψυχιατρικές διαταραχές	αϋπνία	11	4
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	τοξικότητα όνυχα	11	7

[†]Οι αριθμοί αυτοί περιλαμβάνουν ασθενείς με προτιμώμενους όρους «εμπύρετος ουδετεροπενία», «ουδετεροπενική σηψαιμία» ή «ουδετεροπενία» που συσχετίστηκε με πυρετό (και χρήση αντιβιοτικών).

Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών (40% έναντι 31%) και Ανεπιθύμητων Ενεργειών Βαθμού 4 (34% έναντι 23%) στο σκέλος συνδυασμού συγκριτικά με την μονοθεραπεία με ντοσεταξέλη.

Σε μία περαιτέρω τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (BO16216), οι ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού HER2 θετικό και θετικούς ορμονικούς υποδοχείς έλαβαν αναστροζόλη με ή χωρίς Herceptin. Σε αυτή τη δοκιμή, δεν υπήρχε αλλαγή στο προφίλ ασφάλειας συγκρινόμενο με αυτό προηγούμενων δοκιμών σε μεταστατικό πληθυσμό. Στον ακόλουθο πίνακα παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε $\geq 10\%$ των ασθενών, από τη θεραπεία στη μελέτη:

Πίνακας : Σύνοψη ανεπιθύμητων ενεργειών με συχνότητα τουλάχιστον 10%, από τη θεραπεία στη δοκιμή

Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Arimidex Συν Herceptin N=103 No.(%)	Arimidex Μόνο N=104 No.(%)
Κόπωση	22 (21)	10(10)
Διάρροια	21 (20)	8(8)
Έμετος	22 (21)	5(5)
Αρθραλγία	15 (15)	10(10)
Πυρεξία	18 (17)	7(7)
Οσφυαλγία	15 (15)	7(7)
Δύσπνοια	13 (13)	9(9)
Ναυτία	17 (17)	5(5)
Βήχας	14 (14)	6(6)
Κεφαλαλγία	14 (14)	6(6)
Ρινοφαρυγγίτιδα	17 (17)	2(2)
Οστικός πόνος	11 (11)	6(6)
Δυσκοιλιότητα	12 (12)	5(5)
Ρίγη	15 (15)	-

Τα ποσοστά είναι βασισμένα στο N.
 Πολλαπλά συμβάντα της ίδιας ανεπιθύμητης ενέργειας σε ένα άτομο υπολογίστηκαν μία φορά μόνο.
 Σημείωση: Για τους ασθενείς υπό το σκέλος του Arimidex Μόνο που μετατάχθηκαν σε Herceptin, εμφανίζονται μόνο οι ανεπιθύμητες ενέργειες πριν την πρώτη χορήγηση του Herceptin.

Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενέργειών (23% έναντι 6%) και Ανεπιθύμητων Ενέργειών Βαθμού 3/4 (25% έναντι 15%) στο σκέλος συνδυασμού συγκριτικά με την μονοθεραπεία με αναστροζόλη.

ΠΚΜ

Η δοκιμή HERA είναι μια τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο μαστού με θετικό HER2. Ο Πίνακας απεικονίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν τον χρόνο 1 σε $\geq 1\%$ των ασθενών, από τη θεραπεία στη μελέτη.

Οργανικό Σύστημα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Μόνο Παρακολούθηση N=1708 Αριθμός (%)	Herceptin 1 χρόνος N=1678 Αριθμός (%)
	Σύνολο Ασθενών με τουλάχιστον μία ΑΕ Συνολικός αριθμός ΑΕ	792 (46) 2251	1179 (70) 5248
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	αρθραλγία*	98 (6)	137 (8)
	οσφυαλγία*	59 (3)	91 (5)
	άλγος άκρου	45 (3)	60 (4)
	μυαλγία*	17 (<1)	63 (4)
	οστικός πόνος	26 (2)	49 (3)
	άλγος ώμου	29 (2)	30 (2)
	πόνος θωρακικού τοιχώματος	24 (1)	26 (2)
	μυϊκοί σπασμοί*	3 (<1)	45 (3)
	μυοσκελετικός πόνος	11 (<1)	17 (1)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	ρινοφαρυγγίτιδα*	43 (3)	135 (8)
	γρίπη*	9 (<1)	69 (4)
	λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος*	13 (<1)	39 (2)
	ουρολοίμωξη	6 (<1)	36 (3)
	ρινίτιδα	5 (<1)	26 (2)
	παραρινοκολπίτιδα	11 (<1)	19 (1)
	κυστίτιδα	9 (<1)	20 (1)
	φαρυγγίτιδα	9 (<1)	18 (1)
	βρογχίτιδα	9 (<1)	17 (1)
	έρπηξ ζωστήρας		

Οργανικό Σύστημα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Μόνο Παρακολούθηση N=1708 Αριθμός (%)	Herceptin 1 χρόνος N=1678 Αριθμός (%)
	Σύνολο Ασθενών με τουλάχιστον μία ΑΕ Συνολικός αριθμός ΑΕ	792 (46) 2251	1179 (70) 5248
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	κόπωση* περιφερικό οίδημα πυρεξία* εξασθένηση* ρίγη* θωρακικό άλγος* γριπώδης συνδρομή οίδημα θωρακική δυσφορία	44 (3) 38 (2) 6 (<1) 30 (2) - 22 (1) 3(<1) 7(<1) 2(<1)	128 (8) 79 (5) 100 (6) 75 (4) 85 (5) 45 (3) 40 (2) 18 (1) 20 (1)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	διάρροια* ναυτία* έμετος* κοιλιακό άλγος δυσκοιλιότητα άλγος άνω κοιλιακής χώρας δυσπεψία γαστρίτιδα στοματίτιδα	16 (<1) 19 (1) 10 (<1) 16 (<1) 17 (<1) 15 (<1) 9 (<1) 11 (<1) 1 (<1)	123 (7) 108 (6) 58 (3) 40 (2) 33 (2) 29 (2) 30 (2) 20 (1) 26 (2)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	καφαλαλγία* ζάλη* παραίσθησία ίλιγγος	49 (3) 29 (2) 11 (<1) 7 (<1)	161 (10) 60 (4) 29 (2) 25 (1)
Αγγειακές διαταραχές	έξαψη υπέρταση* λεμφοίδημα	84 (5) 35 (2) 40 (2)	98 (6) 64 (4) 42 (3)
Διαταραχές του δέρματος και	εξάνθημα* κνησμός	10 (<1) 10 (<1)	70 (4) 40 (2)

Οργανικό Σύστημα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Μόνο Παρακολούθηση N=1708 Αριθμός (%)		Herceptin 1 χρόνος N=1678 Αριθμός (%)
	Σύνολο Ασθενών με τουλάχιστον μία ΑΕ Συνολικός αριθμός ΑΕ	792 (46) 2251		1179 (70) 5248
του υποδόριου ιστού	διαταραχή των ονύχων* ονυχορρηξία ερύθημα	-		43 (3) 36 (2) 24 (1)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	βήχας* δύσπνοια φαρυγγολαρυγγικό άλγος δύσπνοια μετά κόπωση ρινόρροια επίσταξη	34 (2) 26 (2) 8 (<1) 15 (<1) 5 (<1) 1 (<1)		81 (5) 56 (3) 32 (2) 21 (1) 24 (1) 24 (1)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	μαστοδυνία	19 (1)		24 (1)
Αγγειακές διαταραχές	λεμφοίδημα	11		6
Ψυχιατρικές διαταραχές	αϋπνία κατάθλιψη άγχος	31 (2) 34 (2) 19 (1)		58 (3) 51 (3) 39 (2)
Καρδιακές διαταραχές	αίσθημα παλμών* συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ταχυκαρδία	12 (<1) 5 (<1) 5 (<1)		48 (3) 30 (2) 20 (1)
Παρακλινικές εξετάσεις	κλάσμα εξώθησης μειωμένο, σωματικό βάρος αυξημένο	11 (<1) 17 (<1)		58 (3) 29 (3)
Διαταραχές των ουροφόρων οδών	δυσουρία	2 (<1)		17 (1)

*Ανεπιθύμητες Ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη επίπτωση (>2% διαφορά) στην ομάδα υπό Herceptin συγκριτικά με την ομάδα παρακολούθησης και ως εκ τούτου μπορούν ενδεχομένως να αποδοθούν στο Herceptin.

Οι ακόλουθες πληροφορίες σχετίζονται με όλες τις ενδείξεις:

Σοβαρές Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις

Τουλάχιστον ένα περιστατικό των ακόλουθων σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων έχει παρουσιαστεί σε έναν τουλάχιστον ασθενή που αντιμετωπίστηκε με μονοθεραπεία Herceptin ή με συνδυασμό αυτού με χημειοθεραπεία σε κλινικές δοκιμές ή έχει αναφερθεί κατά την εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του προϊόντος:

Οργανικό Σύστημα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια
<u>Σύνολο οργανισμού</u>	αντίδραση υπερευαισθησίας, αναφυλαξία και αναφυλακτική καταπληξία, αγγειοοίδημα, αταξία, σήψη, φρίκια και πυρετός, εξασθένηση, πυρετός, ρίγος, κεφαλαλγία, πάρεση, θωρακικό άλγος, κόπωση, συμπτώματα σχετιζόμενα με την έγχυση, περιφερικό οίδημα, οστικό άλγος, κόμα, μηνιγγίτιδα, εγκεφαλικό οίδημα, διαταραχές σκέψης, εξέλιξη της νεοπλασίας
<u>Καρδιαγγειακό</u>	μυοκαρδιοπάθεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, επιδείνωση σοβαρής συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, μειωμένο κλάσμα εξώθησης, υπόταση, περικαρδιακή συλλογή υγρού, βραδυκαρδία, διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου, καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενής καταπληξία, περικαρδίτιδα
<u>Πεπτικό</u>	ηπατοκυτταρική βλάβη, ευαισθησία του ήπατος, διάρροια, ναυτία και έμετος, υποθρομβιναιμία
<u>Αίμα και Λεμφικό</u>	λευχαιμία, εμπύρετος ουδετεροπενία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία, υποθρομβιναιμία
<u>Λοιμώξεις</u>	κυτταρίτιδα, ερυσίπελας
<u>Μεταβολικές Διαταραχές</u>	υπερκαλιαιμία
<u>Μυοσκελετικό</u>	μυαλγία
<u>Νευρικό</u>	παρανεοπλασματική εκφύλιση της παρεγκεφαλίδας
<u>Νεφροί</u>	μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα, σπειραματονεφροπάθεια, νεφρική ανεπάρκεια
<u>Αναπνευστικό</u>	βρογχοσπασμός, αναπνευστική δυσχέρεια, οξύ πνευμονικό οίδημα, αναπνευστική ανεπάρκεια, δύσπνοια, υποξία, οίδημα λάρυγγα, οξεία αναπνευστική δυσχέρεια, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, αναπνοή Cheyne-Stokes, πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονία, πνευμονίτιδα, πνευμονική ίνωση

<u>Δέρμα και εξαρτήματα</u>	εξάνθημα, δερματίτιδα, κνίδωση, σύνδρομο Stevens-Johnson
<u>Αισθητηριακές διαταραχές</u>	οίδημα οπτικής θηλής, παθολογική δακρύρροια, αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, κώφωση

Συμπτώματα σχετιζόμενα με την έγχυση

Κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης του Herceptin, συχνά παρατηρούνται στους ασθενείς φρίκια και/ή πυρετός. Άλλα σημεία και/ή συμπτώματα δυνατόν να περιλαμβάνουν ναυτία, υπέρταση, έμετο, άλγος, ρίγη, καφαλαλγία, βήχα, ζάλη, εξάνθημα, και εξασθένιση. Τα συμπτώματα αυτά είναι συνήθως ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και δεν εμφανίζονται συχνά κατά τις ακόλουθες εγχύσεις Herceptin. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να αντιμετωπιστούν με ένα αναλγητικό/αντιπυρετικό όπως η μεπεριδίνη ή η παρακεταμόλη ή με ένα αντισταμινικό όπως η διφαινυδραμίνη. Ορισμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις από την έγχυση Herceptin, συμπεριλαμβανομένων της δύσπνοιας, της υπότασης, του συριγμού, του βρογχοσπασμού, της υπερκοιλιακής ταχυαρρυθμίας, του μειωμένου κορεσμού οξυγόνου και της αναπνευστικής δυσχέρειας μπορεί να είναι σοβαρές και δυνητικά μοιραίες.¹⁶⁵

Αντιδράσεις αλλεργικού τύπου και υπερευαισθησίας

Σπανίως έχουν αναφερθεί αλλεργικές αντιδράσεις, αναφυλαξία και αναφυλακτική καταπληξία, κνίδωση και αγγειοοίδημα παρατηρούμενα κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης Herceptin.

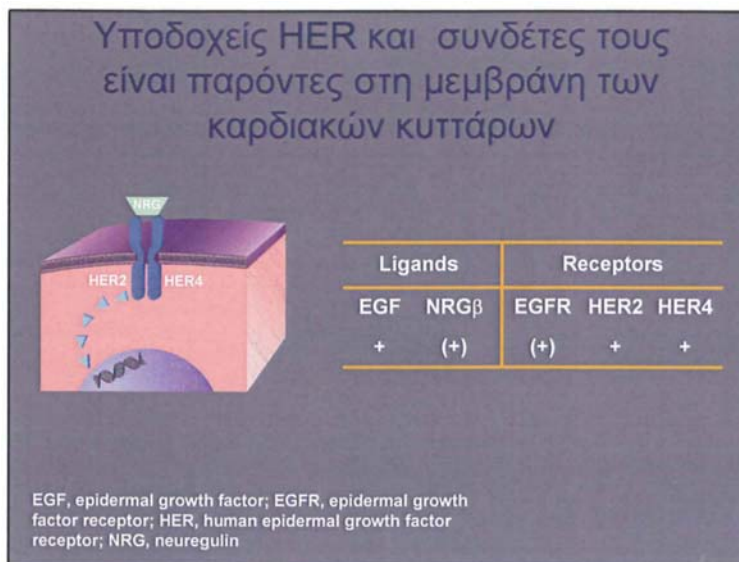
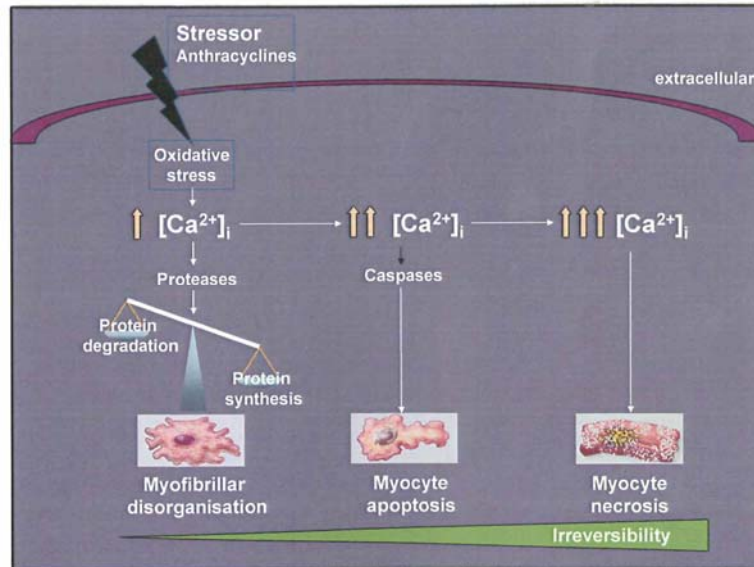
Περισσότεροι από το ένα τρίτο των ασθενών αυτών εμφανίστηκαν αρνητικές κατά την επαναπρόκληση και συνέχισαν να λαμβάνουν το Herceptin. Μερικές από τις αντιδράσεις αυτές μπορεί να είναι σοβαρές και δυνητικά μοιραίες.

Σοβαρά πνευμονικά συμβάματα

Σπανίως έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις πνευμονικών διηθήσεων, πνευμονίας, πνευμονικής ίνωσης, υπεζωκοτικής συλλογής, αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) και αναπνευστικής ανεπάρκειας. Σπανίως τα συμβάματα αυτά έχουν αναφερθεί με μοιραία έκβαση.

Καρδιοτοξικότητα

Σε ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή με Herceptin παρατηρήθηκε μείωση του κλάσματος εξώθησης, καθώς και σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας όπως δύσπνοια, ορθόπνοια, επίταση του βήχα, πνευμονικό οίδημα και καλπαστικός ρυθμός (ακουστός S₃).



Η συχνότητα εμφάνισης καρδιακών^{166,167,168} ανεπιθύμητων συμβαμάτων από αναδρομική ανάλυση δεδομένων της μελέτης συνδυασμένης θεραπείας (Herceptin και πακλιταξέλη έναντι της πακλιταξέλης μόνης) και της μελέτης μονοθεραπείας Herceptin παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Συχνότητα εμφάνισης καρδιακών ανεπιθύμητων συμβαμάτων, n, % [όρια εμπιστοσύνης 95%]

	Herceptin συν πακλιταξέλη N=91	πακλιταξέλη N=95	Herceptin N=213
Συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια	8, 8,8% [3,9-16,6]	4, 4,2% [1,2-10,4]	18, 8,5% [5,1-13,0]
Άλλη καρδιολογική διαταραχή πλυν της καρδιακής ανεπάρκειας	4, 4,4% [1,2-10,9]	7, 7,4% [3,0-14,6]	7, 3,3% [1,3-6,7]

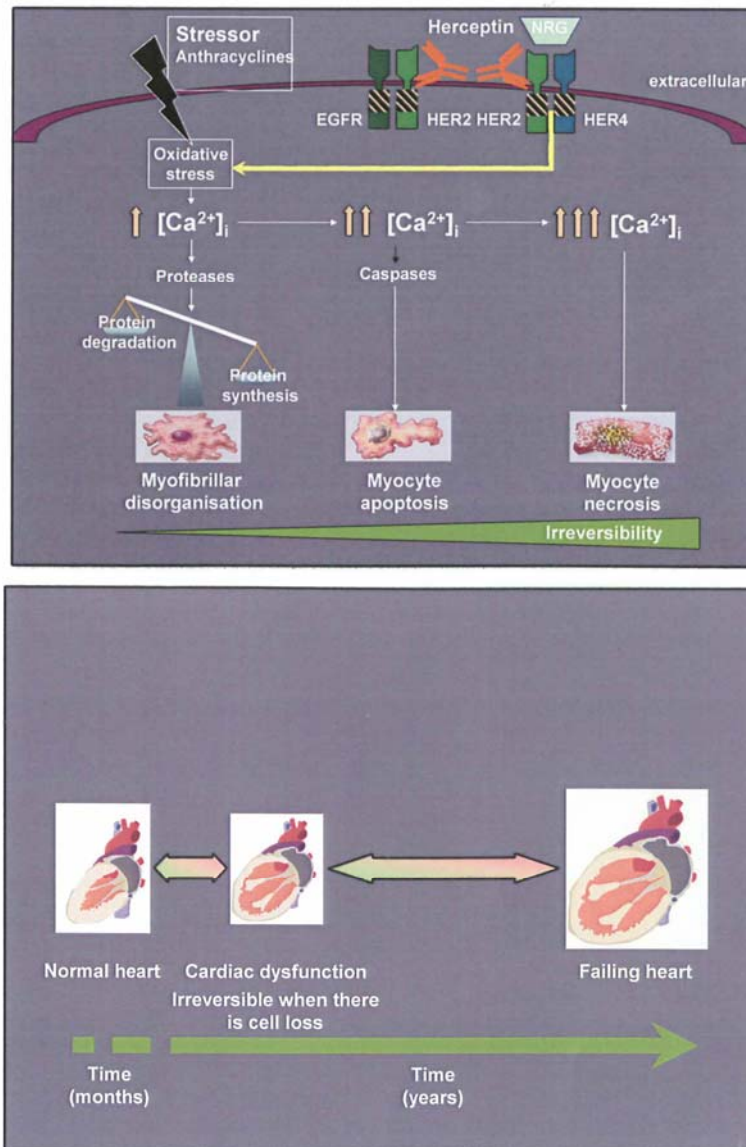
Η συχνότητα εμφάνισης της συμπτωματικής συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας στη μελέτη Herceptin και ντοσεταξέλης έναντι της ντοσεταξέλης μόνης (M77001), παρουσιάζεται στον ακόλουθο πίνακα:

	Herceptin και ντοσεταξέλη N=92	ντοσεταξέλη N=94
Συμπτωματική καρδική ανεπάρκεια	2 (2,2%)	0%

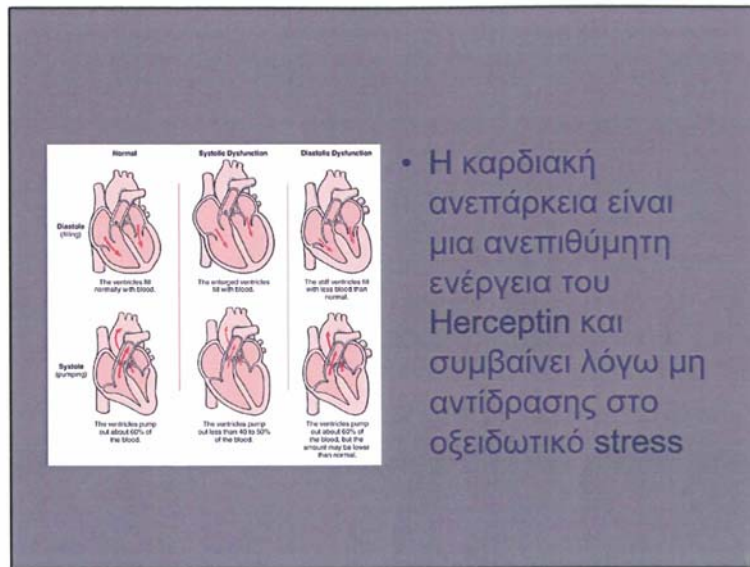
Στη μελέτη αυτή, όλες οι ασθενείς είχαν πριν την έναρξη της θεραπείας κλάσμα καρδιακής εξώθησης μεγαλύτερο από 50%. Στο σκέλος Herceptin συν ντοσεταξέλη, 64% είχαν λάβει προηγουμένως ανθρακυκλίνη, συγκριτικά με 55% στο σκέλος της ντοσεταξέλης μόνης.^{169,170,171}

Σύνοψη των ασθενών με μείωση του LVEF κατά τουλάχιστον ένα Απόλυτο 15% από την έναρξη της θεραπείας και με Απόλυτη Τιμή του LVEF κάτω από 50%, Πλυθησμός προς αξιολόγηση της ασφάλειας (Πριν τον ανασυνδυασμό)

	Αναστροζόλη συν Herceptin n=103	Αναστροζόλη μόνο n=104
Συμπτωματική CHF	1 (<1%)	0 ^α
Επιβεβαιωμένη μείωση του LVEF ≥ 15% από την έναρξη θεραπείας και κάτω από 50%	1 (<1%)	0 ^β
Τουλάχιστον μία μείωση του LVEF ≥ 15% από την έναρξη της θεραπείας και κάτω από το 50%	6 (5,8%)	0 ^γ
^α Ένας ασθενής βίωσε συμπτωματική CHF αφού προχώρησε σε ένα σχήμα που να περιέχει Herceptin μετά την εξέλιξη της νόσου. ^β Δύο ασθενείς βίωσαν επιβεβαιωμένη μείωση του LVEF αφού προχώρησαν σε ένα σχήμα που να περιέχει Herceptin μετά την εξέλιξη της νόσου. ^γ Τέσσερις ασθενείς βίωσαν επιβεβαιωμένη μείωση του LVEF αφού προχώρησαν σε ένα σχήμα που να περιέχει Herceptin μετά την εξέλιξη της νόσου.		



Στη δοκιμή HERA, παρατηρήθηκε καρδιακή ανεπάρκεια NYHA τάξης III-IV σε ποσοστό 0,6% των ασθενών στο σκέλος του ενός χρόνου. Παρατηρήθηκαν ασυμπτωματικά ή ήπια συμπτωματικά συμβάματα NYHA τάξης I-II σε ποσοστό 0,3% των ασθενών στο σκέλος υπό Herceptin συγκριτικά με το ποσοστό 0,5% των ασθενών στο σκέλος παρατήρησης. Το ποσοστό των ασθενών με τουλάχιστον μία σημαντική μείωση του LVEF (μείωση κατά ≥ 10 μονάδων του κλάσματος εξώθησης EF και έως $< 50\%$) κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν 7,4% το χρόνο 1 στο σκέλος υπό Herceptin έναντι του ποσοστού 2,3% στο σκέλος παρατήρησης.



Αιματολογική τοξικότητα

Η αιματολογική τοξικότητα ήταν ασυνήθης μετά από χορήγηση Herceptin ως μονοθεραπεία στο μεταστατικό πλαίσιο, με βαθμού 3 κατά WHO λευκοπενία, θρομβοπενία και αναιμία να εμφανίζονται σε ποσοστό <1% των ασθενών. Δεν παρατηρήθηκαν τοξικότητες βαθμού 4 WHO.

Παρουσιάστηκε μια αύξηση στην αιματολογική τοξικότητα βαθμού 3 ή 4 κατά WHO σε ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή με το συνδυασμό Herceptin και πακλιταξέλης σε σχέση με τους ασθενείς που ελάμβαναν πακλιταξέλη ως μονοθεραπεία (32% ουδετεροπενία βαθμού $\frac{3}{4}$ έναντι 22%, βάσει κριτηρίων NCI-CTC). Επισημαίνεται ότι πιθανόν το ποσοστό να είναι μεγαλύτερο δεδομένου ότι είναι γνωστό ότι η ντοσεταξέλη μόνη, σε δόση 100 mg/m^2 , προκαλεί ουδετεροπενία σε 97% των ασθενών, το 76% βαθμού 4, βάσει των ελάχιστων τιμών αίματος. Η συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας/ουδετεροπενικής σηψαιμίας ήταν επίσης αυξημένη σε ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή με Herceptin και ντοσεταξέλη (23% έναντι 17%) για ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή μόνο με ντοσεταξέλη.

Χρησιμοποιώντας τα κριτήρια NCI-CTC, στη δοκιμή HERA, ποσοστό 0,4% των ασθενών υπό αγωγή με Herceptin εμφάνισαν μία μεταβολή 3 ή 4 βαθμών από την έναρξη, συγκριτικά με το ποσοστό 0,6% στο σκέλος παρακολούθησης.

Ηπατοτοξικότητα και νεφροτοξικότητα

Ηπατοτοξικότητα βαθμού 3 ή 4 κατά WHO παρατηρήθηκε σε ποσοστό 12% των ασθενών μετά από χορήγηση Herceptin ως μονοθεραπεία στο μεταστατικό πλαίσιο. Αυτή η τοξικότητα σχετίστηκε με επιδείνωση της ηπατικής νόσου σε ποσοστό 60% αυτών των ασθενών. Ηπατοτοξικότητα βαθμού 3 ή 4 κατά WHO παρατηρήθηκε λιγότερο συχνά σε ασθενείς που ελάμβαναν Herceptin και πακλιταξέλη σε σχέση με τους ασθενείς που ελάμβαναν πακλιταξέλη (7% έναντι 15%). Δεν παρατηρήθηκε νεφροτοξικότητα βαθμού 3 ή 4 κατά WHO σε ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή με Herceptin.

Διάρροια

27% των ασθενών που ακολούθησαν θεραπεία με Herceptin ως μονοθεραπεία στο μεταστατικό πλαίσιο, παρουσίασε διάρροια. Μια αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της διάρροιας, κυρίως ήπιας έως μέτριας σε βαρύτητα, παρατηρήθηκε επίσης σε ασθενείς που ελάμβαναν Herceptin σε συνδυασμό με πακλιταξέλη ή ντοσεταξέλη.

Στη δοκιμή HERA, ποσοστό 7% των ασθενών υπό αγωγή με Herceptin είχαν διάρροια.

Λοίμωξη

Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων, κυρίως ήπιων λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού ελάσσονος κλινικής σημασίας ή ουρολοιμώξεων σε ασθενείς με καθετήρα, κυρίως σε αυτούς που ακουλούθησαν αγωγή με Herceptin μαζί με πακλιταξέλη ή ντοσεταξέλη σε σχέση με τους ασθενείς που ελάμβαναν μόνο πακλιταξέλη ή ντοσεταξέλη.

4.10 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία υπερδοσολογίας σε κλινικές δοκιμές με ανθρώπους. Εφάπαξ δόσεις Herceptin ως μονοθεραπεία, μεγαλύτερες από 10mg/kg δεν έχουν χορηγηθεί στις κλινικές δοκιμές. Δόσεις έως αυτό το επίπεδο ήταν καλά ανεκτές.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες,

Η τραστουζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (human epidermal growth factor receptor 2 – HER2). Υπερέκφραση του HER2 εμφανίζεται στο 20-30% των πρωτοπαθών καρκίνων του μαστού. Οι μελέτες^{145,146,151} υποδεικνύουν ότι, οι ασθενείς των οποίων οι όγκοι υπερέκφράζουν το HER2 έχουν βραχύτερο διάστημα ελεύθερο νόσου, συγκριτικά με ασθενείς των οποίων οι όγκοι δεν υπερέκφράζουν το HER2. Το εξωκυττάριο τμήμα του υποδοχέα (ECD, p105)^{134,137,138,139} μπορεί να εισέλθει στην κυκλοφορία του αίματος και να μετρηθεί σε δείγματα ορού.

Ανίχνευση της HER2 υπερέκφρασης ή της ενίσχυσης γονιδίου HER2.

Το Herceptin θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς οι όγκοι των οποίων διαθέτουν υπερέκφραση του HER2 ή ενίσχυση γονιδίου HER2 όπως καθορίζεται από μία επακριβή και αξιολογημένη ως έγκυρη μέτρηση^{172,173,174}. Η υπερέκφραση του HER2 θα πρέπει να ανιχνεύεται με τη χρήση βασιζόμενης στην ανοσοϊστοχημεία (IHC) αξιολόγηση των σταθερών τμημάτων του όγκου. Η ενίσχυση γονιδίου HER2 θα πρέπει να ανιχνεύεται με τη χρήση φθορίζοντος in situ υβριδισμού (FISH) ή χρωμογενικού in situ υβριδισμού (CISH) σε σταθερά τμήματα του όγκου. Οι ασθενείς είναι κατάλληλοι για θεραπεία με Herceptin εφόσον παρουσιάζουν ισχυρή υπερέκφραση του HER2, όπως περιγράφεται από αποτέλεσμα 3+ κατά IHC ή θετικό αποτέλεσμα FISH ή CISH^{175,176}.

Κλινικά δεδομένα

Το Herceptin έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με πακλιταξέλη ή ντοσεταξέλη για τη θεραπεία ασθενών που δεν έχουν λάβει χημειοθεραπεία για τη μεταστατική τους νόσο. Οι ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει επικουρική χημειοθεραπεία βασιζόμενη σε ανθρακυκλίνη αντιμετωπίστηκαν με πακλιταξέλη (έγχυση 175mg/m² επί 3 ώρες) με ή χωρίς Herceptin. Στις πιλοτικές δοκιμές της ντοσεταξέλης (έγχυση 100mg/m² επί 1 ώρα) με ή χωρίς Herceptin, 60% των ασθενών είχαν προηγουμένως λάβει επικουρική χημειοθεραπεία βασιζόμενη σε ανθρακυκλίνη. Οι ασθενείς ελάμβαναν Herceptin μέχρι την εξέλιξη της νόσου.^{177,178}

Δεν έχει μελετηθεί η αποτελεσματικότητα του Herceptin σε συνδυασμό με πακλιταξέλη σε ασθενείς που δεν έλαβαν προηγούμενη επικουρική αγωγή με ανθρακυκλίνες. Ωστόσο, το Herceptin σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη ήταν αποτελεσματικό σε ασθενείς, ανεξαρτήτως του εάν είχαν ή όχι λάβει προηγούμενη επικουρική αγωγή με ανθρακυκλίνες.

Αποτελεσματικότητα

ΜΚΜ εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα

Παράμετρος	Μονοθεραπεία	Θεραπεία συνδυασμού			
		Herceptin και πακλιταξέλη ²	Πακλιταξέλη ²	Herceptin και ντοσεταξέλη ³	Ντοσεταξέλη ³
	N=172	N=68	N=77	N=92	N=94
Βαθμός ανταπόκρισης (95%CI)	18% (13-25)	49% (36-61)	17% (9-27)	61% (50-71)	34% (25-45)
Διάρκεια διάρκειας ανταπόκρισης (μήνες) (95%CI)	9,1 (5,6-10,3)	8,3 (7,3-8,8)	4,6 (3,7-7,4)	11,7 (9,3-15,0)	5,7 (4,6-7,6)
Διάρκεια TTP (μήνες) (95%CI)	3,2 (2,6-3,5)	7,1 (6,2-12,0)	3,0 (2,0-4,4)	11,7 (9,2-13,5)	6,1 (5,4-7,2)
Διάρκεια επιβίωσης (μήνες) (95%CI)	16,4 (12,3-μυ)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	31,2 (27,3-470,8)	22,74 (19,1-30,8)

Η αποτελεσματικότητα από μελέτες μονοθεραπείας και θεραπείας συνδυασμού συνοψίζονται^{177,179,180,181,178} στον ακόλουθο πίνακα:

TTP: χρόνος έως την εξέλιξη, το «μυ» υποδεικνύει ότι δεν ήταν δυνατόν να υπολογιστεί ή δεν έχει ακόμη επιτευχθεί.

1. Μελέτη H0649g: υποομάδα ασθενών IHC3+
2. Μελέτη H0648g: υποομάδα ασθενών IHC3+
3. Μελέτη M77001: Πλήρης ομάδα ανάλυσης με πρόθεση θεραπείας (intent-to-treat)

Συνδυαστική θεραπεία με Herceptin και αναστροζόλη

Το Herceptin έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με αναστροζόλη για θεραπεία πρώτης γραμμής στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού σε ασθενείς με υπερέκφραση του HER2, θετικούς στους ορμονικούς υποδοχείς (π.χ. οιστρογονικούς υποδοχείς (ER) και/ή υποδοχείς προγεστερόνης (PR)). Η ελεύθερης νόσου επιβίωση ήταν διπλάσια στο σκέλος υπό Herceptin συν αναστροζόλη συγκρινόμενη με αυτήν στο σκέλος της αναστροζόλης μόνης (4,8 μήνες έναντι 2,4 μήνες)^{182,183,184}

Για τις άλλες παραμέτρους οι βελτιώσεις που παρατηρήθηκαν για τον συνδυασμό ήταν: για τη συνολική ανταπόκριση (16,5% έναντι 6,7%), για το δείκτη κλινικού οφέλους (47,2% έναντι 27,9%), για το χρόνο ως την εξέλιξη της νόσου 94,8 μήνες έναντι 2,4 μήνες). Δεν καταγράφηκε καμία διαφοροποίηση μεταξύ των σκελών ως προς τον χρόνο ως την ανταπόκριση και τη διάρκεια της ανταπόκρισης. Η διάμεση συνολική επιβίωση

επιμηκύνθηκε κατά 4,6 μήνες στους ασθενείς στο σκέλος του συνδυασμού. Η διαφοροποίηση δεν ήταν στατιστικά σημαντική, εν τούτοις περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς από το σκέλος της αναστροζόλης προχώρησαν σε ένα σχήμα που να περιέχει Herceptin μετά την εξέλιξη της νόσου.¹⁸⁵

ΠΚΜ

Ο πρώιμος καρκίνος μαστού ορίζεται ως μη μεταστατικό πρωτοπαθές διηθητικό καρκίνωμα του μαστού. Ο πρώιμος καρκίνος μαστού στη δοκιμή HERA περιορίστηκε σε εγχειρίσιμο, πρωτοπαθές, διηθητικό αδενοκαρκίνωμα μαστού, με μασχαλιαίους αδένες θετικούς ή μασχαλιαίους αδένες αρνητικούς εάν οι όγκοι έχουν διάμετρο τουλάχιστον 1 cm.

Στο πλαίσιο της επικουρικής θεραπείας, το Herceptin διερευνήθηκε σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη δοκιμή (HERA) η οποία σχεδιάστηκε για να συγκρίνει την αγωγή με Herceptin ανά τρεις εβδομάδες επί ένα χρόνο έναντι της παρακολούθησης ασθενών με πρώιμο καρκίνο μαστού με θετικό HER2 μετά από χειρουργική επέμβαση, καθιερωμένη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία (εφόσον έχει εφαρμογή). Οι ασθενείς οι οποίοι ορίστηκε να λάβουν Herceptin, έλαβαν μία αρχική δόση εφόδου των 8mg/kg, ακολουθούμενη από 6mg/kg κάθε τρεις εβδομάδες επί ένα χρόνο.

Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας που προέκυψαν από τη δοκιμή HERA συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Παράμετρος	Παρακολούθη ση N=1693	Herceptin 1 Χρόνος N=1693	Τιμή – p έναντι παρακολο ύθησης	Σχετικός κίνδυνος (HR) έναντι παρακολούθη σης
Επιβίωση ελεύθερη νόσου – Αριθμός ασθενών με σύμβαμα – Αριθμός ασθενών χωρίς σύμβαμα	219 (12,9%) 1474 (87,1%)	127 (7,5%) 1566 (92,5%)	<0,0001	0,54
Επιβίωση ελεύθερη υποτροπής – Αριθμός ασθενών με σύμβαμα – Αριθμός ασθενών χωρίς σύμβαμα	208 (12,3%) 1485 (87,7%)	113 (6,7%) 1580 (93,3%)	<0,0001	0,51
Επιβίωση ελεύθερη απομακρυσμένης νόσου – Αριθμός ασθενών με σύμβαμα – Αριθμός ασθενών χωρίς σύμβαμα	184 (10,9%) 1508 (89,1%)	99 (5,8%) 1594 (94,6%)	<0,0001	0,50

Για το κύριο τελικό σημείο, την επιβίωση ελεύθερη νόσου, ο σχετικός κίνδυνος μεταφράζεται σε απόλυτο όφελος 7,6 επί τοις εκατό ποσοστιαίων μονάδων (85,8% έναντι 78,2%) υπέρ του σκέλους υπό Herceptin, στο πλαίσιο ενός ποσοστού επιβίωσης ελεύθερης νόσου επί 2 χρόνια.

Ανοσολογικότητα

Εννιάοσοι τρεις ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Herceptin, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, αξιολογήθηκαν για την παρουσία αντισωμάτων.

Ανθρώπινα αντισώματα κατά της τραστουζουμάμπης ανιχνεύθηκαν σε έναν ασθενή, ο οποίος δεν παρουσίασε καμία αλλεργική εκδήλωση.

Εστίες εξέλιξης

Μετά από αγωγή με Herceptin και πακλιταξέλη για μεταστατικό καρκίνο μαστού σε ασθενείς στην πιλοτική μελέτη, βρέθηκαν οι ακόλουθες εστίες εξέλιξης της νόσου:

Εστία*	Herceptin και πακλιταξέλη (N=87) %	Πακλιταξέλη (N=92) %	p-τιμή
Οποιαδήποτε εστία	70,1	95,7	
Κοιλιά	0	0	-
Οστό	17,2	16,36	0,986
Θώρακας	5,7	13,0	0,250
Ήπαρ	21,8	45,7	0,004
Πνεύμονας	16,1	18,5	0,915
Απομακρ. λεμφαδένες	3,4	6,5	0,643
Μεσοθωράκιο	4,6	2,2	0,667
ΚΝΣ	12,6	6,5	0,377
Άλλη	4,6	9,8	0,410

*Οι ασθενείς μπορεί να είχαν πολλαπλές εστίες εξέλιξης της νόσου

Η συχνότητα υποτροπής στο ήπαρ ήταν σημαντικά μειωμένη στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με το συνδυασμό Herceptin και πακλιταξέλη. Περισσότεροι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με Herceptin και πακλιταξέλη παρουσίασαν υποτροπή στο κεντρικό νευρικό σύστημα από εκείνους που αντιμετωπίστηκαν με πακλιταξέλη μόνο.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της τραστουζουμάμπης μελετήθηκαν σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο μαστού και πρώιμο καρκίνο μαστού. Μικρής διάρκειας ενδοφλέβιες εγχύσεις των 10,50,100,250 και 500 mg τραστουζουμάμπης μια φορά την εβδομάδα σε ασθενείς, απέδειξαν δοσοεξαρτώμενη φαρμακοκινητική. Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με το Herceptin.^{187,157,140,141}

Χρόνος ημιζωής

Ο χρόνος ημιζωής ανέρχεται σε περίπου 28,5 ημέρες (διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 25,5-32,8 ημέρες). Η περίοδος κάθαρσης ανέρχεται σε έως και 24 εβδομάδες (διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 18-24 εβδομάδες).

Συγκέντρωση σε σταθεροποιημένη κατάσταση

Η φαρμακοκινητική σταθεροποιημένης κατάστασης θα πρέπει να έχει επιτευχθεί έως περίπου τις 20 εβδομάδες (διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 18-24 εβδομάδες). Σε μία φαρμακοκινητική αξιολόγηση πληθυσμού σε κλινικές δοκιμές Φάσης I, II και III στον μεταστατικό καρκίνο μαστού, η υπολογιζόμενη μέση περιοχή κάτω από την καμπύλη ήταν 578 mg/ημέρα/L, ενώ οι υπολογιζόμενες μέσες μέγιστες και χαμηλότερες συγκεντρώσεις ήταν 110mg/L και 66mg/L, αντίστοιχα. Σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο μαστού στους οποίους χορηγήθηκε Herceptin σε μία δόση εφόδου των 8mg/kg ακολουθούμενη από 6mg/kg κάθε τρεις εβδομάδες, οι ελάχιστες συγκεντρώσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση των 63mg/ml, επιτεύχθηκαν τον κύκλο 13 (εβδομάδα 37).

Οι συγκεντρώσεις ήταν συγκρίσιμες με αυτές που είχαν αναφερθεί προηγουμένως σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Κάθαρση

Η κάθαρση μειώθηκε με την αύξηση των επιπέδων της δόσης. Στις κλινικές δοκιμές όπου χρησιμοποιήθηκε δόση εφόδου 4 mg/kg τραστοζουμάμπης ακολουθούμενη από επακόλουθες εβδομαδιαίες δόσεις συντήρησης 2mg/kg, η μέση κάθαρση ήταν 0,225 L/ημέρα.^{157,141,142}

Αξιολογήθηκε η επίδραση των χαρακτηριστικών του ασθενούς (όπως η ηλικία ή κρεατίνη του ορού) στην κατανομή της τραστοζουμάμπης. Τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η κατανομή της τραστοζουμάμπης δε μεταβάλλεται σε καμία από αυτές τις ομάδες των ασθενών ωστόσο, οι μελέτες δεν ήταν ειδικά σχεδιασμένες για τη διερεύνηση της επίπτωσης της νεφρικής δυσλειτουργίας επί της φαρμακοκινητικής.

Όγκος κατανομής

Σε όλες τις κλινικές δοκιμές ο όγκος κατανομής ήταν περίπου ισοδύναμος με τον όγκο ορού, 2,95 L.^{141,188}

Κυκλοφορία του Αποκολλημένου Αντιγόνου

Έχουν βρεθεί ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις του κυκλοφορούντος εξωκυττάριου τμήματος του HER2 υποδοχέα (αποκολλημένο αντιγόνο)^{141,162} στον ορό μερικών ασθενών με καρκίνο του μαστού που υπερέκφραζε το HER2. Ο προσδιορισμός του αποκολλημένου αντιγόνου σε δείγματα ορού πριν τη θεραπεία απεκάλυψε ότι το 64% (286/447) των ασθενών είχαν ανιχνεύσιμο αποκολλημένο αντιγόνο που κυμαίνονταν σε επίπεδα έως 1880 ng/ml (διάμεσος=11ng/ml). Οι ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα αποκολλημένου αντιγόνου πριν την έναρξη της θεραπείας ήταν πιθανότερο να έχουν χαμηλότερες ελάχιστες συγκεντρώσεις στον ορό της τραστοζουμάμπης. Ωστόσο, με χορήγηση εβδομαδιαίων δόσεων, οι περισσότεροι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα αποκολλημένου αντιγόνου πέτυχαν τις επιδιωκόμενες συγκεντρώσεις τραστοζουμάμπης στον ορό μέχρι την εβδομάδα 6 και δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική σχέση μεταξύ του αποκολλημένου αντιγόνου πριν την έναρξη της θεραπείας και της κλινικής ανταπόκρισης.¹⁸⁷

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια του φαρμάκου

Δεν υπήρξαν ενδείξεις οξείας τοξικότητας ή τοξικότητας σχετιζόμενης με επανειλημμένα δοσολογικά σχήματα σε μελέτες έως 6 μηνών ούτε ενδείξεις τοξικότητας αναπαραγωγής σε μελέτες τερατογένεσης, γονιμότητας θηλέων ή τοξικότητας σε μελέτες κατά το τέλος της κύησης/ μεταφορά μέσω πλακούντα. Το Herceptin δεν προκαλεί γονιδιακές διαταραχές. Μία μελέτη τρεαλόζης που είναι κύριο έκδοχο του φαρμάκου δεν έδειξε καμία τοξικότητα.

Δεν πραγματοποιήθηκαν μακράς διάρκειας μελέτες σε ζώα για να τεκμηριωθεί η δυνατότητα καρκινογένεσης του Herceptin ή να καθοριστούν οι επιδράσεις του στην ανδρική γονιμότητα.

6. ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΟ ΑΝΤΙΣΩΜΑ

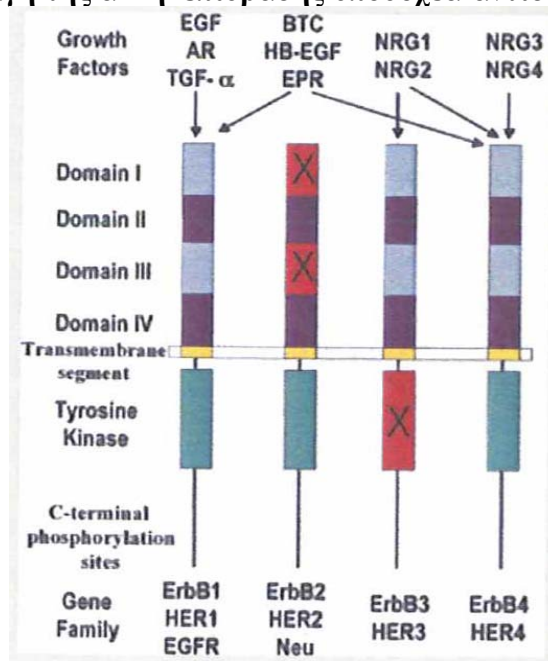
Η αντικειμενική ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με Herceptin είναι 12-34% με DR 9 μήνες (de novo αντίσταση)

Ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο μαστού που ανταποκρίνονται στο Herceptin σε ένα έτος περίπου θα παρουσιάσουν εξέλιξη της νόσου (επίκτητη αντίσταση).

Πώς τα κύτταρα είναι από την αρχή ανθεκτικά στο Herceptin (de novo αντίσταση) και πώς αποκτούν αντίσταση ενώ ελέγχονταν πριν με αυτό (acquired αντίσταση):

6.1 Προτεινόμενοι μηχανισμοί αντίστασης

6.1.α. Αλλαγή της αλληλεπίδρασης υποδοχέα-αντισώματος



Αν συμβεί μετάλλαξη στο γονίδιο HER2 στην περιοχή που κωδικοποιεί τον υποδοχέα HER2, το Herceptin που είναι ειδικά σχεδιασμένο για το με συγκεκριμένη σειρά αμινοξέων εξωκυττάριο τμήμα του υποδοχέα μπορεί να μην τον αναγνωρίσει.

Μετάλλαξη στο HER2 ή στον EGFR είχε περιγραφεί σε καρκίνο πνεύμονα και μάλιστα στην ενδοκυττάρια περιοχή της κινάσης αλλά όχι σε καρκίνο μαστού και όχι στο εξωκυττάριο τμήμα του HER2 όπου είναι και η δράση του Herceptin. Πρόσφατα αναφέρθηκε η μετάλλαξη στο ενδοκυττάριο κομμάτι σε 4/94 (4,3%) ασθενείς με καρκίνο μαστού αλλά δεν αναφέρθηκε σε αυτούς η δραστηριότητα της τραστοζουμάμπης. Δεν είναι γνωστό ακόμη αν η ύπαρξη μετάλλαξης στο εξωκυττάριο τμήμα θα ευνοούσε ή όχι τη δράση του Herceptin. Επίσης, αν με την πάροδο του χρόνου τα επίπεδα HER2 μειώνονται. Ανοσοϊστοχημική μελέτη δειγμάτων μετά από neoadjuvant χορήγηση Herceptin, δείχνει ότι η κατάσταση HER2 δεν αλλάζει σε έναν όγκο εξαιτίας της χορήγησης Herceptin, ακόμα και σ' αυτούς που δεν ανταποκρίνονται.

Η MUC4 είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που συνδέεται στη μεμβράνη και ανήκει σε μία οικογένεια μουκινών που περιλαμβάνει γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες που σχηματίζουν προστατευτικούς φραγμούς στα επιθήλια του μαστού. Η MUC4 γενικά εμπλέκεται στην παθογένεια του καρκίνου, εμποδίζει την αναγνώριση των καρκινικών κυττάρων από το ανοσολογικό σύστημα, προάγει την ανάπτυξη του καρκίνου και τη μετάσταση και καταστέλλει την απόπτωση. Η πρωτεΐνη αυτή έχει χημική συγγένεια με το HER2 και μπορεί είτε να εμποδίζει τη σύνδεση του HER2 με το Herceptin ή να διεγείρει το HER2

παίζοντας το ρόλο του Ligand και προκαλώντας φωσφορυλίωση. Πειράματα σε κυτταρικές σειρές με υπερέκφραση HER2 και αντίσταση στο Herceptin έδειξαν υπερέκφραση MUC4 σε σχέση με κύτταρα ευαίσθητα σε αυτό και αναστροφή της αντίστασης με καταστολή της MUC4. Άρα η MUC4 μπορεί να λειτουργήσει σα μάσκα στον υποδοχέα στους επιτόπους που κατευθύνεται το Herceptin και αυτό να εξηγεί αντίσταση στο φάρμακο. Αν συμβεί όμως αυτό ο HER2 δεν ετεροδιμερίζεται με άλλους HER.

6.1.β. Διαφοροποίηση στη μεταγωγή σήματος

Το Herceptin δεν αναστέλλει το σήμα που ξεκινά από το διμερισμό άλλων μελών της οικογένειας HER οπότε τα μονοπάτια, και κυρίως της Akt και της MAPK μπορούν να ενεργοποιηθούν από άλλα διμερή (π.χ. HER1, HER3) και να είναι λειτουργικά και παρουσία Herceptin. Επίσης, μέσα στο κύτταρο υπάρχουν αναστολείς της HER2 οδού που αν υπολειμθούν μπορεί να επηρεάσουν την ευαισθησία στο Herceptin. Ένα παράδειγμα είναι η MIG-6 μία κυτταροπλασματική πρωτεΐνη που υπερεκφράζεται κατά τη φάση G1 και μπορεί να καταστείλει και τη λειτουργία των HER1+2 και να προάγει αντίσταση στο Herceptin.

Υπερέκφραση Ligands που διεγείρουν ετεροδιμερή π.χ. TGFa (transforming growth factor a) μπορεί να προκαλέσουν αναστολή της δράσης του Herceptin. Εξετάστηκαν δείγματα μαστού κατά την ανταπόκριση στο Herceptin και μετά από αυτήν και τα επίπεδα της ανοσοϊστοχημικής χρώσης για TGFa είχαν αυξηθεί. Σε κύτταρα που αναπτύχθηκαν *in vitro* με αυτό το φαινότυπο TGFa(+) το Herceptin δεν προκάλεσε μεγάλη αναστολή της ανάπτυξης του όγκου¹⁹².

Η pTEN ανεπάρκεια μπορεί επίσης να προκαλέσει αντίσταση στο Herceptin. Επειδή η επιστράτευση του pTEN είναι σημαντικός τρόπος δράσης του Herceptin αν το pTEN δεν υπάρχει ή είναι ελαττωματικό το Herceptin δεν θα αποδίδει το μέγιστο. Δηλαδή θα έχουμε υπερλειτουργία του σήματος της Akt παρά τη χορήγηση Herceptin.¹⁹³ Οι Nagata et al έδειξαν ότι η παρουσία του pTEN στους HER2+ ασθενείς ήταν προγνωστικός παράγοντας για την ανταπόκριση και έτσι επιβεβαίωσαν αυτό το μηχανισμό δράσης. Αν μπορούσαμε να ταυτοποιήσουμε τους ασθενείς με χαμηλό pTEN θα μπορούσαμε να βρούμε ποιοι θα ήθελαν επιπλέον βοήθεια μετά το Herceptin. Ως γνωστόν το Herceptin δραστηριοποιεί το pTEN και καταστέλλει το σήμα της P13K.

Το Herceptin αυξάνει το χρόνο ημιζωής του p27, εμποδίζει την αποδόμησή του στο πρωτεάσωμα (σουλποκουτίνωση) και αυτό λειτουργεί σαν φρένο-αναστολέας για τον κυτταρικό κύκλο στη φάση G1. Κύτταρα με χαμηλά επίπεδα ή ελαττωματικό p27 παρουσιάζουν σε κυτταρικές σειρές αντίσταση στο Herceptin και αυτό αναστρέφεται αν το p27 αποκατασταθεί (π.χ. με έναν αναστολέα του πρωτεασώματος). Η εντόπιση ακόμη παίζει ρόλο- κύτταρα ανθεκτικά είχαν απώλεια της πυρηνικής εντόπισης του p27.

Αύξηση του ενδοκυττάριου σήματος παρατηρείται και από τον Insulin Growth Factor Receptor. Οι ενδοκυττάριες οδοί σήματος που ξεκινούν από τον IGF είναι σημαντικές και έχουν συσχετιστεί με πολλαπλασιασμό, κακοήγη μετασχηματισμό των κυττάρων και μετάστασή τους και φαίνεται πως εμπλέκονται στον καρκίνο του μαστού. Υψηλά επίπεδα IGF εμποδίζουν την απόπτωση. Κύτταρα HER2+ SKBR3 που υπερεκφράζουν και τον IGFR παρουσίασαν αντοχή στο Herceptin, την οποία αποκατέστησαν όταν προστέθηκε και αναστολέας του IGF (IGFBP3-insulin growth factor binding protein 3). Επίσης τα κύτταρα αυτά είχαν χαμηλά επίπεδα του αναστολέα της G1, p27 εξαιτίας αυξημένης αποδόμησής του που οφειλόταν σε υπερλειτουργία της οδού της Akt. Το Herceptin υπεργρήμιζε το p27 μόνο σε συγκριτική ομάδα κυττάρων που δεν είχαν αυξημένο IGF signal. Υπάρχει crosstalk μεταξύ των σημάτων που ξεκινούν από HER2 και IGFR και

καταλήγουν όλα στις κοινές MAPK και Akt. Σε αυτήν την περίπτωση υπάρχει αντίσταση όσον αφορά την καταστολή των οδών. Συνδυαστικά είναι δυνατόν η καταστολή του p27 να προκαλείται από την υπερλειτουργία του IGFR.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΤΟΧΟΣ ΤΟΥ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΕΡΓΟΥ

Το γονίδιο Her-2neu παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη κάποιων νεοπλασμάτων και η ενίσχυση και η υπερέκφραση της ογκοπρωτεΐνης p185/Her2 neu είναι ενδεικτικά κακής πρόγνωσης για ελαττωμένη ελεύθερης νόσου επιβίωση και ελαττωμένη συνολική επιβίωση σε όλα τα στάδια της ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Στη σύγχρονη θεραπευτική χρησιμοποιείται με επιτυχία στη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού το εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα Trastuzumab (Herceptin).

Σκοπός του ερευνητικού έργου είναι η αξιολόγηση του γονιδίου αυτού, το οποίο μπορεί αφενός να λειτουργήσει ως προγνωστικός δείκτης για την εξέλιξη της νόσου και αφετέρου να συμβάλλει στην κατανομή των ασθενών σε ομάδες χαμηλού και υψηλού κινδύνου και στην επιλογή της θεραπευτικής στρατηγικής που θα ακολουθηθεί. Κύριος όμως στόχος της μελέτης είναι η συλλογή στοιχείων και η ανάλυσή τους αναφορικά με τη φαρμακοκινητική του Herceptin, τη συχνότητα εμφάνισης παρενεργειών καθώς και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου (απάντηση στη θεραπεία με τον έλεγχο της νόσου, βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και αύξηση ή όχι του χρόνου υποτροπής της νόσου και του ορίου επιβίωσης των ασθενών) σε ασθενείς με υπερέκφραση του ογκογονιδίου αυτού.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

ΔΙΑΛΟΓΗ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

Στην προτεινόμενη έρευνα έγινε ανίχνευση της πρωτεΐνης p185 του ογκογονιδίου Her-2/neu σε ιστολογικά παρασκευάσματα 100 και πλέον περιπτώσεων καρκινώματος του μαστού στο παθολογοανατομικό εργαστήριο του αντικαρκινικού νοσοκομείου «Θεαγένειο» Θεσσαλονίκης. Στη συνέχεια, επιλέχθηκαν οι περιπτώσεις εκείνες, οι οποίες εμφάνιζαν μεταστατική νόσο και υπερέκφραση της πρωτεΐνης. Συγκεντρώθηκαν 120 περιπτώσεις μεταστατικού καρκίνου του μαστού γυναικών ηλικίας 25-70 ετών (Μέσος Όρος ηλικίας Μ.Ο. : 49), 20 από τις οποίες εμφάνιζαν ήπιου βαθμού έκφραση της ογκοπρωτεΐνης p185/Her2 neu και 100 με έντονη υπερέκφραση αυτής (c-erb2 3+).

Τα τελευταία 100 περιστατικά ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες :

A' ομάδα – 50 ασθενείς ηλικίας από 27 μέχρι 74 ετών (Μ.Ο. 48,2) στις οποίες χορηγήθηκε Herceptin σε δόση εφόδου (4 mg/kg βάρους σώματος) ακολουθούμενη από 2 mg/kg βάρους σώματος σε εβδομαδιαία βάση σε συνδυασμό με ταξάνες 100mg/m² κάθε 21 ημέρες σε 6 κύκλους.

B' ομάδα – 50 ασθενείς ηλικίας 25-68 ετών (Μ.Ο. 53,5) στις οποίες χορηγήθηκαν μόνο ταξάνες (paclitaxel ή docitaxel) σε δόση 35 mg/m² εβδομαδιαίως ή 100 mg/m² κάθε 21 ημέρες σε 6 κύκλους.

Στο σύνολο των περιπτώσεων που εξετάστηκαν είχε προηγηθεί χημειοθεραπεία με διάφορα σχήματα.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στην παρούσα μελέτη μετρήθηκαν οι εξής παράγοντες με κατάλληλες βιοχημικές μεθόδους :

- οι ορμονικοί υποδοχείς στο καρκίνωμα του μαστού με τη βιοχημική μέθοδο του ζωικού άνθρακα (DCC)
- η υπερέκφραση της ογκοπρωτεΐνης p185 του ογκογονιδίου Her2/neu (2+ ή 3+)

ΜΕΘΟΔΟΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΟΡΜΟΝΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

Η μέτρηση των ορμονικών υποδοχέων είναι μια εξέταση ρουτίνας στον καρκίνο του μαστού, καθώς η ανίχνευσή τους έχει σημαντική θέση στην θεραπεία και στην πρόγνωση του ορμονοεξαρτώμενου αυτού όγκου. Οι ορμονικοί υποδοχείς μετρώνται με δύο μεθόδους της ανοσοϊστοχημείας και με τη βιοχημική μέθοδο (DCC).

Στη μελέτη μας οι ορμονικοί υποδοχείς μετρώνται με την τεχνική DCC περιγραφή της οποίας ακολουθεί :

Τεχνική DCC Τμήμα του όγκου παραλαμβάνεται για μέτρηση ορμονικών υποδοχέων, (οιστρογονικών και προγεστερονικών) με την μέθοδο ζωάνθρακα εμποτισμένου με δεξτράνη (DCC). Το δείγμα τοποθετείται αμέσως σε υγρό άζωτο. Η μέτρηση των υποδοχέων γίνεται σε δεύτερο χρόνο ως εξής:

Τα τεμάχια κονιορτοποιούνται και ομογενοποιούνται σε ομογενοποιητή Potter με ρυθμιστικό διάλυμα το οποίο περιέχει 0,55g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ και 2.85 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ανά λίτρο και έχει PH 8.2. Επίσης περιέχει 0,2 EDTA, 0.3 M νατραζίδιο, 0,1 M DDT και 100ml γλυκερίνης. Το ομογενοποίημα φυγοκεντρείται στα 30.000 g για 30 λεπτά και το υπερκείμενο-κυτταροπλασματικό κλάσμα χρησιμοποιείται για μέτρηση τόσο των οιστρογονικών όσο και των προγεστερονικών υποδοχέων. Ανιούσες συγκεντρώσεις τριτιωμένης οιστραδιόλης στις θέσεις 2,4,6,7,16,17 επωάζονται με 0,2 ml κυτοσολικού κλάσματος για 30 λεπτά στους 4° C. Για να αποφευχθεί η μη ειδική δέσμευση της ορμόνης οι ίδιες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης επωάζονται παρουσία πολλαπλασίων ποσοτήτων ψυχρής διεθυστιλβερόλης (DES-100φορές περισσότερο). Στο τέλος της επώασης προστίθεται 1 ml αιωρήματος ενεργού άνθρακα, το οποίο περιέχει 1 g ενεργό άνθρακα, 0,1 g δεξτράνη σε 100 ml ρυθμιστικού διαλύματος, σε κάθε σωλήνα και επωάζεται για 7 λεπτά στους 4° C. Οι σωλήνες φυγοκεντρώνται στα 5000 g για 5 λεπτά και 0,4 ml από το διάφανο υπερκείμενο προστίθεται σε 3 ml σπινθηριστικού υγρού που περιέχει 4 g PPO, 0.4 g POPOP και 300 ml Triton-X σε 1 lt τολουολίου. Τα δείγματα μετρούνται για β-ακτινοβολία και τα αποτελέσματα γίνονται σε femtomoles δεσμευμένης ορμόνης ανά mg πρωτεΐνης. Η ίδια μέθοδος χρησιμοποιείται για τους προγεστερονικούς υποδοχείς χρησιμοποιώντας τη θέση της τριτιωμένης οιστραδιόλης και του DES, τριτιωμένο Org 2058 και ψυχρό Org 0.7 mg/ml σε αραιώση 1:100 αντίστοιχα.

Η οιστραδιόλη που χρησιμοποιείται έχει τα εξής χαρακτηριστικά: πακέτο 1 ml, 1 mCi/ml, (37 MBq/ml), Specific activity range: 110-170 Ci/mmol (4.07-6.29 TBq/mmol).

Το Org 2058 που χρησιμοποιείται έχει τα εξής χαρακτηριστικά: πακέτο 1 ml, 1 mCi/ml, (37 MBq/ml), Specific activity 35.0 Ci/mmol, (1.29 TBq/mmol).

ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΟΥ HER2

Για την ανοσοϊστοχημική ανίχνευση της p185^{HER2/NEU} πρωτεΐνης χρησιμοποιήθηκαν ιστολογικές τομές πάχους 4μm, οι οποίες τοποθετήθηκαν στον κλίβανο σε 65 °C για 30 λεπτά τουλάχιστον ή για όλη τη νύχτα. Έγινε αποπαραφίνωση των τομών με ξυλόλη και ενυδάτωση με αιθανόλη. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε έκπλυση με απεσταγμένο νερό και προετοιμασία των τομών (pretreatment) στο φούρνο μικροκυμάτων σε 350watt για 30 λεπτά μέσα σε κιτρικό buffer pH 7,3. Ακολούθησε έκπλυση με απεσταγμένο νερό και τοποθέτηση των τομών σε αυτόματων σύστημα ανοσοϊστοχημείας (αυτόματο σύστημα Ventana), όπου για εξουδετέρωση της ενδογενούς υπεροξειδάσης χρησιμοποιήθηκε «inhibitor» για 8 λεπτά. Ακολούθησε έκπλυση (APK washbuffer), επώαση με 100 ml αντισώματος C-erbB2, κλώνος CB11 σε αραιώση 1:50 για 32 λεπτά σε θερμοκρασία 37 °C , πάλι έκπλυση και επώαση με ενισχυτικό διάλυμα (amplifier A+B) για 8 λεπτά για ενίσχυση της έντασης της χρώσης. Στη συνέχεια επώαση με γλουταραλδεΐδη, έκπλυση και επώαση με biotynalated δευτερογενές αντίσωμα (8 λεπτά σε 37 °C). Η δέσμευση του

αντιγόνου γίνεται ορατή με επώαση με σύμπλεγμα στρεπταβιδίνης-βιοτίνης SA/HRP, για 8 λεπτά σε 37 °C, ακολουθούμενη από επώαση με χρωμογόνο 3,3' διαφινοβενζιδίνη (DAB) και αντίχρωση με αιματοξυλίνη. Τέλος γίνεται κάλυψη των ιστολογικών τομών.

Όσον αφορά τον τρόπο ερμηνείας των αποτελεσμάτων της ανοσοϊστοχημικής χρώσης, αυτός βασίζεται σε υποκειμενικά κριτήρια δεδομένου ότι η εκτίμηση είναι ποιοτική και όχι ποσοτική.

Για τη διαβάθμιση της έκφρασης της πρωτεΐνης p185^{HER2/NEU} έχει χρησιμοποιηθεί το σύστημα HercepTest [Dako]. Η διαβάθμιση έγινε με συνδυασμό της έντασης της μεμβρανικής χρώσης. Χρησιμοποιήθηκε τετραβάθμια κλίμακα η οποία αναλύεται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας: Διαβάθμιση υπερέκφρασης p185^{HER2/NEU} πρωτεΐνης

Score	Εκτίμηση υπερέκφραση	Πρότυπο ανάπτυξης της χρώσης
0	Αρνητικό	Αρνητική χρώση ή μεμβρανική χρώση σε <10% των νεοπλασματικών κυττάρων
1+	Αρνητικό	Αμυδρή, τμηματική μεμβρανική χρώση σε >10% των νεοπλασματικών κυττάρων
2+	Ασθενώς θετικό	Ασθενής-μέτρια ολομεμβρανική χρώση σε >10% των νεοπλασματικών κυττάρων
3+	Εντόνως θετικό	Έντονη ολομεμβρανική χρώση σε >10% των νεοπλασματικών κυττάρων

Η εκτίμηση έγινε στο διθητικό στοιχείο και χρησιμοποιήθηκε εσωτερικός μάρτυρας, ο παρακείμενος μαζικός αδένας τα στοιχεία του οποίου δεν εμφανίζουν μεμβρανική χρώση. Επίσης και ο θετικός μάρτυρας ενός γνωστού με υπερέκφραση HER2 καρκινώματος του μαστού. Η κυτταροπλασματική χρώση δεν εκτιμήθηκε. Διάφοροι παράγοντες, που επηρεάζουν την εκτίμηση της χρώσης και προκαλούν διαφορές είναι η ετερογένεια της χρώσης, η εστιακή ενισχυμένη χρώση σε περιφερική θέση μικρής (κατακερματισμένης) βιοψίας η συρρίκνωση του υποστρώματος και του επιθηλίου, η κυτταροπλασματική χρώση (ομοιογενής ή Dot Antifact), η ψευδομεμβρανώδης χρώση. Στις περιπτώσεις αυτές η χρώση επαναλήφθηκε με κατάλληλο βιοψικό υλικό, μεγαλύτερη αραίωση του αντισώματος ή με εξέταση FISH για τον προσδιορισμό των αντιγράφων του γονιδίου.

Στις περιπτώσεις με διαβάθμιση 0 και 3+ ο βαθμός εκτίμησης της χρώσης είναι υψηλός 95%, ενώ αντίθετα είναι χαμηλός σε εκείνες με διαβάθμιση 1+ και 2+ οπότε έγινε πρόσθετη εξέταση FISH. Γενικά στην καθημερινή πράξη χρησιμοποιείται η ανοσοϊστοχημική μέθοδος ως αρχική εξέταση για την ανίχνευση της έκφρασης HER2 με τη χρήση τυποποιημένων τεχνικών και την εφαρμογή των συνοδών οδηγιών για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Επιπρόσθετα χρησιμοποιείται η μέθοδος FISH σε επιλεγμένες περιπτώσεις (περιπτώσεις με διαβάθμιση 2+).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

Τα αποτελέσματα όλων των μετρήσεων καταγράφηκαν και αναλύθηκαν στατιστικά. Συγκεκριμένα, αναλύθηκαν τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά τη διάγνωση της νόσου, εκτιμήθηκε η απάντηση στη θεραπεία, ο χρόνος μέχρι την υποτροπή της νόσου καθώς και η ολική επιβίωση. Ακόμη καταγράφηκε η συχνότητα εμφάνισης παρενεργειών του φαρμάκου στις ασθενείς της ομάδας Α' που λάμβαναν συνδυασμό θεραπείας με Herceptin και ταξάνες.

Τα αποτελέσματα της μελέτης επεξεργάστηκαν με στατιστικό πρόγραμμα.

Οι καμπύλες επιβίωσης κατασκευάστηκαν με τη μέθοδο Kaplan-Mayer. Η διαφορά μεταξύ των καμπυλών υπολογίστηκε με το log rank test.

Η προγνωστική σημασία των 4 κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων (ηλικία, μέγεθος του όγκου, προγεστερονικοί υποδοχείς PR, οιστρογονικοί υποδοχείς ER) εκτιμήθηκε με την ανάλυση της πολυμεταβλητής παλινδρόμησης του Cox.

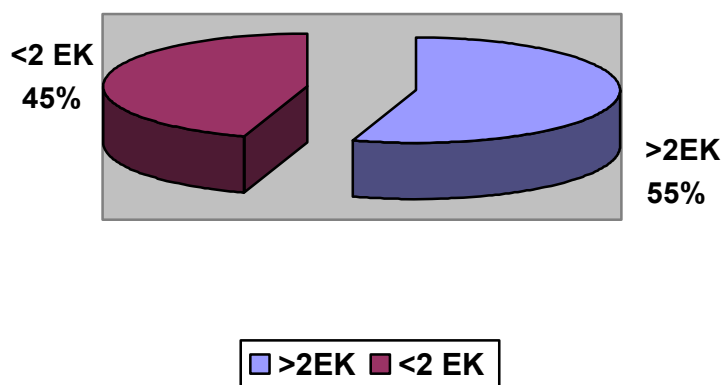
Οι διαφορές θεωρήθηκαν σημαντικές όταν η πιθανότητα ήταν $<0,05$. (Kaplan E. L. and Mayer (1958). Non parametric estimation from incomplete observation. Journal of American Statistics Association, 53, 457-481)

ΚΛΑΣΙΚΟΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί στην μελέτη συμμετείχαν 100 ασθενείς με υπερέκφραση της ογκοπρωτεΐνης p 185 του ογκογονιδίου Her 2 /neu που εμφάνισαν μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Οι ασθενείς είχαν ηλικία από 25 μέχρι 70 ετών ενώ ο μέσος όρος ηλικίας είναι 49. Τα 100 αυτά περιστατικά ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες, την ομάδα Α' που υποβλήθηκε σε θεραπεία με Herceptin σε συνδυασμό με ταξάνες και την ομάδα Β' στις ασθενείς της οποίας χορηγήθηκαν μόνο ταξάνες. Όλες οι ασθενείς της ομάδας Α' έλαβαν Herceptin σε δόση εφόδου (4 mg/kg βάρους σώματος) ακολουθούμενη από 2 mg/kg βάρους σώματος σε εβδομαδιαία βάση σε συνδυασμό με ταξάνες 100mg/m² κάθε 21 ημέρες σε 6 κύκλους. Σε όλες τις ασθενείς της ομάδας Β' χορηγήθηκαν μόνο ταξάνες (paclitaxel ή docitaxel) σε δόση 35 mg/m² εβδομαδιαίως ή 100 mg/m² κάθε 21 ημέρες σε 6 κύκλους.

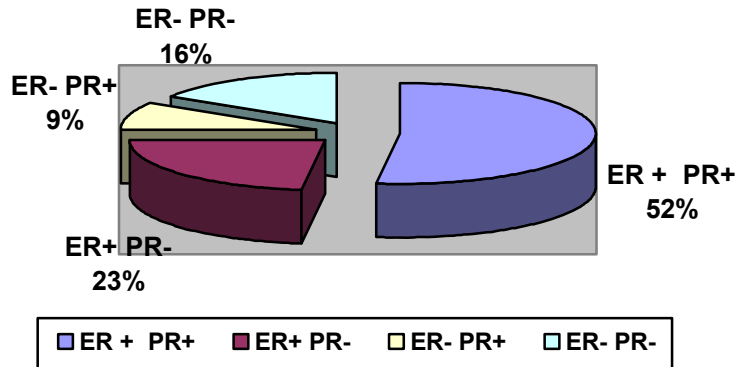
Για τις ασθενείς και των δύο ομάδων εκτιμήθηκε η προγνωστική σημασία 4 κλασικών προγνωστικών δεικτών (ηλικία, μέγεθος όγκου, προγεστερονικοί και οιστρογονικοί υποδοχείς). Στο σύνολο των ασθενών δε βρέθηκε να επηρεάζει κανένας παράγοντας τόσο τη συνολική επιβίωση, όσο και το χρόνο μέχρι την υποτροπή της νόσου.

ΜΕΓΕΘΟΣ ΟΓΚΟΥ



Το μέγεθος του όγκου ήταν μικρότερο ή ίσο με 2 εκατοστά σε 45 από τα 100 περιστατικά ενώ στα υπόλοιπα 55 περιστατικά ήταν μεγαλύτερο από 2 και μικρότερο από 5 εκατοστά.

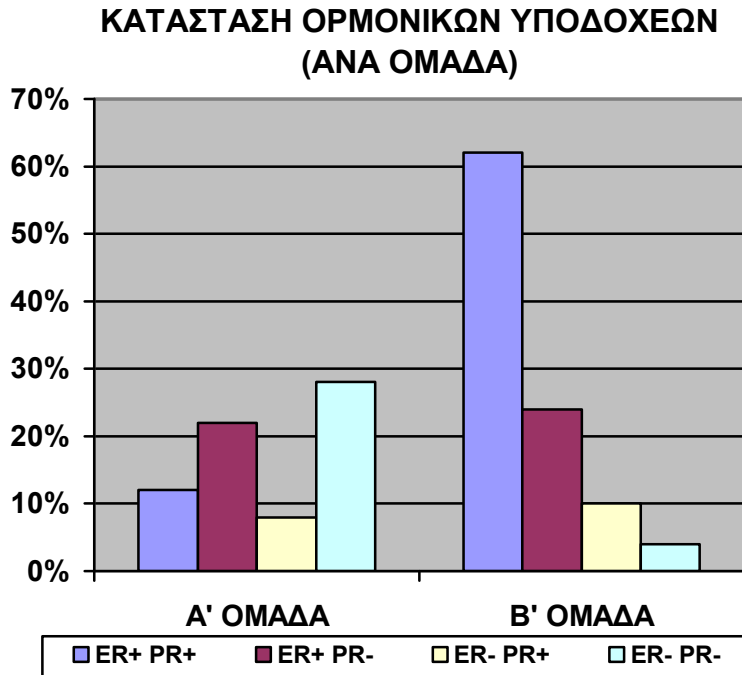
ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΟΡΜΟΝΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΣΕ ΟΛΟ ΤΟ ΔΕΙΓΜΑ



Οι ορμονικοί υποδοχείς ήταν θετικοί (προγεστερονικοί και οιστρογονικοί) σε 52 ασθενείς και αρνητικοί σε 16 (23 είχαν θετικούς οιστρογονικούς και αρνητικούς προγεστερονικούς υποδοχείς ενώ 9 είχαν αρνητικούς οιστρογονικούς και θετικούς προγεστερονικούς υποδοχείς).

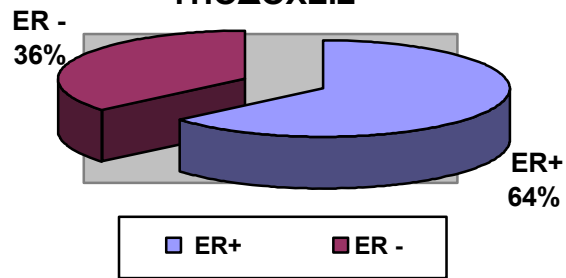
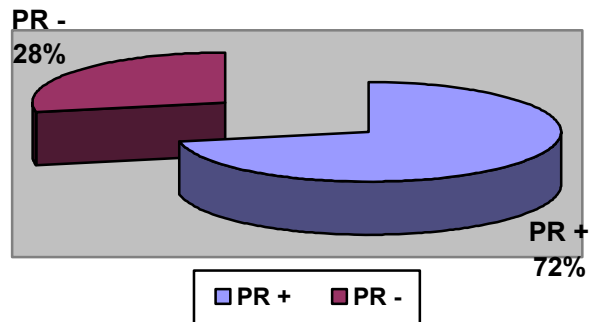
ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΟΡΜΟΝΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

ER	PR	A' ΟΜΑΔΑ	B' ΟΜΑΔΑ
ER+	PR+	21 (12%)	31 (62%)
ER+	PR-	11 (22%)	12 (24%)
ER-	PR+	4 (8%)	5 (10%)
ER-	PR-	14 (28%)	2 (4%)
Σύνολο		50	50



Στην ομάδα A βρέθηκε να επηρεάζει την ολική επιβίωση η κατάσταση των οιστρογονικών υποδοχέων ER ($p=0.005$)

Στην ομάδα B βρέθηκε να επηρεάζει η κατάσταση των προγεστερονικών υποδοχέων PR τόσο την ολική επιβίωση ($p=0.0001$), όσο και το χρόνο μέχρι την υποτροπή της νόσου ($p=0.0001$).

**Α' ΟΜΑΔΑ - ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΙΚΟΙ
ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ****Β' ΟΜΑΔΑ - ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΙΚΟΙ
ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ**

Όλες οι ασθενείς που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη εμφάνιζαν μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται τα στοιχεία σχετικά με την εντόπιση των μεταστάσεων. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι το 98% των ασθενών εμφάνιζε λεμφαδενικές μεταστάσεις ενώ τα ποσοστά μεταστάσεων στα άλλα όργανα είναι μικρότερα για τις ασθενείς της ομάδας Α'.

ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΕΣ-ΑΠΟΜΑΚΡΥΣΜΕΝΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

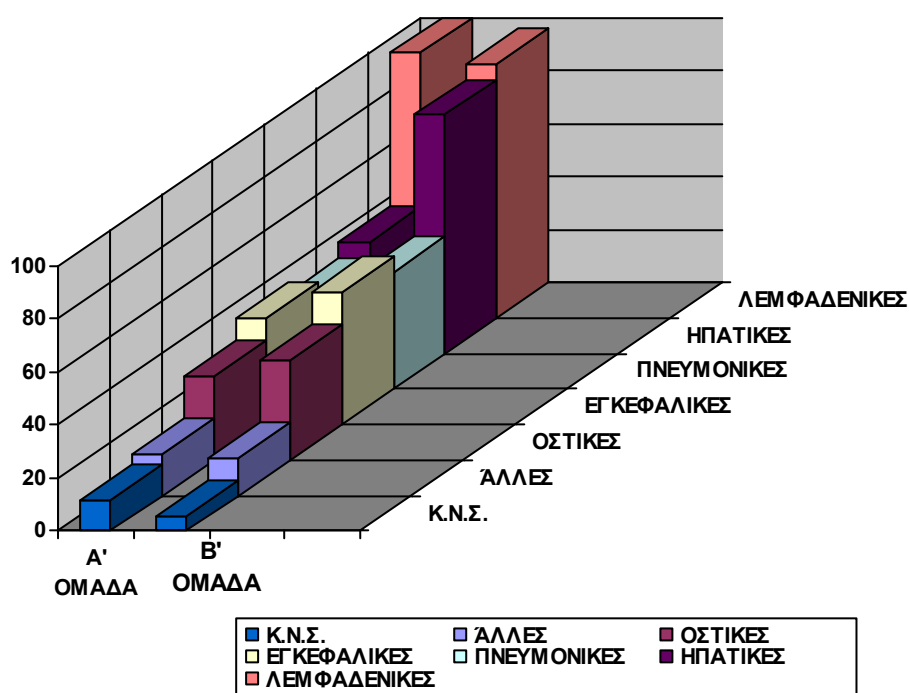
ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ	Α' ΟΜΑΔΑ	Β' ΟΜΑΔΑ
Λεμφαδενικές	50 (100)%*	48(96)%
Πνευμονικές	18(36)%	22(44)%
Ηπατικές	21(42)%	45(90)%
Οστικές	16(32)%	19(38)%
Εγκεφαλικές	20(40)%	25(50)%
Κ.Ν.Σ.	6(12%)	3(6%)
Άλλες	8(16)%	7(14)%

*Από τις ασθενείς της Α' ομάδας οι 18 εμφάνισαν μέχρι 2 λεμφαδενικές μεταστάσεις ενώ οι 32 περισσότερες.

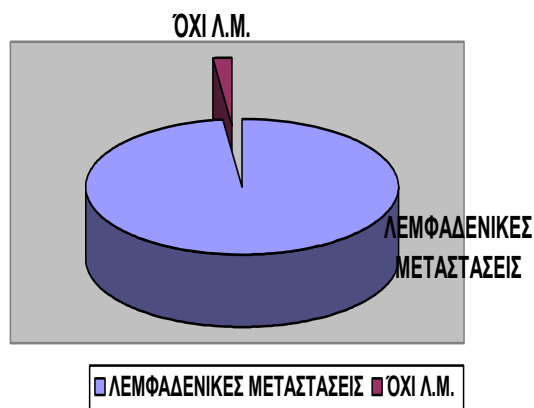
Οι ασθενείς μπορεί να είχαν πολλαπλές εστίες εξέλιξης. Η συχνότητα υποτροπής στο ήπαρ ήταν σημαντικά μειωμένη στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με το συνδυασμό Herceptin + ταξάνες.

Περισσότεροι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με Herceptin + ταξάνες παρουσίασαν υποτροπή από το Κ.Ν.Σ. από εκείνες που αντιμετωπίστηκαν με ταξάνες μόνο.

ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ



**ΠΟΣΟΣΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΣΤΟ
ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**



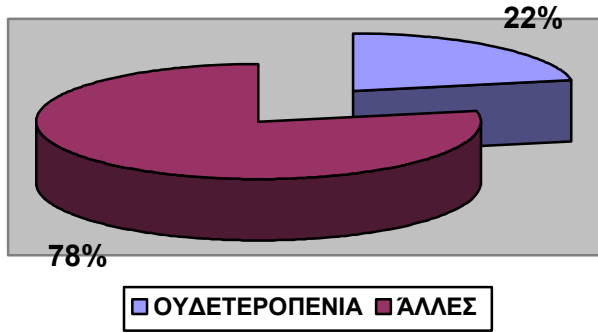
ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Από το δείγμα των 100 ασθενών συγκεντρώθηκαν στοιχεία αναφορικά με το είδος των παρενεργειών και την συχνότητα εμφάνισής τους τόσο στις ασθενείς της ομάδας Α' που χορηγήθηκε συνδυασμός τραστοζουμάμπης και ταξανών όσο και στις ασθενείς της ομάδας Β' που υποβλήθηκαν σε θεραπεία μόνο με ταξάνες.

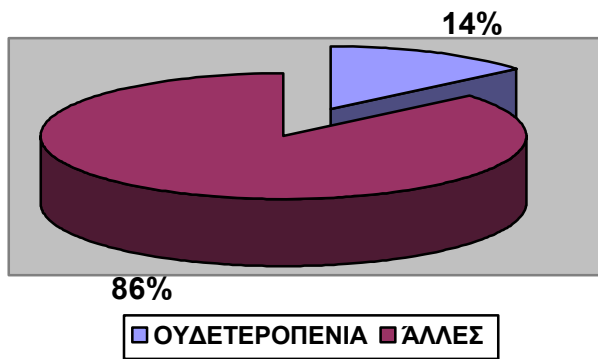
Οι κυριότερες παρενέργειες του Herceptin και των ταξανών, όπως φαίνονται από τον παρακάτω πίνακα είναι η αλωπεκία, η αδυναμία, η ναυτία, η διάρροια, το περιφερικό οίδημα και ο έμετος. Αναφέρεται επίσης εμπύρετος ουδετεροπενία τόσο στην ομάδα Α' όσο και στην ομάδα Β' σε 11/50 και 7/50 ασθενείς σε ποσοστό 22% και 14% αντίστοιχα. Παράλληλα δύο ασθενείς που τους χορηγήθηκε Herceptin + ταξάνες παρουσίασαν καρδιακή συμφορητική ανεπάρκεια. Σ' αυτές τις περιπτώσεις είχε χορηγηθεί 4 μήνες νωρίτερα doxorubicin.

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ	Α' ΟΜΑΔΑ	Β' ΟΜΑΔΑ
Αλωπεκία	65%	52%
Διάρροια	43%	35%
Αδυναμία	42%	37%
Ναυτία	40%	38%
Περιφερικό οίδημα	38%	33%
Έμετος	30%	20%
Πυρετός	28%	12%
Μυαλγία	25%	27%
Δυσκοιλιότητα	26%	23%
Στοματίτιδα	25%	16%
Κεφαλαλγία	23%	17%
Ουδετεροπενία	22%	14%
Εξάνθημα	22%	13%
Ανορεξία	20%	15%

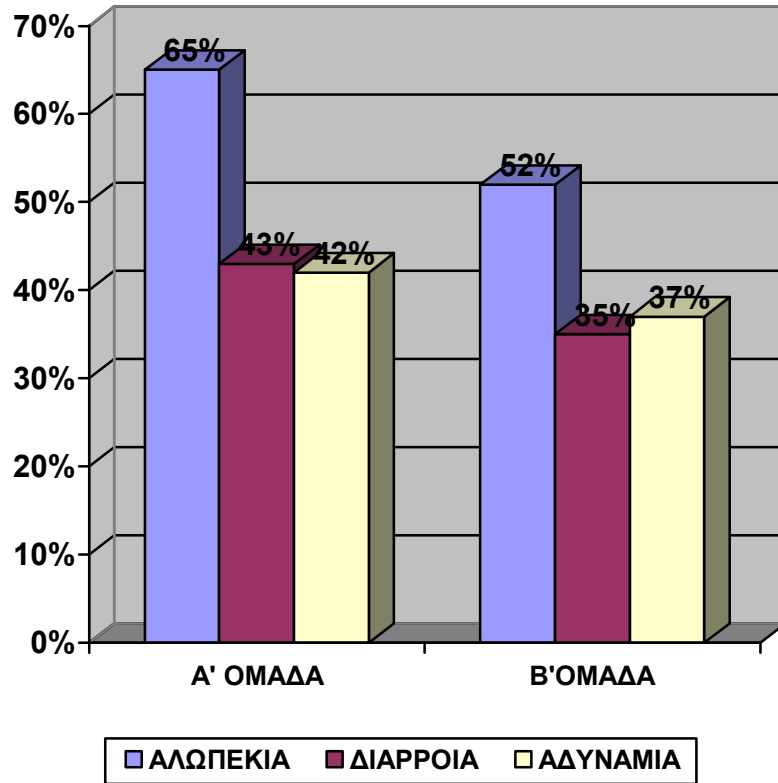
ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ - 'Α ΟΜΑΔΑ



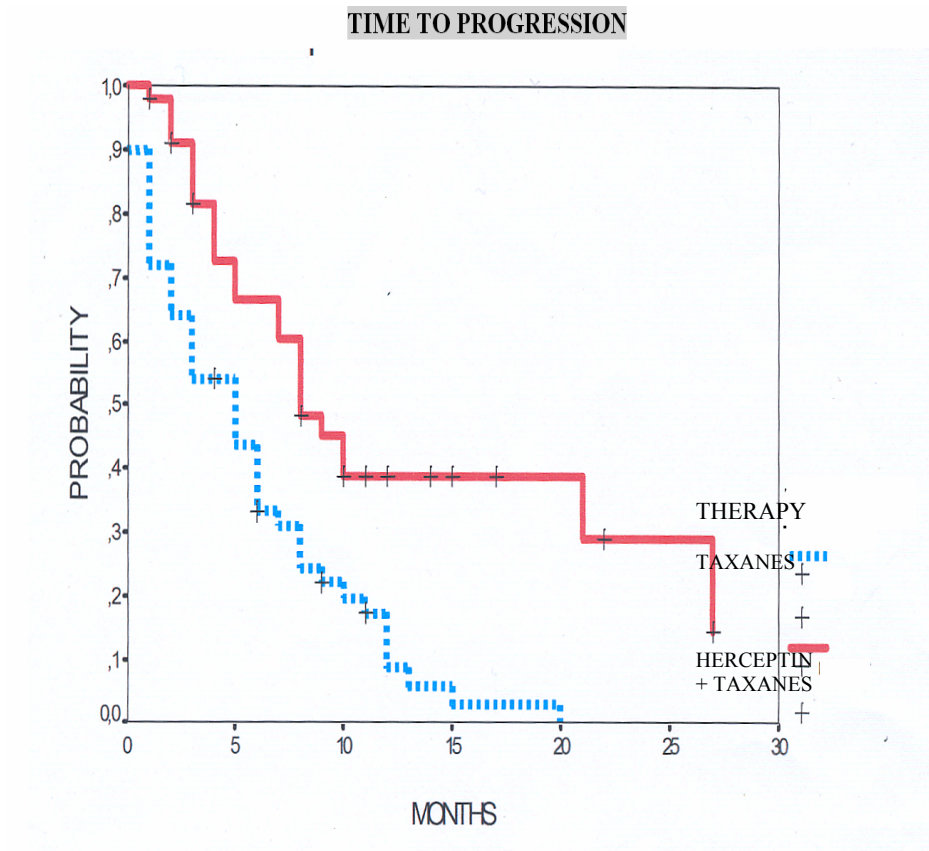
ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ - Β' ΟΜΑΔΑ



ΠΟΣΟΣΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΥΡΙΟΤΕΡΩΝ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΩΝ

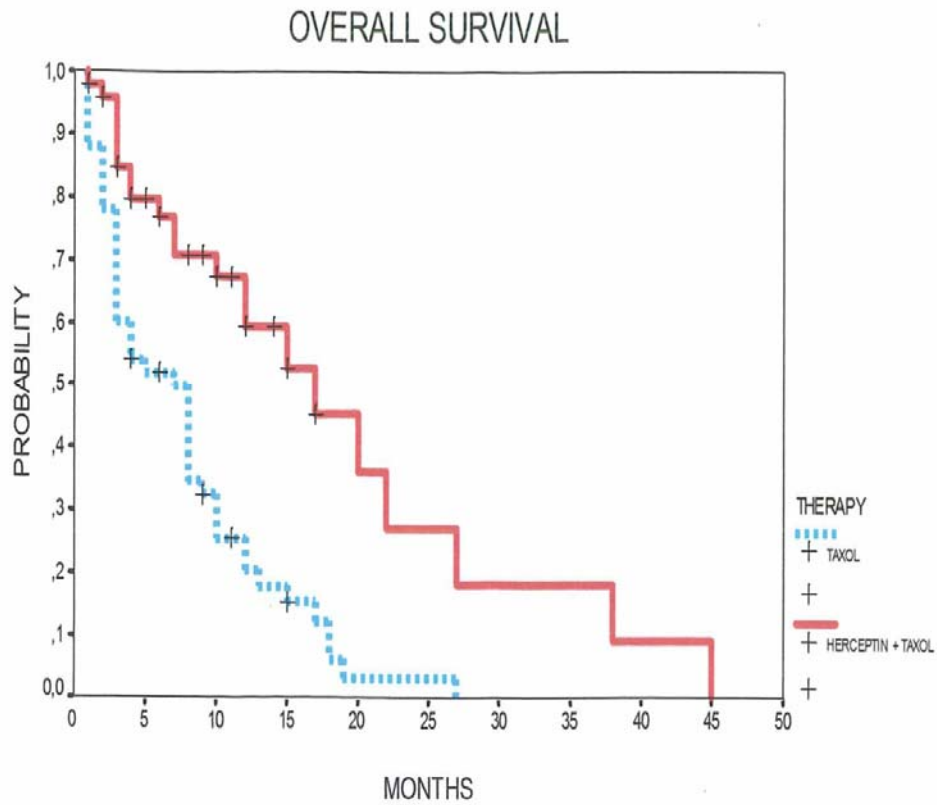


ΧΡΟΝΟΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ



Ο μέσος όρος του χρόνου υποτροπής της νόσου για τους ασθενείς της Α' ομάδας είναι 8 μήνες, ενώ για τους ασθενείς της Β' ομάδας είναι 5 μήνες.

ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ



Ο μέσος όρος συνολικής επιβίωσης για τις ασθενείς της Α' ομάδας στις οποίες χορηγήθηκε Herceptin σε συνδυασμό με ταξάνες είναι 17 μήνες σε σχέση με τις ασθενείς της Β' ομάδας στις οποίες χορηγήθηκαν μόνο ταξάνες, όπου ο μέσος όρος συνολικής επιβίωσης είναι μόνο 7 μήνες.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο συχνότερος καρκίνος του γυναικείου πληθυσμού στις ανεπτυγμένες χώρες του δυτικού κόσμου. Αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου από κακόηθες νεόπλασμα και την πρώτη αιτία θανάτου γυναικών ηλικίας 40-49 ετών.

Στην Ελλάδα αναφέρονται περίπου 4.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού κάθε χρόνο. Η συχνότητα του έχει αυξηθεί δραματικά τα τελευταία χρόνια και παρουσιάζεται κυρίως σε γυναίκες 45-55 ετών.

Όπως είναι φυσικό ο καρκίνος του μαστού λόγω της σημαντικής νοσηρότητάς του αποτελεί παγκοσμίως μια από τις πολυσυζητημένες νόσους.

Σημαντικό πεδίο έρευνας αποτελεί η ανεύρεση προγνωστικών δεικτών, ο προσδιορισμός των οποίων μπορεί να βοηθήσει στην επιλογή του καταλληλότερου και επωφελέστερου για τον ασθενή θεραπευτικού σχήματος, στην καλύτερη παρακολούθηση των ασθενών και στην ανίχνευση της πιθανότητας μετάστασης της νόσου.

Μεγαλύτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι δείκτες του καρκίνου του μαστού που θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν στην πρόγνωση της νόσου και στην έγκαιρη ανίχνευση των μεταστάσεων. Σημαντικό είναι οι δείκτες αυτοί να είναι εύκολα ανιχνεύσιμοι και να μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην σταδιοποίηση των ασθενών τόσο κατά την αρχική διάγνωση της νόσου όσο και κατά την περαιτέρω έκβασή της, καθώς και για την εξασφάλιση του καλύτερου θεραπευτικού σχήματος.

Η παρούσα μελέτη εστιάζεται στην ανίχνευση της πρωτεΐνης p185 του ογκογονιδίου HER2/neu σε ιστολογικά παρασκευάσματα. Ο HER2 υποδοχέας ανιχνεύεται στο 25-30% των καρκινωμάτων του μαστού αλλά και σε άλλα νεοπλάσματα. Μόνο στον καρκίνο του μαστού φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια και κατά συνέπεια στη θεραπεία της νόσου. Η υπερέκφρασή του συνδέεται με διάφορους αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες (μέγεθος όγκου, ανευπλοειδία, υψηλό κλάμα κυττάρων στην S φάση, αρνητικοί υποδοχείς οιστρογόνων-προγεστερόνης) και συνολικά με χειρότερη πρόγνωση τόσο σε νόσο με θετικούς λεμφαδένες όσο και σε νόσο με αρνητικούς λεμφαδένες.

Μελετήθηκαν 100 και πλέον ιστολογικά παρασκευάσματα περιπτώσεων καρκινώματος του μαστού. Επιλέχθηκαν οι περιπτώσεις γυναικών που υπερέκφραζαν την πρωτεΐνη p185 του ογκογονιδίου HER2 και είχαν αναπτύξει μεταστατική νόσο. Από αυτά τα περιστατικά 20 εμφάνιζαν ήπιο βαθμού υπερέκφραση (c-erb2 1+ ή c-erb2 2+) και 100 εμφάνιζαν έντονη υπερέκφραση (c-erb2 3+) (ομάδα υψηλού κινδύνου).

Για την ανίχνευση του γονιδίου χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της ανοσοϊστοχημείας (IHC) και η μέθοδος του φθορίζοντος in situ υβριδισμού (FISH). Ασθενείς με όγκους οι οποίοι ήταν IHC 3+ ή θετικοί στη FISH θεωρήθηκαν ως HER2 θετικοί και επομένως κατάλληλοι για θεραπεία με τραστουζουμάμπη, ενώ ασθενείς με όγκους IHC 2+ εξετάστηκαν και με τη μέθοδο FISH ώστε να καθοριστεί η καταλληλότητά τους για θεραπεία. Η μέθοδος CISH του χρωμογενή in situ υβριδισμού χρησιμοποιήθηκε σε διφορούμενα ή αμφίβολα δείγματα καρκινικού ιστού, τα οποία είχαν επεξεργαστεί προηγουμένων ανοσοϊστοχημικά.

Γενικότερα και σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία η ανοσοϊστοχημική μέθοδος χρησιμοποιείται και ως μέθοδος ρουτίνας στην ανίχνευση του erb-2 στο νεοπλασματικό ιστό. Είναι πιο οικονομική, εύκολη και με λιγότερες απαιτήσεις σε σύγκριση με άλλες τεχνικές. Η μέθοδος Fish που είναι πιο πολύπλοκη τεχνική και πιο ακριβή χρησιμοποιείται όταν χρειάζεται επιβεβαίωση (π.χ. όταν στη μέθοδο της ανοσοϊστοχημείας υπάρχουν αποκλίσεις μεταξύ των δύο μετρήσεων).

Ταξινόμηση

Τα περιστατικά ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες· την Α' ομάδα με ασθενείς ηλικίας από 27 μέχρι 74 ετών (Μ.Ο. 48,2 έτη) στις οποίες χορηγήθηκε Herceptin σε δόση εφόδου (4 mg/kg βάρους σώματος) ακολουθούμενη από 2 mg/kg βάρους σώματος σε εβδομαδιαία βάση σε συνδυασμό με ταξάνες 100mg/m² κάθε 21 ημέρες σε 6 κύκλους και στη Β' ομάδα με ασθενείς ηλικίας 25-68 ετών (Μ.Ο. 53,5) στις οποίες χορηγήθηκαν μόνο ταξάνες (paclitaxel ή docitaxel) σε δόση 35 mg/m² εβδομαδιαίως ή 100 mg/m² κάθε 21 ημέρες σε 6 κύκλους. Όλες οι ασθενείς είχαν προθεραπευθεί με διάφορα άλλα χημειοθεραπευτικά σχήματα.

Για το σύνολο των ασθενών εκτιμήθηκε για προγνωστική σημασία τεσσάρων κλασικών προγνωστικών δεικτών : η ηλικία, το μέγεθος του όγκου, οι προγεστερονικοί και οι οιστρογονικοί υποδοχείς. Στην ομάδα Α' η κατάσταση των οιστρογονικών υποδοχέων βρέθηκε να επηρεάζει την ολική επιβίωση (ER p=0.005). Στην ομάδα Β' η κατάσταση των προγεστερονικών υποδοχέων βρέθηκε να επηρεάζει τόσο την ολική επιβίωση (PR p=0.0001) όσο και το χρόνο ως την υποτροπή της νόσου (PR p=0.0001).

Το μέγεθος του όγκου στο 45% των περιστατικών ήταν μικρότερο ή ίσο με 2 cm και στο 55% ήταν μεγαλύτερο από 2 και μικρότερο από 5 cm.

Οι ασθενείς ήταν ηλικίας από 25 έως 74 ετών, ενώ ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 49 έτη.

Ωστόσο στο σύνολο των ασθενών κανένας από τους τέσσερις παραπάνω προγνωστικούς παράγοντες δε βρέθηκε να επηρεάζει στατιστικά σημαντικά τόσο τη συνολική επιβίωση όσο και το χρόνο μέχρι την υποτροπή της νόσου.

Εστίες εξέλιξης

Όλες οι ασθενείς εμφάνιζαν μεταστάσεις σε διάφορα ζωτικά όργανα του σώματος . Το 100% των περιστατικών της ομάδας Α' εμφάνιζαν λεμφαδενικές μεταστάσεις εκ των οποίων οι 18 είχαν 2 λεμφαδενικές μεταστάσεις και οι 32 περισσότερες. Από το σύνολο των ασθενών της Α' ομάδας 18 (36%) εμφάνιζαν πνευμονικές μεταστάσεις και 24 (48%) ηπατικές μεταστάσεις.

Στην ομάδα Β' επίσης 48 (96%) ασθενείς εμφάνιζαν λεμφαδενικές μεταστάσεις, 22 (44%) πνευμονικές και 27 (54%) ηπατικές μεταστάσεις.

Όλες οι ασθενείς είχαν επιβαρυντικούς παράγοντες για την έκβαση της νόσου.

Η συχνότερη υποτροπή στο ήπαρ ήταν σημαντικά μειωμένη στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με το συνδυασμό Herceptin + ταξάνες σε σχέση με τις ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ταξάνες μόνο.

Επίσης υποτροπή από το Κ.Ν.Σ. παρουσίασαν περισσότερες ασθενείς στις οποίες χορηγήθηκαν Herceptin + ταξάνες σε σχέση με εκείνες που αντιμετωπίστηκαν μόνο με ταξάνες.

Τα αποτελέσματα αυτά συμβαδίζουν με μελέτη που έκαναν ερευνητές στη Βοστώνη των Η.Π.Α., οι οποίοι αναφέρουν ότι σε 153 γυναίκες που έλαβαν τραστοζουμάμπη μόνη ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία βρέθηκε ποσοστό 34% που παρουσίασε μετάσταση στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Κ.Ν.Σ.) σε διάμεσο διάστημα 16 μηνών από τη διάγνωση και 6 μηνών από την έναρξη της θεραπείας με τραστοζουμάμπη. Η εμφάνιση μεταστάσεων στο Κ.Ν.Σ. είναι συνήθης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τραστοζουμάμπη . Αυτό οφείλεται είτε σε προεπιλογή του Κ.Ν.Σ. από τα HER-2/ neu θετικά καρκινικά κύτταρα, είτε σε φτωχή διαπερατότητα του φαρμάκου προς το Κ.Ν.Σ..

Οι εγκεφαλικές μεταστάσεις που εμφανίζονται σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Herceptin οφείλονται στην αδυναμία του φαρμάκου να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ενώ αντιθέτως ασθενείς με μεταστάσεις στο ήπαρ, τους πνεύμονες και τα οστά ανταποκρίθηκαν καλά. Γι' αυτούς τους λόγους οι ερευνητές επικεντρώνονται

περισσότερο στην ανακάλυψη θεραπειών με μονοκλωνικά αντισώματα που θα διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Παρόλο που στην παρούσα μελέτη και στο σύνολο των ασθενών κανένας παράγοντας δεν βρέθηκε να επηρεάζει στατιστικά σημαντικά τόσο τη συνολική επιβίωση όσο και το χρόνο μέχρι την υποτροπή της νόσου εν τούτοις η χορήγηση του συνδυασμού Herceptin + ταξάνες στις ασθενείς της ομάδας Α' αύξησε, σε σχέση με τις ασθενείς της Β' ομάδας, στις οποίες χορηγήθηκαν μόνο ταξάνες, το χρόνο ως την υποτροπή της νόσου από 5 μήνες σε 8 μήνες καθώς και την συνολική επιβίωση από 7 μήνες σε 17 μήνες.

Τα αποτελέσματα αυτά συγκλίνουν με τα αποτελέσματα από διάφορες μελέτες όπως αυτά της μελέτης M 77001, κατά την οποία μελετήθηκε η χορήγηση της τραστοζουμάμπης σε συνδυασμό με δοσεταξέλη συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο δοσεταξέλης σε ασθενείς με HER-2 θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Ο συνδυασμός ήταν ανώτερος από τη μονοθεραπεία (διάμεση συνολική επιβίωση 31,2 μήνες έναντι 22,7 μήνες, διάμεσος χρόνος μέχρι την εξέλιξη της νόσου 11,7 έναντι 6,1 μήνες, διάμεσος χρόνος μέχρι την αποτυχία της θεραπείας 9,8 έναντι 5,8 μήνες).

Σε άλλη κλινική έρευνα (HO 648 g) αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του συνδυασμού πακλιταξέλης και τραστοζουμάμπης σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, οι οποίες είχαν λάβει προηγουμένως συμπληρωματική θεραπεία με ανθρακυκλίνες. Η πακλιταξέλη χορηγήθηκε κάθε 3 εβδομάδες για τουλάχιστον 6 κύκλους θεραπείας, ενώ η τραστοζουμάμπη χορηγήθηκε εβδομαδιαίως μέχρι την πρόοδο της νόσου. Η μελέτη έδειξε σημαντικό όφελος για το συνδυασμό πακλιταξέλης-τραστοζουμάμπης όσον αφορά στον χρόνο μέχρι την πρόοδο της νόσου (6,9 έναντι 3,0 μήνες), το ποσοστό ανταπόκρισης (41% έναντι 17%) και τη συνολική επιβίωση (10,5 έναντι 4,5 μήνες)

Οι Salmon et al παρουσίασαν τα αποτελέσματα μιας προοπτικής, τυχαιοποιημένης μελέτης 476 ασθενών με μεταστατική νόσο, με υπερέκφραση HER-2, όπου συνέκριναν την ανταπόκριση και την επιβίωση μεταξύ ασθενών που λάμβαναν χημειοθεραπεία και τραστοζουμάμπη ως θεραπεία πρώτης γραμμής και ασθενών που λάμβαναν μόνο χημειοθεραπεία. Όσοι είχαν λάβει προηγουμένως σχήμα με ανθρακυκλίνες, έλαβαν πακλιταξέλη και αντίστροφα. Το follow-up διήρκεσε 30 μήνες. Η ανταπόκριση στη θεραπεία ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα με τη τραστοζουμάμπη (50% έναντι 32%) σε σχέση με την χημειοθεραπεία μόνο. Η διάρκεια ανταπόκρισης ήταν επίσης μεγαλύτερη (9,1 έναντι 6,1 μήνες) όπως και η συνολική επιβίωση (25,1 έναντι 20,3 μήνες) στους ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία και τραστοζουμάμπη. Η τραστοζουμάμπη εμφάνισε αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με FISH θετική νόσο για HER-s. Η ποιότητα ζωής σύμφωνα με ερωτηματολόγια αξιολόγησης επίσης βελτιώθηκε στην ομάδα της τραστοζουμάμπης. Εξαιτίας των αποτελεσμάτων στις μελέτες αυτές η τραστοζουμάμπη έλαβε έγκριση το Σεπτέμβριο του 1998 από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων & Φαρμάκων ως συμπληρωματική θεραπεία πρώτης γραμμής μαζί με χημειοθεραπεία και ως μονοθεραπεία δεύτερης γραμμής σε μεταστατικό καρκίνο του μαστού με υπερέκφραση ή ενίσχυση του HER-2.

Παρενέργειες

Τόσο οι ασθενείς της ομάδας Α', στις οποίες χορηγήθηκε Herceptin + ταξάνες, όσο και οι ασθενείς της ομάδας Β', στις οποίες χορηγήθηκαν μόνο ταξάνες παρουσίασαν παρενέργειες συνηθέστερες των οποίων είναι :

Αλωπεκία, διάρροια, αδυναμία, ναυτία, περιφερικό οίδημα, έμετος, πυρετός, μυαλγία, δυσκοιλιότητα, στοματίτιδα, καφαλαλγία και ουδετεροπενία.

Εν τούτοις στην ομάδα Α' παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης των παραπάνω παρενεργειών, γεγονός που αποδίδεται στη χρήση του Herceptin.

Σε μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (M7701) σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού που έλαβαν ντοσεταξέλη με ή χωρίς Herceptin παρατηρήθηκαν επίσης παρενέργειες σε μεγαλύτερο ποσοστό στις ασθενείς που η θεραπεία τους περιελάμβανε Herceptin. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (40% έναντι 31%) και ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 4 (34% έναντι 23%) στο σκέλος του συνδυασμού συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με ντοσεταξέλη.

Επίσης, δύο ασθενείς από την ομάδα Α' εμφάνισαν καρδιακή συμφορητική ανεπάρκεια σε ποσοστό 4%, γεγονός που αποδίδεται στη χρήση του Herceptin αλλά και στη χορήγηση ανθρακυκλίνης 4 μήνες πριν υποβληθούν σε θεραπεία με Herceptin.

Στην κλινική δοκιμή (M77001) η συχνότητα εμφάνισης της συμπτωματικής συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας στη μελέτη Herceptin και ντοσεταξέλης έναντι ντοσεταξέλης μόνης είναι 2,2% και 0% αντίστοιχα. Στη μελέτη αυτή στο σκέλος Herceptin + ντοσεταξέλη 64% των ασθενών είχαν λάβει προηγουμένως ανθρακυκλίνη συγκριτικά με 55% των ασθενών στο σκέλος ντοσεταξέλη μόνο.

Σε άλλη μελέτη από τη Γερμανία, σε 58 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού χορηγήθηκε πακλιταξέλη 90 mg/m² σε 6 εβδομαδιαίες δόσεις και τραστουζουμάμπη 2 mg/kg το λιγότερο για 48 εβδομάδες, μέχρι την εμφάνιση επιδείνωσης της νόσου. Η αναφερόμενη τοξικότητα (grade ≥ II) ήταν: λευκοπενία (28%) και αναιμία (36%). Το 61% εμφάνισε αλωπεκία και σπανιότερα εμφανίσθηκε μυαλγία (10%), περιφερική νευροπάθεια (12%), ναυτία και έμετοι (10%). Ανταπόκριση της νόσου αναφέρθηκε σε 34 περιπτώσεις (69%), συμπεριλαμβανομένων και 10 (20%) ασθενών με πλήρη ανταπόκριση της νόσου.

Η καρδιακή ανεπάρκεια από τραστουζουμάμπη μοιάζει κλινικά με αυτή που προκαλείται από ανθρακυκλίνες, υπάρχουν όμως σημαντικές διαφορές. Η δοξορουμπικίνη προκαλεί δοσοεξαρτώμενη καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ η τραστουζουμάμπη όχι. Η δοξορουμπικίνη προκαλεί σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια με μικρά περιθώρια αναστρεψιμότητας, ενώ η τραστουζουμάμπη προκαλεί συνήθως ασυμπτωματική πτώση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, που είναι υποστρέψιμη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Η σημασία της έκφρασης του HER2 στις ασθενείς με μεταστατική νόσο οδήγησε στην ενσωμάτωση του παράγοντα αυτού στο θεραπευτικό αλγόριθμο του καρκίνου του μαστού. Η υπερέκφρασή του συνδέεται με διάφορους αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες και συνολικά με χειρότερη πρόγνωση τόσο σε νόσο με θετικούς λεμφαδένες όσο και σε νόσο με αρνητικούς λεμφαδένες. Αποδεικνύεται ότι το HER2 είναι ο καταλληλότερος στόχος αφού σχετίζεται ισχυρά με την καρκινογένεση και υπερεκφράζεται μόνο στους καρκινικούς ιστούς και όχι στους φυσιολογικούς, ενώ ανευρίσκεται τόσο σε νόσο αρχικού σταδίου όσο και σε μεταστατική νόσο.

2. Η επιλογή του μονοκλωνικού αντισώματος τραστουζουμάμπης (Herceptin) για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών που υπερεκφράζουν το ογκογονίδιο HER2 και έχουν μεταστατική νόσο αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής.

3. Στην παρούσα μελέτη αποδεικνύεται ότι η συγχορήγηση του Herceptin με ταξάνες υπερέχει σε σχέση με τη χορήγηση ταξανών μόνο, διότι αύξησε το χρόνο έως την υποτροπή της νόσου από 5 μήνες σε 8 μήνες και τη συνολική επιβίωση από 7 μήνες σε 17 μήνες.

4. Οι παρενέργειες που προκαλούνται εξ' αιτίας της προσθήκης του Herceptin στη θεραπεία με ταξάνες αντιμετωπίζονται εύκολα με τη χορήγηση παρακεταμόλης και κορτικοστεροειδών. Η καρδιοτοξικότητα που οφείλεται στη χορήγηση Herceptin παρουσιάζεται σε μικρό ποσοστό των ασθενών 2,2% και είναι υποστρέψιμη, με τη διακοπή του φαρμάκου. Για τους λόγους αυτούς το μονοκλωνικό αντίσωμα τραστουζουμάμπη αποτελεί ένα ασφαλές και αποτελεσματικό φάρμακο στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού.

5. Στο σύνολο των ασθενών εκτιμήθηκε η προγνωστική σημασία 4 κλασικών προγνωστικών δεικτών όπως η ηλικία, το μέγεθος του όγκου, οι προγεστερονικοί και οι οιστρογονικοί υποδοχείς. Κανένας από τους παραπάνω προγνωστικούς δείκτες δε βρέθηκε να επηρεάζει στατιστικά σημαντικά το χρόνο έως την υποτροπή της νόσου καθώς και επίσης και τη συνολική επιβίωση.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το c-erb-B2 (Her-2/neu) πρωτο-ογκογονίδιο αποτελεί ένα μέλος της οικογένειας (ομάδας) των ογκογονιδίων της τυροσινוקινάσης, το οποίο κωδικοποιεί τον HER2υποδοχέα, μια μεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη ομόλογη αλλά ξεχωριστή του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (epidermal growth factor receptor family). Το ογκογονίδιο αυτό έχει περιγραφεί στο 25% των καρκινωμάτων του μαστού. Η ενίσχυσή του εμφανίζεται πρώιμα στην εξέλιξη του καρκίνου με κακή πρόγνωση σε όλα τα στάδια ανάπτυξης του καρκίνου του μαστού. Η υπερέκφραση της ογκοπρωτεΐνης p185 Her-2/neu φαίνεται να εμπλέκεται στην κινητική του καρκίνου κυττάρου, γεγονός που συνδυάζεται με την περαιτέρω μεταστατική ικανότητά του.

Στη μελέτη αυτή έγινε ανίχνευση της πρωτεΐνης p185 Her-2/neu του ογκογονιδίου σε ιστολογικά παρασκευάσματα καρκίνου του μαστού, από τα οποία στη συνέχεια διαχωρίστηκαν οι περιπτώσεις εκείνες που εμφάνιζαν μεταστατική νόσο και υπερέκφραση της πρωτεΐνης. Συγκεντρώθηκαν 20 περιστατικά που εμφάνιζαν ήπιου βαθμού υπερέκφραση και 100 περιστατικά με έντονη υπερέκφραση (c-erb2 3+). Η ανίχνευση έγινε με τη μέθοδο της ανοσοϊστοχημείας και του φθορίζοντος *in situ* υβριδισμού FISH. Στη συνέχεια συνεκτιμήθηκαν οι κλασικοί προγνωστικοί παράγοντες όπως η ηλικία, η κατάσταση των προγεστερονικών και οιστρογονικών υποδοχέων και το μέγεθος του όγκου.

Τα αποτελέσματα επεξεργάστηκαν με στατιστικό πρόγραμμα. Η προγνωστική σημασία των κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων (μέγεθος όγκου, ηλικία προγεστερονικοί και οιστρογονικοί υποδοχείς) εκτιμήθηκε με την ανάλυση της πολυμεταβλητής παλινδρόμησης του cox. Οι διαφορές θεωρήθηκαν σημαντικές όταν η πιθανότητα ήταν <0.05

Στο σύνολο των ασθενών δε βρέθηκε να επηρεάζει κανένας παράγοντας τόσο τη συνολική επιβίωση, όσο και το χρόνο μέχρι την υποτροπή της νόσου.

Στη σύγχρονη θεραπευτική χρησιμοποιείται με επιτυχία το εξανθρωποποιημένο αντίσωμα Trastuzumab (Herceptin) για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού και σε ασθενείς που υπερεκφράζουν την ογκοπρωτεΐνη p185 του γονιδίου Her-2/neu.

Η τραστουζουμάμπη κατευθύνεται έναντι της ογκοπρωτεΐνης HER2. Αναγνωρίζει και συνδέεται εκλεκτικά με την εξωκυττάρια μοίρα του HER2 στην επιφάνεια των κυττάρων του καρκίνου του μαστού. Στον τρόπο δράσης της εμπλέκονται αντιδράσεις υπερευαισθησίας (κυτταρολογική ή κυτταροτοξική αντίδραση), αναστολή της αποβολής του HER2 στον εξωκυττάριο χώρο, αναστολή της ενεργοποίησης του μονοπατιού (P13K), της αγγειογένεσης και της G1 φάσης του κυτταρικού κύκλου.

Μελετήθηκαν 100 περιπτώσεις μεταστατικού καρκινώματος του μαστού γυναικών Μ. Η. 47,5 ετών με υπερέκφραση της ογκοπρωτεΐνης p185 Her-2/neu (c-erbB2 3+) οι οποίες ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες:

A' ομάδα 50 ασθενών Μ.Η. 50,5 ετών στις οποίες χορηγήθηκε Herceptin (Trastuzumab) σε συνδυασμό με ταξάνες (Herceptin/εβδομάδα, ταξάνες/κάθε 21 ημέρες/6 κύκλοι)

B' ομάδα 50 ασθενείς Μ.Η. 46,5 ετών στις οποίες χορηγήθηκαν μόνο ταξάνες paclitaxel ή docetaxel/εβδομάδα/6 κύκλοι.

Όλες οι ασθενείς ήταν προθεραπευμένες με άλλα χημειοθεραπευτικά σχήματα.

- i Το μέγεθος του όγκου ήταν < 2 εκ. στο 45% των περιστατικών και >2 και <5 εκ. στο 55% των περιστατικών
- ii Οι ορμονικοί υποδοχείς ήταν θετικοί στο 52% και αρνητικοί στο 16% των ασθενών

- iii Το 98% εμφάνιζαν λεμφαδενικές μεταστάσεις, ενώ τα ποσοστά μεταστάσεων στα άλλα όργανα ήταν μικρότερα για τις ασθενείς της ομάδας Α' Η συχνότητα υποτροπής στο ήπαρ ήταν σημαντικά μειωμένη στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με το συνδυασμό Herceptin + ταξάνες, ενώ αντιθέτως υποτροπή από το Κ.Ν.Σ. εμφάνισαν περισσότερες ασθενείς της ομάδας Α' σε σχέση με αυτούς της ομάδας Β'
- iv Συνήθεις παρενέργειες που εμφανίστηκαν και στις δύο ομάδες ήταν : αλωπεκία, ναυτία, διάρροια, έμετος και περιφερικό οίδημα. Στην ομάδα Α' το 22% των ασθενών παρουσίασε εμπύρετο ουδετεροπενία και αντίστοιχα το 14% των ασθενών στην ομάδα Β'. Στις ασθενείς που χρησιμοποιήθηκε Herceptin + ταξάνες παρουσιάστηκε καρδιοτοξικότητα σε ποσοστό 2%, η οποία ήταν υποστρέψιμη με τη διακοπή του φαρμάκου.
- v Ο Μ.Ο. του χρόνου υποτροπής της νόσου για τις ασθενείς της Α' ομάδας ήταν 8 μήνες, ενώ για τις ασθενείς της Β' ομάδας 5 μήνες.
- vi Ο Μ.Ο. συνολικής επιβίωσης για τις ασθενείς της Α' ομάδας, στις οποίες χορηγήθηκε ο συνδυασμός Herceptin + ταξάνες είναι 17 μήνες, ενώ για τις ασθενείς της Β' ομάδας 7 μήνες.
- vii Το Herceptin αποτελεί αποτελεσματικό και ασφαλές φάρμακο για την πρώτης γραμμής θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού.

SUMMARY

The c-erb-B2 (Her-2/neu) proto-oncogene, which is a member of the receptors tyrosine kinase oncogenes, encodes the HER2 receptor, a cell membrane surface-bound receptor tyrosine kinase, member of the epidermal growth factor family. 25% of breast cancers present amplification of the HER2/neu gene or overexpression of its protein product which is associated with worse prognosis and increased disease recurrence. Overexpression of the p185 Her-2/neu oncoprotein seems to be associated with increased cell motility and hence with the cellular metastatic ability.

In the present study the p185 Her-2/neu oncoprotein was detected in tumor tissue sections of breast cancer and the cases that presented metastatic breast cancer and overexpression of the protein were selected. 20 cases presented c-erb2 2+ immunostaining, whereas 100 presented c-erb2 3+ immunostaining. Immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridization were the methods used for the detection of the p185 Her-2/neu oncoprotein. Classic prognostic factors such as age, progesteron and estrogen receptor status and the tumor size were also evaluated in this study.

A statistical analysis was performed and suited statistical models were applied for the extraction of the results of this study. The prognostic significance of the clinical parameters (tumor size, age progesteron and estrogen receptors) was estimated by the Cox model (multivariate regression analysis). For $p < 0.05$ were the results of the analysis considered statistically significant.

None of the classic prognostic factors were found to influence neither the overall survival rate nor the rate of the time to progression of the disease regarding all of the patients.

In modern therapeutics the humanized monoclonal antibody Trastuzumab (Herceptin) is being successfully used as treatment for metastatic breast cancer in patients that overexpress the p185 oncoprotein encoded by the Her-2/neu oncogene.

Trastuzumab is directed against the oncoprotein HER2. It consists of two antigen-specific sites that bind to the juxtmembrane portion of the extracellular domain of the HER2 receptor. The mechanism of action includes hypersensitivity reactions (citostatic and cytotoxic - activation of antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC)), inhibition of shedding of the extracellular domain of HER2, inhibition of the activation of the P13K pathway, inhibition of angiogenesis and arrest during the G1 phase of the cell cycle.

100 female patients with metastatic breast cancer were included in this study. Average age was 47,5 years and they all presented overexpression of the p185 Her-2/neu oncoprotein (c-erbB2 3+). The patients were divided categorized into two groups:

Group A: 50 patients, average age 50,5 years. They were treated with Herceptin (Trastuzumab) combined with taxanes (Herceptin/week, taxanes/every 21 days/6 cycles).

Group B: 50 patients, average age 46,5 years. They were treated with taxanes alone (paclitaxel or docetaxel/week/6 cycles).

All of the patients had previously received other chemotherapy regimens.

- i The tumor size was < 2 cm in 45% of the patients and > 2 and < 5 cm in 55% of the patients.
- ii The hormone receptors were positive in 52% and negative in 16% of the cases.
- iii 98% presented lymphatic metastases, while the percentages of other metastases to other organs were lower regarding patients from group A.

Hepatic recurrence frequency was significantly lower in patients treated with the combination Herceptin plus taxanes, whereas recurrence in the Central Nervous System was developed by more patients from group A than from group B.

- iv Common side effects that have been reported by patients from both groups were: alopecia, nausea, diarrhea, emesis and peripheral oedema. In group A 22% of the patients and in group B 14% of the patients developed febrile neutropenia. 2% of the patients treated with Herceptin plus taxanes developed cardiotoxicity, which was reversible with the discontinuation of the treatment.
- v The average time-to-progression rate for patients in group A was 8 months, whereas for patients in group B it was 5 months
- vi The overall survival rate for patients in group A, that were treated with Herceptin combined with taxanes was 17 months, whereas for patients in group B it was 7 months.
- vii Generally Herceptin is an efficient and safe drug for use as first-line treatment of metastatic breast cancer.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Σάββας Α, Επίτομη Ανατομική του Ανθρώπου, 1979; 410-412
2. Πινακίδης Μ, Μπούτης Λ, Καρκίνος Μαστού, University Studio Press, 1993; 19-25
3. Μαρκόπουλος Χ, Ανατομία και φυσιολογία του μαστού, Παθήσεις μαστού, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης, 2004; 1-6
4. Donegan and Spratt, Gross Anatomy of the breast, Cancer of the breast, Saunders(ed), Elsevier Science, USA, 2002; 29-44
5. Πινακίδης Μ, Μπούτης Λ, Καρκίνος Μαστού, University Studio Press, 1993; 26-31
6. Donegan and Spratt, Physiology and Function of the breast, Cancer of the breast, Saunders(ed), Elsevier Science, USA, 2002; 45-56
7. Donegan and Spratt, Epidemiology of Breast Cancer, Cancer of the breast, Saunders(ed), Elsevier Science, USA, 2002; 111-132
8. Bernstein L, Teal CR, Joslyn S, Wilson J, Ethnicity-related variation in breast cancer risk factors, Cancer, 2003; 97: 222-229
9. Μαρκόπουλος Χ, Καρκίνος μαστού, Γενικά στοιχεία, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης, 2004; 93-96
10. Landis SH, Murray T, Bolden S et al. Cancer Statistics, CA Cancer J Clin, 1999; 49-58
11. Dupont WD, Page DL, Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease, N Engl J Med, 1985; 146-149
12. U.I.C.C. Manual of Clinical Oncology. 5th Ed. Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg-New York 1990, p. 253-271.
13. Spratt J, Donegan W: "Diagnosis" in Cancer of the Breast. Ed. Saunders Co. Philadelphia 1988, p. 125-166.
14. Iglehart JD, Smith LB: Diseases of the Breast in Sabiston Textbook of Surgery. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM. Ed. Saunders Elsevier Philadelphia 2004, p. 851-899.
15. Μαρκόπουλος Χ. Παθήσεις του Μαστού. Βασικός παρακλινικός έλεγχος. Στο βιβλίο Μ.Ν.Σέχα: Χειρουργική, Τόμος ΙΙ, σελ. 500, Αθήνα 1995.
16. Haagensen CD, Badian C, Haagensen DE, Breast Carcinoma, Risk and Detection, WB Saunders, Philadelphia, 1991; 45-47
17. Markopoulos C., Gogas H, Alevizou-Terzaki B, Gogas J, CA+ 15-3 in the Prediction of Recurrence of Breast Cancer, Breast Disease 7(1): 1-5, 1994
18. Tabar L, Yen MF, Vitak B, Chen HH, Smith RA, Duffy SW, Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening, Lancet, 2003; 26: 1405-1410
19. Kothari A, Fentiman IS, Diagnostic delays in breast cancer and impact on survival, Int J Clin Pract, 2003; 57: 200-203
20. Coombes RC, Powles T, Ford HT, Gazet J-c: Breast Cancer Management. Academic Press, London 1981.
21. Moskowitz M: Breast Imaging in Cancer of the Breast. Spatt J, Donagen W. Ed. Saunders Co. Philadelphia 1988, p. 167-205.
22. Κωνσταντέζ Ι: Η διαγνωστική συμβολή της μαστογραφίας στις παθήσεις του μαστού. Ιατρική 1985; 47(1): 18-26.
23. Smart CR, Byrne C, Smith RA. Twenty-year-follow-up of the breast cancer diagnosed during the Breast Cancer Detection Demonstration Project. CA Cancer J Clin 1977; 47:134-149
24. Coumot PA, Lesur A, Frouge Ch: Numericalisation and recognition of the forms of microcalcifications. In : Semology. Eds. L. Ioannidou-Mouzaka, NJ. Agnantis, I. Karydas. Elsevier Science Publ Amsterdam 1992, p.99-104.

25. Konfopoulos C, and Ioannidou-Mouzaka L: Microcalcifications in the breasts. In Senology Eds. L. Ioannidou-Mouzaka, NJ. Agnantis, I. Karydas. Elsevier Science Publ Amsterdam 1992, p.99-104
26. Frouge G, Coumot PA, Lesur A, et al: Morphometrical analysis of breast microcalcifications after indirect nummerisation. In Senology Eds. L. Ioannidou-Mouzaka, NJ Agnantis, I. Karydas. Elsevier Science Publ Amsterdam p.65-68.
27. <http://www.acr.org> (American College of Radiology)
28. Crystal P, Strano S, Keen JD, et a: Digital and Film Mammography. NEJM 2006; 354:765-767.
29. Dershaw DD: Film or Digital Mammographic Screening? NEJM 2005; 353: 1846-47.
30. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH: Comparison of the performance of screening mammography, physical examination and breast U/S and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. Radiology 2002;225(1): 165-175
31. Σβάρνα Ε, Lattanzio Ε: Ο Υπερηχογραφικός έλεγχος των Μαστών βασικό συμπλήρωμα της Μαστογραφίας. Σύγχρονη Μαστολογία. Ιωαννίδου-Μουζάκα Λ, Μανδρέκας Απόστολος, Μπαρμπούνης Β. Εκδ. Πασχαλίδης. Αθήνα 2007:389-412.
32. Τάτσης Χ: Υπερηχογραφική Απεικόνιση των Καλοήθων και Κακοήθων Όγκων του Μαστού. Σύγχρονη Μαστολογία. Ιωαννίδου-Μουζάκα Λ, Μανδρέκας Απόστολος, Μπαρμπούνης Β. Εκδ. Πασχαλίδης. Αθήνα 2007: 413-423.
33. Fornage B, Faroux MJ, Simatos A: Breast Masses US-guided fine needle aspiration biopsy. Radiology 1987; 162: 409-414.
34. Homer KK, Smith TJ, Marchant DJ: Outpatient needle localization and biopsy for nonpalpable breast lesions. JAMA 1984; 252: 2452-54
35. Warner E, PLewes DB, Hill KA, et al: Surveillance of BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers with MRI, ultrasound, mammography and clinical breast examination. JAMA 2004; 292: 1317-1325.
36. Kuhl CK: MR-imaging of breast tumors. Eur Radiol 2000; 10: 46-58.
37. Pisano ED, Fajardo LL, Caundry PJ, et al: Fine-needle aspiration biopsy of non-palpable breast lesion in a multi-center clinical trial: results from the radiologic diagnostic oncology group V. Radiology 2001; 219(3): 785-92.
38. Ντουμιτρίου Κ, Γεωργούντζος Β : Η προσφορά των απεικονιστικών μεθόδων στην ανακάλυψη του μη ψηλαφητού καρκίνου του μαστού και η εντόπισή του. Σύγχρονη Μαστολογία. Ιωαννίδου-Μουζάκα Λ, Μανδρέκας Απόστολος, Μπαρμπούνης Β. Εκδ. Πασχαλίδης. Αθήνα 2007:441-60.
39. Owings DN, Hann L, Schmitt SJ: How thoroughly should needle localization breast biopsies be samples for microscopic examination? Am J Surg Pathol 1990; 14: 578-583.
40. Rush FB: Breast Biopsy. In Principles of Surgery. Schwartz, Shires, Spencer, 4th Ed. McGraw-Hill Book Co. Singapore 1987, p. 537.
41. Tumors of the Breast and Female Genital Organs Pathology and Genetics. World Health Organization (W.H.O.). Classification of Tumors. Edited by F.A. Tavassoli & P. Deville. Lyon 2003, p. 37-41.
42. Scarff RW, Totloni H (1968). International Histological Classification of Tumors, n^o2. Histological Typing of Breast Tumors. World Health Organization: Geneva
43. World Health Organization (1981). International Histological Classification of Tumors: Histologic Types of Breast Tumors. Geneva
44. Kollias J, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW (1997). Early-onset breast cancer—histopathological and prognostic considerations. Br J Cancer 75: 1318-1323

45. Alfred DC, Mohsin SK, Fuqua SA(2001). Histological and biological evolution of human premalignant breast disease. *Endocr Relat Cancer* 8: 47-61
46. Iqbal M, Davies MP, Shoker BS, Jarvis C, Sibson DR, Sloane JP (2001). Subgroups of non-atypical hyperplasia of breast defined by proliferation of oestrogen receptor-positive cells. *J Pathol* 193: 333-338
47. Shoker BS, Jarvis C, Sibson DR, Walker C, Sloane JP (1999). Oestrogen receptor expression in the normal and precancerous breast. *J Pathol* 188: 237-244
48. National Co-ordinating Group for Breast Screening Pathology (1995). Pathology Reporting. In: Breast screening pathology, Breast screening pathology 2nd ed. ed. NHSBSP Publications.
49. Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP, Gusterson BA, Anderson TJ, Van de Vijver MJ, Farid LM, Venter D, Antoniou A, Storfer-Isser A, Smyth E, Steel CM, Haites N, Scott RJ, Goldgar D, Neuhausen S, Daly PA, Ormiston W, McManus R, Scherneck S, Ponder BA, Ford D, Petro J, Stoppa-Lyonnet D, Bignon YJ, Struwing JP, Spurr NK, Bishop DT, Klijn LGM, Devilee P, Cornelisse CJ, Lasset C, Lenoir G, Barkardottir RB, Eglisson V, Hamann U, Chang-Claude J, Sobol H, Weber B, Stratton MR, Easton DF. (1998). Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst* 90: 1138-1145
50. Azzopardi AG (1979). Problems in Breast Pathology. JG Azzopardi (Ed.) WB Saunders: Philadelphia.
51. Tavassoli FA (1992). Pathology of the Breast. Appleton and Lange: Stanford.
52. du Toit RS, Locker Ap, Ellis IO, Elston CW, Nicholson RI, Blamey RW (1989). Invasive lobular carcinomas of the breast—the prognosis of histopathological subtypes. *BR J Cancer* 60: 605-609
53. Newman PL, Fletcher CD (1991). Smooth muscle tumours of the external genitalia: clinicopathological analysis of a series. *Histopathology* 18: 523-529
54. Haagensen CD, Lane N, Lattes R, Bodian C (1978). Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer* 42: 737-769
55. Rudas M, Neumayer R, Gnant MF, Mittelbock M, Jakesz R, Reiner A (1997). p53 protein expression, cell proliferation and steroid hormone receptors in ductal and lobular in situ carcinomas of the breast. *Eur J Cancer* 33: 39-44
56. Somerville JE, Clarke LA, Biggart JD (1992). c-erbB-2 overexpression and histological type of in situ and invasive breast carcinoma. *J Clin Pathol* 45: 16-20
57. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Wilkie H, Ballard-Barbash R (2000). Mortality among women with ductal carcinoma in situ of the breast in the population-based surveillance, epidemiology and end results program. *Arch Intern Med* 160 : 953-958
58. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW (1992). Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological Type. Relationship with survival in a large study with long-term follow up. *Histopathology* 20: 479-489
59. Martinez V, Azzopardi JG, (1979). Invasive lobular carcinoma of the breast: incidence and variants. *Histopathology* 3: 467-488
60. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, Vincent-Salomon A, Beuzeboc P, Dorval T, Durand JC, Fourquet A, Pouillart P (1996) Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer* 77: 113-120
61. Toikkanen S, Pylkanen L, Joensuu H (1997). Invasive lobular carcinoma of the breast has better short- and long-term survival than invasive ductal carcinoma. *Br J Cancer* 76: 1234-1240

62. Winchester DJ, Chang HR, Graves TA, Menck HR, Bland KI, Winchester DP, (1998) A comparative analysis of lobular and ductal carcinoma of the breast: presentation, treatment and outcomes. *J Am Coll Surg* 186: 416-422
63. Di Constanzo D, Rosen PP, Gareen I, Franklin S, Lesser M (1990). Prognosis in infiltrating lobular carcinoma. An analysis of "classical" and variant tumors. *Am J Surg Pathol* 14: 12-23
64. a. Αγνάντη Ν., Μαλάμου-Μήτση Β., Στεφάνου Δ., Σκοπελίτου Α., Ειδική Παθολογική Ανατομική, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, 2000, 28-46
b. Lesser ML, Rosen PP, Kinne DW (1982). Multicentricity and bilaterality in invasive breast carcinoma. *Surgery* 91: 234-240
65. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, Vincent-Salomon A, Beuzeboc P, Dorval T, Durand JC, Fourquet A, Pouillart P (1996). Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer* 77: 113-120
66. Silverstein MJ, Lewinsky BS, Waisman JR, Gierson ED, Colburn WJ, Senofsky GM, Gamagami P (1994). Infiltrating lobular carcinoma. Is it different from infiltrating duct carcinoma? *Cancer* 73: 1673-1677
67. Winchester DJ, Chang HR, Graves TA, Menck HR, Bland KI, Winchester DP, (1998) A comparative analysis of lobular and ductal carcinoma of the breast: presentation, treatment and outcomes. *J Am Coll Surg* 186: 416-422
68. Eusebi V, Magalhaes F, Azzopardi AG (1992). Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: an aggressive tumor showing apocrine differentiation. *Hum Pathol* 23: 655-662
69. Middleton LP, Palacios DM, Bryant BR, Krebs P, Otis CN, Merino MJ (2000). Pleomorphic lobular carcinoma: morphology, immunohistochemistry, and molecular analysis. *Am J Surg Pathol* 24: 1650-1656
70. Weidner N, Semple JP (1992). Pleomorphic variant of invasive lobular carcinoma of the breast. *Hum Pathol* 23; 1167-1171
71. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, Vincent-Salomon A, Beuzeboc P, Dorval T, Durand JC, Fourquet A, Pouillart P (1996). Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer* 77: 113-120
72. Zafrani B, Aubriot MH, Mouret E, de Cremoux P, De Rycke Y, Nicolas A, Boudou E, Vincent-Salomon A, Magdelenat H, Sastre-Garau X (2000) High sensitivity of Immunohistochemistry for the detection of hormone receptors in breast carcinoma: comparison with biochemical determination in a prospective study of 793 cases. *Histopathology* 37: 536-545
73. Porter PL, Garcia R, Moe R, Corwin DJ, Gown AM (1991). C-erbB-2 oncogene protein in in situ and invasive lobular breast neoplasia. *Cancer* 68: 331-334
74. Rozan S, Vincent-Salomon A, Zafrani B, Validire P, de Cremoux P, Bernoux A, Nieruchalski M, Fourquet A, Clough K, Dieras V, Pouillart P, Sastre-Garau X (1998). No significant predictive value of c-erbB-2 or p53 expression regarding sensitivity to primary chemotherapy or radiotherapy in breast cancer. *Int J Cancer* 79: 27-33
75. Soomro S, Shousha S, Taylor P, Shepard HM, Feldmann M (1991). c-erbB-2 expression in different histological types of invasive breast carcinoma. *J Clin Pathol* 44: 211-214
76. Borst MJ, Ingold JA (1993). Metastatic patterns of invasive lobular versus invasive ductal carcinoma of the breast. *Surgery* 114: 637-641

77. Harris M, Howell A, Chrissohou M, Swindell RI, Hudsonm M, Sellwood RA (1984). A comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating duct carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 50: 23-30
78. Jain S, Fisher C, Smith P, Millis RR, Rubens RD (1993). Patterns of metastatic breast cancer in relation to histological type. *Egr J Cancer* 29A: 2155-2157
79. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, Vincent-Salomon A, Beuzeboc P, Dorval T, Durand JC, Fourquet A, Pouillart P (1996). Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer* 77: 113-120
80. Silverstein MJ, Lewinsky BS, Waisman JR, Gierson ED, Colburn WJ, Senofsky GM, Gamagami P (1994). Infiltrating lobular carcinoma. Is it different from infiltrating duct carcinoma? *Cancer* 73: 1673-1677
81. Meyer JS (1986). Cell kinetics of histologic variants of in situ breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 7: 171-180
82. Pedersen L, Zedeler K, Holck S, Schiodt T, Mouridsen HT (1995). Medullary carcinoma of the breast. Prevalence and prognostic importance of classical risk factors in breast cancer. *Eur J Cancer* 31A: 2289-2295
83. Rapin V, Contesso G, Mouriesse H, Bertin F, Lacombe MJ, Piekarski JD, Travagli JP, Gadenne C, Friedman S (1988). Medullary breast carcinoma. A reevaluation of 95 cases of breast cancer with inflammatory stroma. *Cancer* 61: 2503-2510
84. Rosen PP, Lesser ML, Arroyo CD, Cranor M, Borgen P, Norton L (1995). Immunohistochemical detection of HER2/neu in patients with axillary lymph node negative breast carcinoma. A study of epidemiologic risk factors, histologic features, and prognosis. *Cancer* 75: 1320-1326
85. Somerville JE, Clarke LA, Biggart JD (1992). c-erbB-2 overexpression and histological type of in situ and invasive breast carcinoma. *J Clin Pathol* 45: 16-20
86. Sapino A, Righi L, Cassoni P, Papotti M, Gugliotta P, Bussolati G (2001). Expression of apocrine differentiation markers in neuroendocrine breast carcinomas of aged women. *Mod Pathol* 14: 768-776
87. Patchefsky AS, Shaber GS, Schwartz GF, Feig SA, Nerlinger RE (1977). The pathology of breast cancer detected by mass population screening. *Cancer* 40: 1659-1670
88. Rajakariar R, Walker Ra (1995). Pathological and biological features of mammographically detected invasive breast carcinomas. *Br J Cancer* 71: 150-154
89. Diab SG, Clark GM, Osborne CK, Libby A, Alfred DC, Elledge RM (1999). Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. *J Clin Oncol* 17: 1442-1448
90. Kader HA, Jackson J, Mates D, Anderson S, Hayes M, Olivotto IA (2001). Tubular carcinoma of the breast: a population-based study of nodal metastases at presentation and of patterns of relapse. *Breast J* 7: 8-13
91. Papadatos G, Rangan AM, Psarianos T, Ung O, Taylor R, Boyages J (2001). Probability of axillary node involvement in patients with tubular carcinoma of the breast *Br J Surg* 88: 860-864
92. Page DL, Dixon JM, Anderson T, Lee D, Stewewart H (1993). Invasive cribriform carcinoma of the breast. *Histopathology* 7: 525-536
93. Shousha S, Schoenfeld A, Moss J, Shore I, Sinnett HD (1994). Light and electron microscopic study of invasive cribriform carcinoma with extensive microcalcification developing in a breast with silicon augmentation. *Ultrastruct Pathol* 18: 519-523

94. Venable JG, Schwartz AM, Silverberg SG (1990). Infiltrating cribriform carcinoma of the breast: a distinctive clinicopathologic entity. *Hum Pathol* 21: 333-338
95. Daroca PJ Jr. (1987). Medullary carcinoma of the breast with granulomatous stroma. *Hum Pathol* 18: 761-763
96. a. Αγνάμη Ι.Ν.: καρκίνος του μαστού. Ειδική παθολογική ανατομική. Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων. Ιωάννινα 2003; 2: 22-49
b. Rosen PP (1997). *Rosen's Breast Pathology*. Lippincott-Raven: Philadelphia.
97. Sobin LH, Wittekind CH (1997). *Breast Tumours in TNM*. 5th ed. Wiley-Liss: New York
98. The European Commission (1996). *European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening*. 2nd ed. The European Commission: Luxembourg
99. Rosner D, Lane WW, Penetrante R (1991). Ductal carcinoma in situ with microinvasion. A curable entity using surgery alone without need for adjuvant therapy. *Cancer* 67: 1498-1503
100. Solin LJ, Fowble BL, Yeh IT, Kowalyshyn MJ, Schultz DJ, Weiss MC, Goodman RL (1992). Microinvasive ductal carcinoma of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 23: 961-968
101. de Mascarel I, MacGrogan G, Mathoulin-Pelissier S, Soubeyran I, Picot V, Coindre JM (2002). Breast ductal carcinoma in situ with microinvasion: a definition supported by a long-term study of 1248 serially sectioned ductal carcinomas. *Cancer* 94: 2134-2142
102. a. de Mascarel I, MacGrogan G, Mathoulin-Pelissier S, Soubeyran I, Picot V, Coindre JM (2002). Breast ductal carcinoma in situ with microinvasion: a definition supported by a long-term study of 1248 serially sectioned ductal carcinomas. *Cancer* 94: 2134-2142
b. A. Spitaly, P. Mazzola, D. Soldini, L. Mazzocchelli & A. Bordoni (2008). Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Annals of Oncology* 20: 628-635
c. B. Weigwilt, HM Horlings, B. Kreike, MM Hayes, LFA Wessels, D. de Jong, MJ Van de Vijver, LJ Van't Veer and JL Peterse (2008). Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *Journal of Pathology: J Pathol* 208 216: 141-150
103. Πατακιούτα-Μπούκαλη Φρειδερίκη, Αρχαία Παθολογικής Ανατομικής, Τόμος 17 - Παράρτημα 1^ο, Ανοσοϊστοχημικός προσδιορισμός της p185^{Her2/neu} ογκοπρωτεΐνης στον καρκίνο του μαστού 2003; 28-33
104. a. Sliwkowski MX, Schaefer G, Akita PW, et al. Coexpression of erbB2 and erbB3 proteins reconstitutes high affinity receptor for heregulin. *J Biol Chem* 1994; 269:14661-14665
b. Elli E. Ioachim, Vasiliki Malamou-Mitsi, Sebastia A. kamina, Ann C. Goussia and Niki J. Agnantis, Immunohistochemical Expression of Bcl-2 Protein in Breast Lesions: Correlation with Bax, p53, Rb, C-erbB-2, EGFR and Proliferation Indices, *Anticancer Res* 20: 4221-4226 (2000)
105. a. Hynes NE, Stern DF. The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1198:165-184
106. a. Papazisis KT, Miles DW. Ο ρόλος της οικογένειας των υποδοχέων του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER) στον καρκίνο του μαστού. Από τη μοριακή ογκολογία στην κλινική πράξη. *Βήμα κλινικής ογκολογίας* 2002; 1(2):115:120

- b. Elli Ioachim, Sebasti Kamina, Asimina Demou, Manolis Kontostolis, Demetrios Lolis and Niki J. Agnantis, Immunohistochemical Localization of Metallothionein in Human Breast Cancer in Comparison with Cathrepsin D, Stromelysin-1, CD44, Extracellular Matrix Components, P53, Rb, C-erbB-2, EGFR, Steroid Receptor Content and Proliferation, *Anticancer Res.* 19: 2133-2140 (1999)
- c. Elli Ioachim, Sofia Athanassiadou, Sebasti Kamina, K. Carassavoglou and Niki J. Agnantis, Matrix Metalloproteinase Expression in Human Breast Cancer: An immunohistochemical Study Including Correlation with Cathepsin D, Type IV Collagen, Laminin, Fibronectin, EGFR, C-erbB-2 Oncoprotein, p53, Steroid Receptors Status and Proliferative Indices, *Anticancer Res.* 18: 1665-1670 (1998)
107. Cooke T, Reeves J, Lannigan A, et al. The value of the human epidermal growth factor receptor-2 (HER2). *Eur J Cancer* 2001; 37:S3-S10
108. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak, et al. Concurrent administration of Anti-HER-2 monoclonal antibody and first line chemotherapy for HER-2 over-expressing metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 11: 738-792
109. Pegram M, Slamon D. Biological rationale for monoclonal antibody therapy. *Semin Oncol* 2000; 27(5) supp 19: 13-19
110. Slamon DJ, Clark G, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation with relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-182
111. Van de Vijver M.J. Assessment of the need and appropriate method for testing for the human epidermal growth factor receptor-2 (HER2). *Eur J Cancer* 2001; 37: S11-S17
112. a. Masood S, Bui MM. Prognostic and predictive value of HER2/neu oncogene in breast cancer. *Microsc Res Tech* 2002; 15: 59(2): 102-108
 b. Ann Goussia, Niki J. Agnantis, Sophie Athanassiadou and Dimitrios Stefanou, Prognostic Significance of C-erbB-2 and Hormone Receptors' Status in Human Benign and Malignant Breast Lesions, *Anticancer Res.* 15: 2313-2318 (1995)
113. Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor and target for therapy. *Stem cells* 1998; 16: 413-428
114. Press MF, Pike MC, Chasin VR, et al. HER-2/neu expression in node-negative breast cancer: direct tissue quantification by computerized analysis and association of over expression with increased risk of recurrent disease. *Cancer Res* 1993; 53: 4960-4970
115. Bianchis S, Paglieruni M, Zampi G, et al. Prognostic significance of c-erbB2 expression in node negative breast cancer. *Br J Cancer* 1993; 67: 625-629
116. Kobayashi M, Ooi A, Oda V, et al. Protein Overexpression and Gene Amplification of c-erbB-2 in Breast Carcinomas: A Comparative Study of Immunohistochemistry and Fluorescence In Situ Hybridization of Formalin-fixed Paraffin-Embedded Tissues. *Human Pathol* 2002; 22(1): 21-27
117. a. Malamou-Mitsi VD, Syrrou M, Georgiou I, Pagoulatos G, Agnantis NJ, Analysis of chromosomal aberrations in breast cancer by comparative genomic hybridization (CGH). Correlation with histoprognostic variables and c-erbB-2 immunoexpression, *J Exp Clin Cancer Res.* 1999 Sep ; 18(3): 357-361
 b. Press MF, Slamon DJ, Flom KJ, et al. Evaluation of HER-2/neu gene amplification and overexpression: comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterised cohort of breast cancer specimens. *J Clin Oncol* 2002; 20(14): 3095-3105
118. Larsimont D, di Leo A, Rouas G, et al. HER-2/neu Evaluation by Immunohistochemistry and Fluorescence In Situ Hybridization in Breast Cancer: Implications for Daily Laboratory Practice. *Anticancer Res* 2002; 22: 2485-2490

119. Leitzel K, Teramoto Y, Sampson E, et al. Elevated soluble c-erbB-2 antigen levels in the serum and effusion of a proportion of breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1436-1443
120. Hays DF, Thor AD. C-erbB-2 in breast cancer: development of a clinically useful marker. *Semin Oncol* 2002; 29(3): 231-245
121. Vang R, Cooley LD, Harrison WP, et al. Immunohistochemical determination of HER-2/neu expression in invasive breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 669-674
122. Thomson TA, Hayes MM, Spinelli JJ, et al. HER-2/neu in Breast Cancer: Interobserver variability and Performance of Immunohistochemistry with 4 Antibodies Compared with Fluorescent In Situ Hybridization. *Mod Pathol* 2001; 14(11): 1079-1086
123. Tsuda H, Sasano H, Akiyama F, et al. Evaluation of interobserver agreement in scoring immunohistochemical results of HER-2/neu (c-erbB-2) expression detected by HercepTest, Nichirei polyclonal antibody, CB11 and TAB 250 in breast carcinoma. *Pathol Int* 2002; 52(2): 126-134
124. Press MF, Hung G, Godolphin W, et al. Sensitivity of HER-2/neu antibodies in archival tissue sample: potential source of error in immunohistochemical studies of oncogene expression. *Cancer Res* 1994; 54: 2771-2777
125. Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, et al. Specificity of HercepTest in determining HER-2/neu of breast cancer using the US FDA-approved scoring system. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1983-1987
126. Maia DM. Immunohistochemical assays for HER2 overexpression. *J Clin Oncol* 1999; 17:1650
127. Yaziji H, Gown AM. Testing for HER-2/neu in Breast Cancer. Is Fluorescence In Situ Hybridization Superior in Predicting Outcome? *Adv Anat Pathol* 2002; 9(6): 338-344
128. McCormick SR, Lillemoe TJ, Benecke J, et al. Her2 assessment by immunohistochemical analysis and fluorescence in situ hybridization: comparison of HercepTest and PathVysion Commercial assays. *Am J Clin Pathol* 2002; 22: 2485-2490
129. Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, et al. HER-2/NEU protein expression in breast cancer evaluated by Immunohistochemistry. A study of interlaboratory agreement. *Am J Clin Pathol* 2002; 113: 251-258
130. Perry CM, Wiseman LR. Trastuzumab. *Biodrugs* 1999 Aug; 12: 129-135
131. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998 Oct 1; 339: 974-984
132. Park JW, Tripathy D, Campbell MJ, et al. Biological therapy of breast cancer. *Biodrugs* 2000 Oct; 14:221-246
133. Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L, et al. The neu oncogene : an erb-B related gene encoding a 185.000-Mr tumour antigen. *Nature* 1984 Dec 6; 312(5994) : 513-516
134. Albanell J, Baselga J. Trastuzumab, a humanized anti-HER2 monoclonal antibody, for the treatment of breast cancer. *Drugs Today* 1999; 35(12): 931-946
135. Press MF, Bernstein L, Thomas PA, et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1997 Aug; 15(8): 2894-2904
136. Hudziac RM, Schlessinger J, Ullrich A. Increased expression formation and tumorigenesis of NIH 3T3 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84(20): 7159-7163

137. Carter P, Presta L, Gorman CM, et al. Humanization of an anti-p185^{HER2} antibody for human cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992 May; 89 (Immunology): 4285-4289
138. Eisenhauer EA. From the molecule to the clinic – inhibiting HER2 to treat breast cancer [editorial]. *N Engl J Med* 2001 Mar 15; 344 (11): 841-842
139. Treish I, Schwartz R, Lindley C. Pharmacology and therapeutic use of trastuzumab in breast cancer. *Am J Health System Pharm* 2000 Nov 15; 57(22): 2063-2079
140. Genentech Inc. Herceptin (trastuzumab): full prescribing information. Sep, 2000
141. Roche Products Ltd. Herceptin: Summary of Product Characteristics. 2001. (Data on file)
142. EMEA. EMEA public statement on trastuzumab (Herceptin): new pharmacokinetic data. 13 Jun, 2001
143. 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 Mar 15; 344: 783-792
144. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999 Sep; 17: 2639-2648
145. Baselga J, Norton L, Albanell J, et al. Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhances the antitumour activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu overexpressing human breast cancer xenografts. *Cancer Res* 1998 Jul 1; 58: 2825-2831
146. Pegram M, Hsu S, Lewis G, et al. Inhibitory effects fo combinations of HER2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. *Oncogene* 1999 Apr 1; 18: 2241-2251
147. Lopez AM, Pegram MD, Landaw EM, et al. models to assess combination therapy interactions: optimal timing of anti-HER2 antibody and doxorubicin in breast cancer [abstract no.4061]. *Proceedings of the American Association for Cancer Research* 1997 Mar; 38: San Diego (CA). 605
148. Park JW, Colbern G, Nuikens A, et al. Increased levels of circulating HER2 ECD in response to anti-HER2 antibody therapy [abstract no. 267]. *Breast Cancer Res Treat* 1997 Oct; 46 (Special Issue): 67
149. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. First-lin Herceptin monotherapy in metastatic breast cancer. *Oncology* 2001; 61 Suppl. 2: 37-42
150. Simon R, Nocito A, Huebscher T, et al. Patterns of HER2/neu amplification and overexpression in primary and metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001 Aug 1; 93(15): 1141-1146
151. Colbern GT, Hiller AJ, Musterer RS, et al. Antitumour activity of Herceptin in combination with STEALTH liposomal cisplatin or nonliposomal cisplatin in a HER2 positive human breast cancer model *J Inorg Biochem* 1999 Oct; 77: 117-120
152. Kopreski MS, Lipton A, Harvey H, et al. Growth inhibition of breast cancer cell lines by combinations of anti-p185^{HER2} monoclonal antibody and cytokines. *Anticancer Res* 1996; 16: 433-436
153. Witters LM, Kumar R, Chinchilli VM, et al. Enhanced anti-proliferative activity of the combination of tamoxifen plus HER2-neu antibody. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 42:1-5
154. Kunisue H, Kurebayashi J, Otsuki T, et al. Anti-HER2 antibody enhances the growth inhibitory effect of anti-oestrogen on breast cancer cells expressing both oestrogen receptors and HER2. *Br J Cancer* 2000 Jan; 82(1): 46-51

155. Liu L, Lloyd M, Pegram MD, et al. CP461 induces apoptosis and growth inhibition of breast cancer cells independent of HER2/neu receptor expression [abstract]. *Breast Cancer Res Treat* 2000 Nov; 64:94
156. Normanno N, Campiglio M, De Luca A, et al. Cooperative inhibitory effect of ZD1839 ('Iressa') in combination with trastuzumab on human breast cancer cell growth [abstract no. 4156]. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2001 Mar; 42: 774
157. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185^{HER2} monoclonal antibody in patients with HER2/neu overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996 Mar; 14 (3) : 737-744
158. Ososba D, Slamon DJ, Burchmore M, et al. Effects of treatment with Her2mab (trastuzumab/Herceptin) plus chemotherapy (H+C) versus chemotherapy alone © on health-related quality of life (HRQL) in women with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer [abstract no. 109]. *Proc Am Soc Clin Oncol* ; 2001 May 12-15 San Fransisco (CA); 20 (Pt 1): 28
159. Osoba D, Burchmore MJ, Ash M, et al. Health related quality of life (HRQL) of patients treated with first-line, single agent, trastuzumab (Herceptin) for metastatic HER2-overexpressing breast cancer (MBC) [abstract]. 36th *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000 May 20; 19: 436a
160. Lieberman G, Burchmore MJ, Ferhenbacher L, et al. Health related quality of life (HRQL) of patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC) treated with Herceptin (trastuzumab) as a single agent [abstract no. 1613]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 May 15; 18: 417a
161. Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotyp and gene amplification. *J Clin Oncol* 2001 May; 19(10): 2587-2595
162. Pegram MD, Lipton A, Hayes DF, et al. Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185^{HER2/neu} monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 1998 Aug; 16 (8): 2659-2671
163. Mermershtain W, Cohen AD, Geffen DB, et al. Cutaneous photosensitivity associated with aberrations in the heme biosynthetic pathway induced by taxanes (T) and trastuzumab (H): 2000; 11 Suppl. 4: 28
164. Nissenblatt MJ, Karp GI. Bleeding risk with trastuzumab (Herceptin) treatment. *JAMA* 1999 Dec 22-29; 282: 2299-2300
165. Genentech Inc. Important drug warning [letter]. May 3, 2000
166. Behr TM, Behr M. Trastuzumab and breast cancer [letter]. *N Engl J Med* 2001 Sep 27; 345 (13): 995-996
167. Tripathy D, Seidman A, Hudis C, et al. Effect on cardiac dysfunction on treatment outcome in the Herceptin pivotal trial [abstract]. *Eur J Cancer* 2001 Oct; 37 Suppl. 6: A193
168. Keefe DL, Spaltro B, Pierri MK. Cardiovascular adverse effects of trastuzumab in patients with stage IV breast cancer [abstract]. *Clin Pharmacol Ther* 2001 Feb; 69 Suppl.:6
169. Theodoulou M, Campos S, Welles G, et al. Cardiac safety and efficacy of TLC D99 (D99) and trastuzumab in patients with advanced breast cancer [abstract no. 712]. *Eur J Cancer* 2001 Oct; 37 Suppl. 6: S198

170. Untch M, Schaller G, Jaenicke F, et al. Cardiac safety of herceptin in combination with epirubicin plus cyclophosphamide: interim results of a phase II study in patients with metastatic breast cancer [abstract no. 724]. *Eur J Cancer* 2001 Oct 21; 37 Suppl. 6: S198
171. Gianni L, Eiermann W, Borquez D, et al. Cardiac safety and antitumour activity of doxorubicin and taxol followed by weekly taxol (AT & T) when Herceptin is initiated with AT or with T alone in women with HER2-positive advanced breast cancer [abstract no. 698]. *Eur J Cancer* 2001 Oct 21; 37 Suppl. 6: S191
172. Nelson NJ. Can HER2 status predict response to cancer therapy? *J natl Cancer Inst* 2000 Mar 1; 92 (5): 366-367
173. Tubbs RR, Pettay JD, Roche PC, et al. Discrepancies in clinical laboratory testing of eligibility for trastuzumab therapy: apparent immunohistochemical false-positives do not get the message. *J Clin Oncol* 2001 May; 19 (10): 2714-2721
174. Acosta G, Askaa J, Bilous M, et al. Initial report of the HER2000 study: a multinational study of HER2 status of breast cancer using Immunohistochemistry (IHC; Herceptest) [abstract]. *Eur J Cancer* 2001 Oct 21; 37 Suppl. 6: S192
175. Mass RD, Press M, Anderson M, et al. Improved survival benefit from Herceptin (trastuzumab) in patients selected by fluorescence in situ hybridization (FISH) [abstract no. 85]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001 May 12; 20: San Fransisco, CA, 22
176. Cobleigh M, Vogel C, Tripathy D, et al. Fluorescence in situ hybridization (FISH) may accurately select patients likely to benefit from Herceptin monotherapy [abstract]. *Eur J Cancer* 2001 Oct 21; 37 Suppl. 6: S192
177. Burris III HA. Docetaxel (Taxotere) plus trastuzumab (Herceptin) in breast cancer. *Semin Oncol* 2001 Feb; 28 (1) Suppl. 3: 38-44
178. Jahanzeb M, Mortimer J, Yunus D, et al. A phase II multicenter trial of weekly herceptin with navelbine in chemo-naïve patients with her2 positive metastatic breast cancer [abstract no. 710]. *Eur J Cancer* 2001 Oct 21; 37 Suppl. 6: 194
179. Miller KD, Sisk J, Ansari R, et al. Gemcitabine, paclitaxel and trastuzumab in metastatic breast cancer. *Oncology* 2001 Feb; 15 (2) Suppl. 3: 38-40
180. Tsavdaridis D, Timotheadou E, Christodoulou C, et al. Weekly administration of paclitaxel, as first line chemotherapy, and Herceptin (trastuzumab) in advanced breast cancer [abstract]. *Ann Oncol* 2000; 11 Suppl. 4: 32
181. Pienkowski T, Fumoleau P, Eiermann J, et al. Taxotere, cisplatin and herceptin (TCH) in first-line HER2 positive metastatic breast cancer (MBC) patients, a phase II pilot study by the breast cancer international research group (BCIRG 101) [abstract no. 2030]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001 May 12; 20 (Pt 2): San Fransisco, CA
182. Moreau L, Mouret-Reynier MA, Penault-Llorca F, et al. Addition of Herceptin to paclitaxel for Her2 over-expressing advanced breast cancer. Best results in skin metastasis [abstract no. P114]. 11th Int Congress on Anti-Cancer Treatment; 2001 Feb 6; Paris, 220-221
183. Scholz U, Lueck HJ, Schippert C, et al. Trastuzumab (Herceptin) combined with weekly paclitaxel in the treatment of metastatic breast cancer; a phase II study [abstract]. *Breast Cancer Res Treat* 2000 Nov; 64: 122
184. Verma S, Leyland-Jones B, Ayoub J-P, et al. Efficacy and safety of three weekly Herceptin with paclitaxel in women with Her2-positive metastatic breast cancer: preliminary results of a phase II trial [abstract no. 538]. *Eur J Cancer* 2001 Oct 21; 37 Suppl. 6: S146
185. Bangemann N, Kuhle A, Willrodt RG, et al. Treatment of HER2 overexpressing metastatic breast cancer with trastuzumab (Herceptin) and chemotherapy [abstract]. *Breast Cancer Res Treat* 2000 Nov; 64: 123

186. Burstein HJ, Harris LN, Kaelin CM, et al. Preoperative trastuzumab (T) and paclitaxel (P) for HER2-overexpressing (HER2+) stage II/III breast cancer [abstract no. 537]. *Eur J Cancer* 2001 Oct 21; 37 Suppl. 6: 146
187. Tokuda Y, Watanabe T, Omuro Y, et al. Dose escalation and pharmacokinetic study of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu overexpressing metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 1999 Dec; 81: 1419-1425
188. Pestalozzi BC, Brignoli S. Herceptin (trastuzumab) in cerebrospinal fluid. *Eur J Cancer* 2000 Sep; 36 Suppl. 5: 54