

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

Α' ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

Διευθυντής: Καθηγητής κος Ε. Πατσούρης

**ΜΠΣ : «ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ:
ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΤΡΙΠΛΑ ΑΡΝΗΤΙΚΟ
ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ Κ. ΠΛΙΑΚΟΥ

ΜΕΤΑΠΤ. ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ

ΑΘΗΝΑ, ΜΑΙΟΣ 2018

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

**ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ: ΣΥΓΧΡΟΝΗ
ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ**

που απονέμει η Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

A. ΝΟΝΝΗ (Επιβλέπουσα) ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

M. ΚΑΡΑΜΟΥΖΗΣ ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

M. ΚΟΝΤΟΣ ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Στους γονείς μου και την αδερφή μου.

Που δεν έπαψαν ποτέ να με στηρίζουν.

Και να με διδάσκουν.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Α. ΓΕΝΙΚΟ (ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ) ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΜΑΣΤΟ

1.1 Στοιχεία εμβρυολογίας.....σελ.8	σελ.8
1.2 Τοπογραφική ανατομική.....σελ.8	σελ.8
1.3 Φυσιολογία του μαστούσελ.11	σελ.11
1.4 Κατασκευή του μαστούσελ.12	σελ.12
i. Η μασχαλιαία κοιλότητασελ.13	σελ.13
ii. Περιτονίες.....σελ.13	σελ.13
iii.Μυς- Νεύρα.....σελ.14	σελ.14

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

2.1 Ορισμός.....σελ.15	σελ.15
2.2 Γενικά στοιχεία για τον καρκίνο του μαστού	
i. Εισαγωγή.....σελ.16	σελ.16
ii.Επιδημιολογία- Παράγοντες κινδύνου.....σελ.17	σελ.17
iii. Αιτιολογική συσχέτιση του καρκίνου του μαστού.....σελ.19	σελ.19
α. Το φύλοσελ.19	σελ.19
β. Το οικογενειακό ιστορικόσελ.20	σελ.20
γ. Το γυναικολογικό ιστορικόσελ.20	σελ.20
δ. Παχυσαρκίασελ.21	σελ.21
ε. Χρόνια κυστική μαστοπάθειασελ.21	σελ.21
στ. Ορμόνες- Φάρμακα- Άλλες ουσίεςσελ.21	σελ.21
ζ. Ακτινοβολίασελ.22	σελ.22
η. Κληρονομικός καρκίνος μαστούσελ.22	σελ.22

2.3 Ιστολογική ταξινόμηση καρκίνου μαστού	σελ.23
2.4 Σταδιοποίηση του καρκίνου μαστού	σελ.24
i. Σταδιοποίηση του όγκου–Tumor(T).....	σελ.24
ii. Σταδιοποίηση επιχώριων λεμφαδένων – Nodes (N)	σελ. 25
iii. Σταδιοποίηση απομακρυσμένων μεταστάσεων (M)	σελ.25
iv. Σταδιοποίηση στους μασχαλαίους λεμφαδένες	σελ. 26
2.5 Μη διηθητικός Καρκίνος Μαστού	σελ.27
i. In situ πορογενής καρκίνος (DCIS)	σελ.27
ii. Λοβιακή νεοπλασία (LCIS)	σελ. 30
2.6 Διηθητικός Καρκίνος Μαστού	σελ. 30
2.7 Ειδικές περιπτώσεις Καρκίνου Μαστού	σελ. 32
2.8 Θεραπευτικές προσεγγίσεις στον Καρκίνο Μαστού	σελ. 34
i. Χειρουργική θεραπεία.....	σελ.34
ii. Ορμονοθεραπεία.....	σελ.35
iii. Χημειοθεραπεία.....	σελ.36
iv. Στοχευμένες θεραπείες	σελ.36

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο ΤΡΙΠΛΑ ΑΡΝΗΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ

3.1 Εισαγωγή	σελ.38
3.2 Μοριακή ταξινόμηση του TNBC: ιστολογικοί υπότυποι, Ανοσοϊστοχημικά και κλινικοπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά	σελ.40
3.3 Φαρμακευτική Θεραπεία	σελ. 42
i. Χημειοθεραπεία.....	σελ.42
ii. Στοχευμένη θεραπεία.....	σελ.43

1. Αναστολή του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR).....σελ.43	σελ.43
2. Αγγειογένεση και καρκίνος μαστούσελ.44	σελ.44
3. Αναστολείς κινάσης Srcσελ.45	σελ.45
4. Αναστολείς PARPσελ.45	σελ.45
5. mTor αναστολείςσελ.46	σελ.46
6. Αναστολείς πρωτεϊνών θερμικού shock 90σελ.47	σελ.47
7. Ανοσολογικοί παράγοντες.....σελ.47	σελ.47
8. Φλεγμονή και TNBC (iNOS)σελ.48	σελ.48
9. Οι αντιανδρογονικοί παράγοντες στον TNBC.....σελ.48	σελ.48

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο Η ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΩΣ ΜΟΡΦΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ

1.1 Εισαγωγήσελ.53	σελ.53
1.2 Ενεργητική ανοσοθεραπείασελ.55	σελ.55
i. Γενικά στοιχεία.....σελ.55	σελ.55
ii. Εμβόλια.....σελ.55	σελ.55
1.3 Παθητική ανοσοθεραπεία.....σελ.56	σελ.56
i. Γενικά στοιχείασελ.56	σελ.56
ii. Μονοκλωνικά αντισώματασελ.56	σελ.56
1.4 Επαγωγική ανοσοθεραπείασελ.58	σελ.58

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ TNBC

1.5 Γενικά στοιχεία.....σελ.60	σελ.60
1.6 PD- 1 Αναστολείς.....σελ.63	σελ.63

i. Nivolumab.....σελ.63	σελ.63
ii. Pembrolizumabσελ.64	σελ.64
1.7 PD-L1 Αναστολείςσελ.67	σελ.67
i. Μείωση της έκφρασης του PD-L1 με anti- EGFR παράγοντες.....σελ.67	σελ.67
ii. Μείωση της έκφρασης του PD-L1 από την PI3/AKT οδό σηματοδότησηςσελ.68	σελ.68
iii. Θεραπεία με αντι- GSK3b.....σελ.69	σελ.69
iv. Στόχευση της ρύθμισης της οδού σηματοδότησης TNFα/p65/CSN5/ PD-L1.....σελ. 70	σελ. 70
A. Atezolizumab.....σελ.71	σελ.71
B. Avelumab.....σελ.72	σελ.72
Γ. Durvalumabσελ.73	σελ.73
2.4 Συνδυαστικές θεραπείεςσελ.74	σελ.74
2.5 Μεταστατικοί όγκοισελ.74	σελ.74
2.6 Νεοεπικουρική θεραπείασελ.76	σελ.76
2.7 Cancer/ Testis Αντιγόνα (CTAs).....σελ.77	σελ.77
2.8 Πλεονεκτήματα της ανοσοθεραπείας στον TNBC.....σελ.78	σελ.78
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....σελ. 81	σελ. 81
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....σελ.84	σελ.84
SUMMARY.....σελ. 85	σελ. 85
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑσελ.86	σελ.86

A. ΓΕΝΙΚΟ (ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ) ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ο μαστός αποτελεί το χαρακτηριστικό γνώρισμα για την κατάταξη του ανθρώπου στην τάξη των θηλαστικών. Στον άνδρα, εκτός από λίγες εξαιρέσεις, παραμένει ανενεργός, ενώ στη γυναίκα υπόκειται σε πλήθος λειτουργικών και μορφολογικών μεταβολών που σχετίζονται με την εμμηνορρυσία, τη γαλουχία και την εμμηνόπαυση. Ο δυναμικός αυτός ρόλος του έχει ως συνέπεια πλήθος δυσλειτουργιών και κλινικών εκδηλώσεων, που καθιστούν τα νοσήματα του μαστού συχνά κλινικά προβλήματα.

1.1 Στοιχεία εμβρυολογίας

Η πρώτη καταβολή των μαστών παρουσιάζεται την 6^η εμβρυική εβδομάδα με τη μορφή εξωδερμικής πάχυνσης κατά μήκος επιμήκους γραμμής, που εκτείνεται μεταξύ της καταβολής των άνω και κάτω άκρων. Η πάχυνση αυτή ονομάζεται μαστική ακρολοφία (Milkline). Μέχρι την 9^η εμβρυική εβδομάδα έχουν ατροφήσει τα δύο τρίτα αυτής, ενώ στο τμήμα που βρίσκεται στη θωρακική περιοχή αναπτύσσονται 5-6 οζίδια, τα μαστικά λοφίδια, που αποτελούν τις καταβολές των μαστών. Κατά τον 5^ο εμβρυικό μήνα από κάθε καταβολή αναπτύσσονται 15-20 συμπαγείς δοκίδες, οι οποίες φέρονται σε βάθος, στο υποκείμενο χόριο, σχηματίζοντας έτσι τους γαλακτοφόρους εκφορητικούς πόρους. Το ελεύθερο άκρο των γαλακτοφόρων πόρων διευρύνεται και διακλαδιζόμενο σχηματίζει τους λοβούς. Κατά τον 7^ο ή 8^ο εμβρυικό μήνα οι πόροι αποκτούν αυλό. Η θηλή του μαστού διαπλάσσεται από την ελεύθερη επιφάνεια της αρχικής του καταβολής.

Στις ανωμαλίες διάπλασης του μαστού ανήκουν η αμαστία (έλλειψη του ενός ή και των δύο μαστών), η μικρομαστία (παραμονή σε παιδική κατάσταση), η μακρομαστία (υπερμεγέθης ανάπτυξη), ενώ στους άνδρες η μεγάλη αύξηση των μαστών ονομάζεται γυναιομαστία. Η αύξηση του αριθμού των μαστών (υπερμαστία) είναι σπάνια. Πιο συχνή είναι η υπερθηλία (ύπαρξη υπεράριθμων θηλών) συνήθως στη θέση της μαστικής ακρολοφίας. (Lemaine V. και Simmons P.S., 2013)

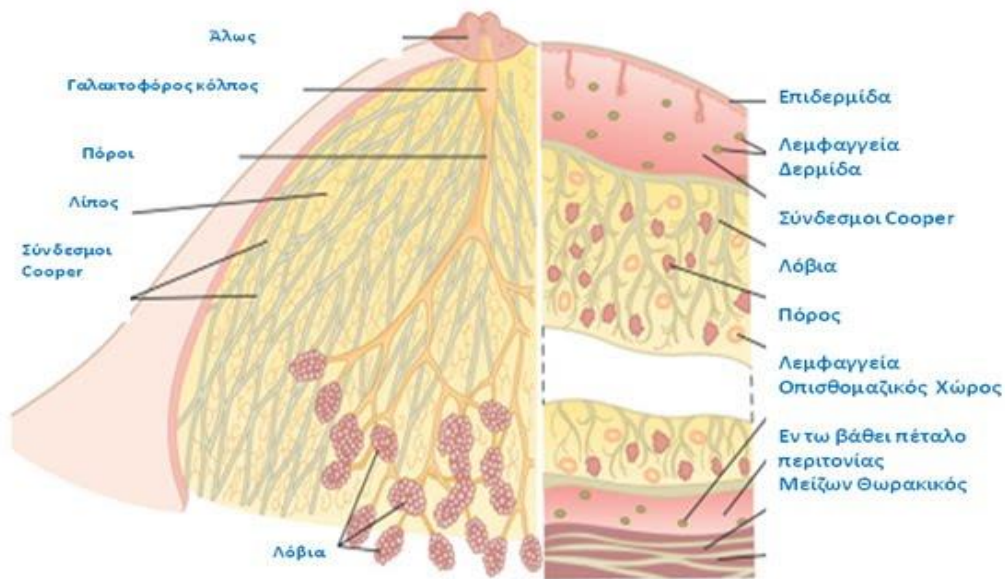
1.2 Τοπογραφική ανατομική

Ο μαστός βρίσκεται στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα και εκτείνεται από το πλάγιο χείλος του στέρνου ως την πρόσθια μασχαλιαία γραμμή και από την 2^η ή 3^η μέχρι την 6^η ή 7^η πλευρά. Το κεφαλουραίο μήκος του είναι κατά μέσο όρο 10-12 εκ. ενώ το πάχος του αδένα φθάνει τα 3- 5 εκ. το βάρος του μαστού κυμαίνεται από 150-200 γραμμάρια, αλλά στη γαλουχία μπορεί να φτάσει τα 400-500 γραμμάρια.

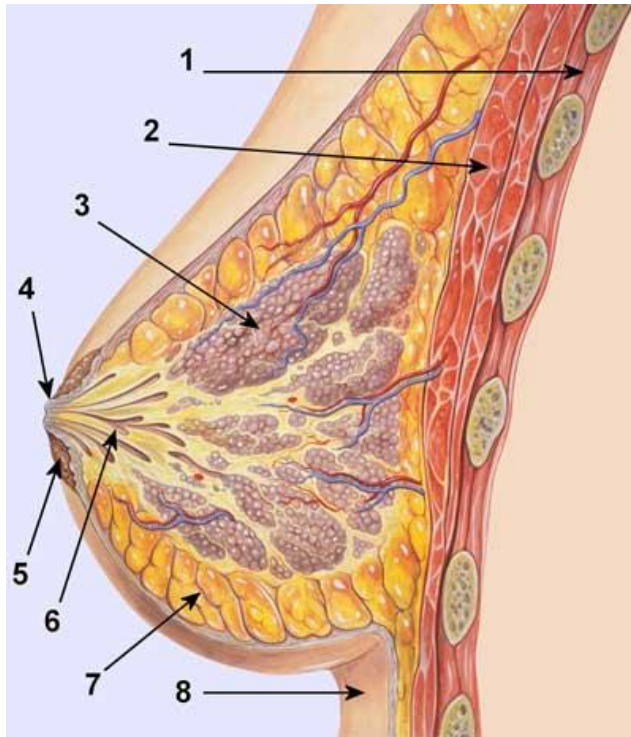
Κάθε μαστός αποτελείται από 15-20 λοβούς, οι οποίοι διαχωρίζονται με ινώδεις δεσμίδες (καθεκτήριοι σύνδεσμοι ή σύνδεσμοι του Cooper). Κάθε λοβός με έναν γαλακτοφόρο πόρο εκβάλλει στην κορυφή της θηλής. Η θηλή του μαστού φέρει 15-20 τρήματα και περιβάλλεται από τη θηλαία άλω, η οποία εμφανίζει υποστρόγγυλα επάρματα, τα αλωαία οζίδια, που έχουν σαν υπόθεμα σμηγματογόνους αδένες (αδένες του Montgomery).

Ο μαστός παρουσιάζει γλωσσοειδείς προσεκβολές, σταθερότερη των οποίων είναι η ουρά του Spence, η οποία φτάνει σε άλλοτε άλλο ύψος της μασχάλης.

Η βασική ανατομία του μαστού φαίνεται στις Εικόνες 1 και 2.



Εικόνα 1: Βασική ανατομία του μαστού.

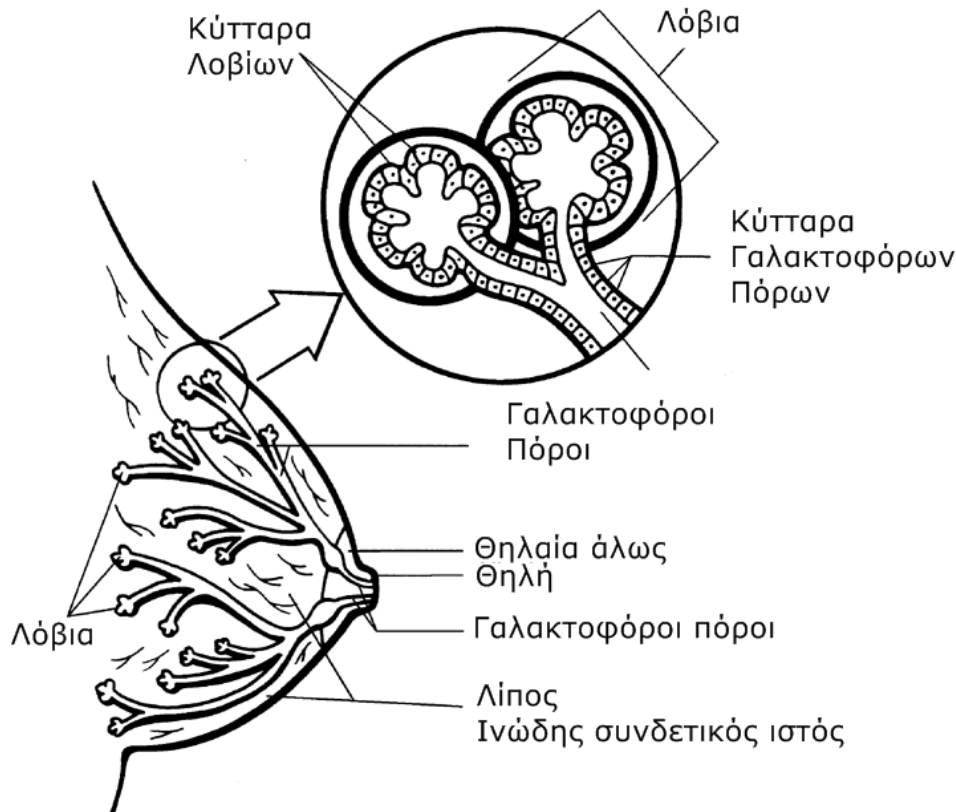


Εικόνα 2: Βασική ανατομία του μαστού. (1. Μεσοπλεύριοι μύες, 2. Μείζων θωρακικός μύς, 3. Λοβοί του μαζικού αδένος, 4. Θηλή, 5. Θηλαία άλως, 6. Γαλακτοφόροι κόλποι, 7. Περιμαστικό λίπος, 8. Δέρμα.)

1.3 Φυσιολογία του μαστού

Κάθε λοβός του μαστού αποτελεί έναν ανεξάρτητο κυψελοειδή αδένος. Έτσι ο μαστός στο σύνολό του αναπαριστά τη συνάθροιση αυτών των ανεξάρτητων μονάδων, καθεμιά από τις οποίες έχει το δικό της εκφορητικό πόρο και κατά συνέπεια τη δική της εκβολή στην επιφάνεια της θηλής. Ο εκφορητικός πόρος (γαλακτοφόρος πόρος) έχει διάμετρο 0,4 - 0,7 εκ. και πριν εκβάλει στη θηλή σχηματίζει μια μικρή διεύρυνση που ονομάζεται γαλακτοφόρος κόλπος και στον οποίο αθροίζεται το γάλα (Εικόνα 3). Το επιθήλιο στις αδενοκυψέλες των λοβίων (που έχουν παρόμοια κατασκευή με τους ιδρωτοποιούς αδένες) είναι μονόστιβο κυβοειδές ή κυλινδρικό. Στο γαλακτοφόρο πόρο αποτελείται από δύο στιβάδες κυβοειδών ή κυλινδρικών κυττάρων, ενώ στο γαλακτοφόρο κόλπο γίνεται πολύστιβο πλακώδες. Τα κύτταρα αυτά στηρίζονται στη βασική μεμβράνη, στη βάση της οποίας προσφύονται μυοεπιθηλιακά κύτταρα. Τα μυοεπιθηλιακά αυτά κύτταρα σχηματίζουν ένα δίκτυο πέριξ των αδενοκυψέλων και κατά μήκος των εκφορητικών πόρων. Παίζουν ρόλο στην προώθηση του γάλακτος από τις αδενοκυψέλες ως τη θηλή (γαλακτοεκθλιπτικό αντανακλαστικό).

Η δομή, το μέγεθος και η λειτουργία του μαστικού αδένου υπόκεινται σε πλήθος μεταβολών που σχετίζονται με την έμμηνου ρύση, την κύηση, τη γαλουχία και την εμμηνόπαυση (Birkenfeld A. και Kase N.G., 1994).



Εικόνα 3: Βασική φυσιολογία του μαστού. Το σύστημα των πόρων που πορεύονται ακτινωτά κάτω από το σύμπλεγμα θηλής-θηλαίας άλω για να καταλήξουν σε δομικές μονάδες, που ονομάζονται λόβια, συγκεντρώνει το γάλα που παράγεται κατά τη γαλουχία.

1.4 Κατασκευή του μαστού

Ο μαστός αποτελείται από α) δέρμα, β) το περιμαστικό λίπος και γ) το μαστικό αδέν. Το δέρμα έχει σμηγματογόνους και ιδρωτοποιούς αδένες, εκτός από το δέρμα των θηλών, το οποίο στερείται ιδρωτοποιών αδένων. Η θηλή και η θηλαία άλω έχουν αφθονία ελαστικών και λείων μυϊκών ινών, οι οποίες φέρονται κυκλοτερώς και ακτινοειδώς, προκαλώντας σκλήρυνση των θηλών κατά το θηλασμό ή την προστριβή τους.

Το περιμαστικό λίπος περιβάλλει το μαζικό αδένα, ο οποίος αποτελεί σύνθετο σωληνοκυψελοειδή αδένα και συνίσταται από 15-20 λοβούς ανώμαλου σχήματος, που φέρονται ακτινοειδώς, από τη θηλή προς την περιφέρεια. Ινώδη διαφραγμάτια διαχωρίζουν τους λοβούς και τους διαιρούν σε διαφόρου μεγέθους λόβια. Έτσι κάθε λοβός αποτελείται από α) ένα μείζονα εκφορητικό πόρο (γαλακτοφόρος), ο οποίος εκβάλλει στη θηλή και β) διαφόρου αριθμού λόβια, τα μικρότερα από τα οποία αποτελούνται από λίγες αδενοκυψέλες.

i. Η μασχαλιαία κοιλότητα

Η μασχαλιαία κοιλότητα έχει σχήμα τετράπλευρης πυραμίδας με 4 τοιχώματα, κορυφή και βάση. Το πρόσθιο τοίχωμα σχηματίζεται από την έξω μοίρα του μείζονος και του ελάσσονος θωρακικού μυός, μεταξύ των οποίων φέρονται τα πρόσθια θωρακικά αγγεία και ο έσω κλάδος της ακρωμιοθωρακικής αρτηρίας. Το οπίσθιο τοίχωμα σχηματίζεται από τον υποπλάτιο, το μείζονα στρογγύλο και τον πλατύ ραχιαίο μυ. Πάνω σε αυτό πορεύονται τα υποπλάτια αγγεία και νεύρα, καθώς και τα περισπώμενα αγγεία της ωμοπλάτης. Το έσω τοίχωμα σχηματίζεται από τον πρόσθιο οδοντωτό, ενώ επάνω σε αυτόν κατέρχονται τα πλάγια θωρακικά αγγεία και πίσω από αυτά το μακρό θωρακικό νεύρο. Το έξω τοίχωμα σχηματίζεται από το βραχιόνιο οστούν, από τον κορακοβραχιόνιο και από τη βραχεία κεφαλή του δικέφαλου βραχιόνιου μυός. Στο τοίχωμα αυτό πορεύονται τα μασχαλιαία αγγεία και το βραχιόνιο πλέγμα. Η κορυφή φέρεται προς τα άνω και έσω και εκβάλλει στην υπερκλείδια χώρα. Η βάση (μασχαλιαίος βόθρος) σχηματίζεται από το τριχωτό δέρμα και τη μασχαλιαία περιτονία. Αφορίζεται από δύο χείλη, την πρόσθια και την οπίσθια μασχαλιαία πτυχή, με υπόθεμα το κάτω χείλος του μείζονα θωρακικού μυός, η πρώτη και τον πλατύ ραχιαίο και το μείζονα θωρακικό, η δεύτερη.

ii. Περιτονίες

- 1) Η υποδόρια περιτονία είναι διπέταλη και περιβάλλει το μαζικό αδένα σαν έλυτρο. Προς τα πάνω συνέχεια με την υποδόρια περιτονία του τραχήλου και των άνω άκρων, προς τα κάτω με την ομώνυμη περιτονία της κοιλιάς, πίσω δε με τη ράχη.
- 2) Η περιτονία του μείζονα θωρακικού μυός είναι διπέταλη και περιβάλλει το μείζονα θωρακικό μυ.
- 3) Η περιτονία του ελάσσονα θωρακικού μυός προς τα πάνω αποτελείται από παχύ ινώδες πέταλο, που βρίσκεται στο υποκλείδιο τρίγωνο και σκεπάζει τα μασχαλιαία αγγεία και το βραχιόνιο πλέγμα. Το πέταλο αυτό ονομάζεται κλειδοθωρακική περιτονία. Αντίστοιχα προς το κάτω χείλος του ελάσσονα θωρακικού μυός τα δύο πέταλα της περιτονίας αυτής ενώνονται και προσφύονται στη μασχαλιαία περιτονία και το δέρμα της μασχάλης (κρεμαστήρας σύνδεσμος της μασχάλης).

iii. Μυς – νεύρα

Οι μύες που βρίσκονται στην ανατομική περιοχή του μαστού και ενέχονται στη χειρουργική του μαστού είναι οι 1) μείζονας θωρακικός, 2) ελάσσονας θωρακικός, 3) πρόσθιος οδοντωτός, 4) πλατύς ραχιαίος, 5) υποπλάτιος και 6) η απονεύρωση του έξω λοξού και του ορθού κοιλιακού μυός.

Ο μείζονας θωρακικός εκφύεται από τα 2 έσω ημιμόρια της κλείδας (κλειδική μοίρα), την πρόσθια επιφάνεια του στέρνου και το 2^ο-6^ο πλευρικό χόνδρο (στερνοπλευρική μοίρα) και το πρόσθιο πέταλο της θήκης του ορθού κοιλιακού μυός (κοιλιακή μοίρα).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

2.1 Ορισμός

Με τον όρο νεόπλασμα περιγράφεται μια ανώμαλη ιστική μάζα ή όγκος (Bocker W. et al., 2006). Αρχικά ο όρος όγκος αναφερόταν στο οίδημα που οφείλεται σε φλεγμονή (Robbins et al, 2008). Σήμερα γνωρίζουμε ότι ένας όγκος προκαλείται από τη γενετική αλλαγή ενός σωματικού κυττάρου (θεωρία της κλωνικής ανάπτυξης) και έτσι όλα τα κύτταρα σε έναν όγκο θεωρούνται κλώνοι αυτού του αρχικά εξαλλαγμένου κυττάρου (Robbins et al, 2008). Η γενετική αστάθεια των νεοπλασματικών κυττάρων, οδηγεί σε ετερογένειά τους και ανάπτυξη κυτταρικών υποκλώνων, που ο καθένας παίζει διαφορετικό ρόλο στην πρόοδο του όγκου (Bocker W, et al. 2006). Κάθε όγκος αποτελείται από τα πολλαπλασιαζόμενα νεοπλασματικά κύτταρα, καθώς και το στρώμα, έναν ινώδη συνδετικό ιστό που περιέχει αγγεία και συμβάλλει στην υποστήριξη του (Bocker W, et al. 2006, Robbins et al, 2008). Υπάρχουν δύο τύποι όγκων, οι καλοήθεις και οι κακοήθεις. Ο όρος καρκίνος χρησιμοποιείται για να χαρακτηρίσει τους κακοήθεις όγκους (Robbins et al, 2008).

Ο καρκίνος κατέχει τη δεύτερη θέση, μετά τις παθήσεις της καρδιάς και του κυκλοφορικού, στα αίτια θανάτου παγκοσμίως. Οι περισσότερες κακοήθειες εμφανίζονται σε ηλικίες άνω των 55 ετών, ενώ στις γυναίκες άνω των 40 και στους άντρες άνω των 60 ετών, αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου (Robbins et al, 2008). Θεωρείται πολυπαραγοντική νόσος, δηλαδή για τη δημιουργία της παίζουν ρόλο περιβαλλοντικοί καθώς και γενετικοί παράγοντες, κάποιοι εκ των οποίων αναφέρονται ενδεικτικά παρακάτω.

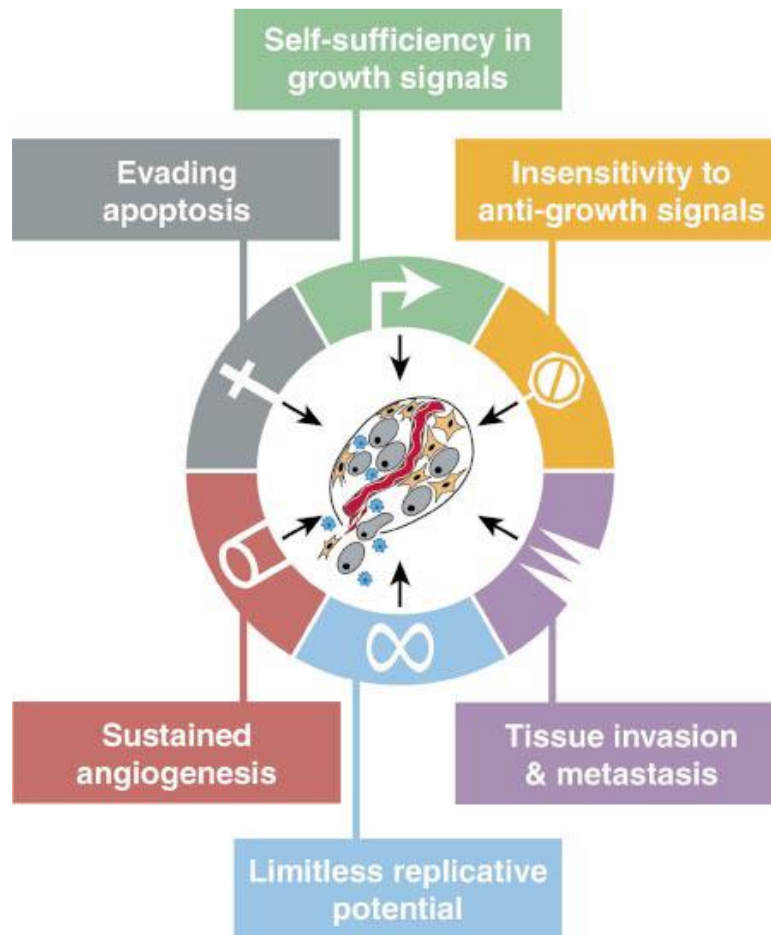
i. Περιβαλλοντικοί παράγοντες

1. Χημικές ουσίες
2. Χρόνιες και Ιογενείς λοιμώξεις
3. Ακτινοβολίες και
4. Διατροφή

ii. Γενετικοί παράγοντες

Θεωρία πολλαπλών βημάτων της καρκινογένεσης

Παράδειγμα: το γονίδιο ERB-B2 HER2 (17q12) για τον καρκίνο μαστού και ωοθηκών (Robbins et al, 2008)



Εικόνα 4. Οι έξι βασικές ικανότητες που αποκτούν τα καρκινικά κύτταρα. (Hanahan D και Weinberg RA, 2000).

2.2 Γενικά στοιχεία για τον καρκίνο του μαστού

i. Εισαγωγή

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί μία ετερογενή νοσολογική οντότητα με διαφορετική μορφολογία, βιολογική συμπεριφορά, κλινικές εκδηλώσεις και εξέλιξη.

Είναι ένα από τα συχνότερα νεοπλάσματα και η επίπτωσή του στον γυναικείο πληθυσμό αυξάνεται σε παγκόσμιο επίπεδο. Τα τελευταία τριάντα χρόνια, η θνητότητα της νόσου εμφανίζει τάσεις μείωσης στις ανεπτυγμένες χώρες, ως αποτέλεσμα: α)

εφαρμογής προγραμμάτων screening, β) αποτελεσματικής πρώιμης θεραπείας σε τοπικό επίπεδο και κυρίως γ) εφαρμογής επικουρικής συστηματικής θεραπείας (Elias AD, 2010) .

Σήμερα, αναγνωρίζονται πέντε υπότυποι καρκίνου του μαστού, ταξινόμηση που προκύπτει τόσο από την κυτταρική και επιθηλιακή τους προέλευση, όσο και από την έκφραση συγκεκριμένων δεικτών: οι αυλικόι υπότυποι A και B οι οποίοι εκφράζουν υποδοχείς οιστρογόνων [Estrogen Receptor- ER: ER(+)] ή και προγεστερόνης [PR(+)], ο τύπος που χαρακτηρίζεται από την υπερέκφραση του ERBB2 υποδοχέα, ο τύπος της φυσιολογικής γονιδιακής έκφρασης, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία φυσιολογικών στην μορφή κυττάρων (normal-like) και ο τύπος με αυξημένη έκφραση των γονιδίων των βασικών επιθηλιακών κυττάρων και ελαττωμένη έκφραση των γονιδίων των αυλικών επιθηλιακών κυττάρων (Escórcio-Dourado CS et al., 2017). Ο τελευταίος τύπος χαρακτηρίζεται ως βασικοκυτταρικός (basal-like) (Thike AA et al, 2009), αναπτύσσεται από τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα της εξωτερικής στιβάδας των πόρων του μαστού και είναι πλέον γνωστός ως triple- negative καρκίνος του μαστού (Elias AD, 2010, Cleator S, et al., 2007, Abramson VG et al. 2015) , αν και δεν είναι ταυτόσημοι οι όροι.

ii. Επιδημιολογία- Παράγοντες κινδύνου

Ο καρκίνος του μαστού είναι περίπου 100 φορές συχνότερος στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες. Αποτελεί παγκοσμίως τον δεύτερο κατά σειρά συχνότητας καρκίνο μετά από εκείνον του πνεύμονα και στο Δυτικό κόσμο τη δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο. Έχει υπολογισθεί ότι 1 στις 9 γυναίκες θα εμφανίσει καρκίνο του μαστού κατά τη διάρκεια της ζωής της. Υπάρχουν διεθνείς διαφορές στην επίπτωση της νόσου και ο Δυτικός κόσμος προσβάλλεται συχνότερα από την Ασία και την Αφρική. Στην Ελλάδα ο καρκίνος του μαστού προσβάλλει πάνω από 1500 γυναίκες ετησίως.

Ως κυριότεροι παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού έχουν αναγνωρισθεί η ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου μαστού ή ωοθηκών, η φυλή (π.χ. αυξημένη συχνότητα μεταλλάξεων των γονιδίων BRCA1, BRCA2 σε Εβραίους Ashkenazi), η παχυσαρκία, η ηλικία εμμηναρχής, η ύπαρξη ή όχι προηγούμενων τοκετών, η ηλικία κατά τον 1^ο τοκετό, η ηλικία εμμηνόπαυσης, η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων, η λήψη θεραπείας υποκατάστασης, η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, η προηγούμενη ακτινοβολήση του μαστού, ο αριθμός και η αιτιολογία προηγούμενων βιοψιών του μαστού.

Στην Ελλάδα, όπως και στις περισσότερες χώρες του κόσμου, ο καρκίνος του μαστού είναι η συχνότερη μορφή καρκίνου στις γυναίκες, ενώ στους άνδρες εμφανίζεται σπανιότατα. Κατά την πενταετία 1981-1985 προκάλεσε 5757 θανάτους γυναικών (σε σύνολο θανάτων από καρκίνο 33.904), ενώ μόνο 22 θανάτους ανδρών (σε σύνολο θανάτων από καρκίνο 53084). Δηλαδή το 17% των θανάτων από καρκίνο στις γυναίκες οφειλόταν σε καρκίνο του μαστού, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στους άνδρες ήταν μόλις 0,04%.

Στις Ελληνίδες ο καρκίνος του μαστού κατέχει την πρώτη θέση ως αιτία θανάτου από καρκίνο, με ένα μέσο όρο θνησιμότητας 1151 θανάτων ανά έτος, ακολουθούμενος από τους καρκίνους στομάχου και πνεύμονα με μέσους όρους θανάτων ανά έτος 563 και 551, αντίστοιχα.

Η θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού στη χώρα μας είναι χαμηλή σε σύγκριση με τις άλλες χώρες της Ευρώπης (22^η ανάμεσα σε 26) ή της Βόρειας Αμερικής, αλλά είναι υψηλότερη από την αντίστοιχη θνησιμότητα στην Ιαπωνία και στις υπόλοιπες χώρες της Ασίας και της Λατινικής Αμερικής. Διαχρονικά η θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού στην Ελλάδα αυξάνει κατά 4% ετησίως, κατά μέσο όρο, κατά την τελευταία εικοσαετία. Στους ειδικούς, κατά ηλικία, δείκτες φαίνεται ότι η θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού αυξάνεται περισσότερο στις ηλικίες μεταξύ 45 και 65 ετών και είναι μεγαλύτερη στις αστικές παρά στις αγροτικές περιοχές. Ο δείκτης θνησιμότητας για όλες είναι στην Ελλάδα 15,13 ανά 100.000 γυναίκες, ενώ στις ΗΠΑ είναι 27,1 ανά 100.000 γυναίκες. Ο υψηλότερος δείκτης συναντάται στην Αγγλία (33,8 ανά 100.000 γυναίκες) και ο χαμηλότερος στη Νικαράγουα (0,4 ανά 100.000 γυναίκες).

Η συχνότητά του διαφέρει από χώρα σε χώρα. Στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι από τις γυναίκες που γεννήθηκαν το 1987, ένα 10% θα αναπτύξει καρκίνο του μαστού κατά τη διάρκεια της ζωής του, ενώ ένα 3% θα πεθάνει από καρκίνο του μαστού. Αξίζει να σημειωθεί ότι στις ΗΠΑ ήταν η πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες μέχρι το 1985, που ξεπεράστηκε από τον καρκίνο του πνεύμονα και σήμερα αποτελεί την τρίτη κατά σειρά αιτία θανάτου από καρκίνο.

Μετανάστες από χώρες με χαμηλή επίπτωση καρκίνου του μαστού (σε χώρες όπου είναι συχνός), εμφανίζουν μετά τη δεύτερη γενεά μεγαλύτερη επίπτωση, προσομοιάζουσα με αυτήν του υπόλοιπου πληθυσμού.

Ο κίνδυνος για καρκίνο του μαστού αυξάνει σταθερά με την ηλικία πάνω από τα 35 χρόνια. Έτσι, κάτω από τα 25 είναι σπάνιος, ενώ μετά τα 30 εμφανίζει γοργή αύξηση της συχνότητας εμφάνισης. Στα χρόνια της εμμηνόπαυσης παρουσιάζεται κάποια ύφεση και μετά την εμμηνόπαυση η συχνότητα εμφάνισης αυξάνεται σταθερά. Ο μεγαλύτερος αριθμός περιπτώσεων καρκίνου του μαστού παρουσιάζεται στις ηλικίες 40 έως 75 ετών, ενώ οι περισσότεροι θάνατοι από καρκίνο του μαστού σημειώνονται στις ηλικίες 45 έως 80 ετών.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ
Ηλικία (το 80% των περιπτώσεων εμφανίζονται μετά τα 40 έτη)
Γένος (θηλυκό)
Ατομικό αναμνηστικό καρκίνου του μαστού
Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού
Προηγηθείσες βιοψίες μαστού για καλοήθη νοσήματα (άτυπη υπερπλασία) Πρώιμη εμμηναρχή (προ των 12 ετών)
Καθυστερημένη εμμηνόπαυση (μετά τα 50 έτη)
Μη τεκνοποίηση
Θεραπεία υποκαταστάσεως με οιστρογόνα μετά την εμμηνόπαυση
Αυξημένη πυκνότητα μαζικού ιστού στη μαστογραφία (γυναίκες 45 ετών ή μεγαλύτερες με >75% πυκνό μαστό)
Εργαστηριακή διαπίστωση ειδικών γενετικών μεταλλάξεων που αυξάνουν την ευαισθησία στον καρκίνο του μαστού (μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 και BRCA2)

Πίνακας 1. Γνωστοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη κακοήθειας στο μαστό.

iii. Αιτιολογική συσχέτιση του καρκίνου του μαστού

a. Το φύλο

Αποτελεί τον πιο καθοριστικό παράγοντα στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Υπολογίζεται ότι στον άνδρα αντιστοιχεί ένας μόλις καρκίνος για κάθε 100 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού σε γυναίκες. Η συχνότητα πάντως καρκίνου του μαστού σε άνδρες με σύνδρομο Klinefelter (XXY) είναι 66 φορές μεγαλύτερη από αυτή του γενικού ανδρικού πληθυσμού. Υπολογίζεται ότι το 3,3% των ανδρών με καρκίνο του μαστού εμφανίζουν τη χρωμοσωμιακή αυτή ανωμαλία (Abdulkareem IH, 2013).

β. Το οικογενειακό ιστορικό

Γυναίκες που η μητέρα τους ή η αδερφή τους εμφάνισε καρκίνο του μαστού έχουν διπλάσια ως τριπλάσια πιθανότητα να προσβληθούν και οι ίδιες από ότι ο υπόλοιπος γυναικείος πληθυσμός. Ο κίνδυνος είναι ακόμα μεγαλύτερος, αν αυτή η πρώτου βαθμού συγγενής είχε προσβληθεί σε μικρή ηλικία ή αν η νόσος ήταν αμφοτερόπλευρη. Έτσι, ο κίνδυνος είναι πενταπλάσιος σε θετικό για αμφοτερόπλευρη εντόπιση οικογενειακό ιστορικό και εννεαπλάσιος όταν η νόσος εμφανίστηκε στη συγγενή πριν την εμμηνόπαυση και ήταν αμφοτερόπλευρη. Μια νεαρή γυναίκα, της οποίας η μητέρα και η αδερφή έχουν προσβληθεί από τη νόσο και μάλιστα μια από τις δύο αμφοτερόπλευρα, έχει 50% κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου στο μαστό.

Οι γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό εμφανίζουν τη νόσο σε νεαρότερη ηλικία και συχνά αμφοτερόπλευρα. Αυτές έχουν συχνά ομάδα αίματος 0, εμφανίζουν «κυστική μαστοπάθεια» (συγκεκριμένα άτυπη υπερπλασία του επιθηλίου και θηλωμάτωση των πόρων, παθολογοανατομικά) και κύστες ωοθήκης. Ασθενείς της ίδιας κατηγορίας, στις οποίες η διάγνωση γίνεται σε μεγαλύτερη ηλικία, έχουν συνήθως ομάδα αίματος A και πάσχουν συχνά από σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση και ανωμαλίες της μήτρας. Σήμερα, είναι δυνατό να υπολογισθεί ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού στους συγγενείς της ασθενούς με βάση την ηλικία που διαγνώσθηκε η νόσος και την αμφοτερόπλευρη ή όχι εντόπιση (Abdulkareem IH, 2013).

γ. Το γυναικολογικό ιστορικό

Η πρώτη παρατήρηση, ήδη από το 1700, ότι ο καρκίνος του μαστού ήταν συχνότερος στις καλόγριες παρά στις υπόλοιπες γυναίκες, οδήγησε στο ότι η τεκνοποιία πρέπει να ενέχεται στη συχνότητα εμφάνισης της μορφής αυτής του καρκίνου. Αυτό πάντως που παίζει καθοριστικό ρόλο είναι η ηλικία της πρώτης κύησης. Οι γυναίκες με τον πρώτο τοκετό μετά τα 35 έχουν διπλάσια πιθανότητα να προσβληθούν από καρκίνο του μαστού σε σύγκριση με αυτές που γέννησαν πριν τα 20. Κύηση μάλιστα μετά τα 35 αυξάνει ελαφρώς τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού ακόμη και σε σχέση με αυτόν των άτοκων γυναικών.

Η σημασία της μικρής ηλικίας κατά την πρώτη κύηση θεωρείται ότι σχετίζεται με ενδοκρινολογικούς παράγοντες, που προάγουν νωρίς την ωρίμανση του μαζικού αδένου και έτσι δρουν προστατευτικά στο επιθήλιο του μαστού.

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις ανύπαντρες γυναίκες είναι 2,3 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τις παντρεμένες, ενώ αυτών που είχαν έναν ή δύο τοκετούς είναι διπλάσιος από ότι των γυναικών που γέννησαν τρεις ή περισσότερες φορές. Γυναίκες με εμμηναρχή πριν τα 12 έχουν 1,7 φορά μεγαλύτερο κίνδυνο από ότι αυτές που η έμμηνος ρύση άρχισε μετά τα 15. Τέλος οι γυναίκες με συνολική διάρκεια καταμήνιων κύκλων πάνω από 30 έτη έχουν 1,4 φορά μεγαλύτερο κίνδυνο να προσβληθούν από καρκίνο μαστού από ότι αυτές που η ολική διάρκεια των κύκλων τους δεν ξεπερνούσε τα 30 έτη.

Επομένως, πρόιμη εμμηναρχή και όσιμη εμμηνόπαυση σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Ο θηλασμός από μόνος του δεν φαίνεται να

παίζει προστατευτικό ρόλο. Αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή πριν τα 40 ελαττώνει τη συχνότητα του καρκίνου του μαστού κατά 75% τόσο στις άτοκες όσο και στις γυναίκες που έχουν γεννήσει. Αντίθετα, μετά τα 40 η χειρουργική στείρωση δεν παρέχει σημαντική προστασία (Abdulkareem IH, 2013).

δ. Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία και ο τρόπος διατροφής συνδέονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου μαστού. Σε χώρες με ημερήσια κατανάλωση κατ' άτομο 140-150 γραμμαρίων ζωικού κυρίως λίπους, η θνησιμότητα είναι 5-10 φορές μεγαλύτερη, απ' ότι σε αυτές που η ημερήσια κατ' άτομο κατανάλωση δεν ξεπερνά τα 50 γραμμάρια. Το αυξημένο σωματικό βάρος αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Μετά την εμμηνόπαυση το κύριο κυκλοφορούν οιστρογόνο είναι η οιστρόνη αντί της οιστραδιόλης. Η οιστρόνη παράγεται στον εγκέφαλο, στο ήπαρ και στον περιφερικό λιπώδη ιστό με αρωματοποίηση της ανδροστενδιόνης των επινεφριδίων. Η παχυσαρκία σχετίζεται όχι μόνο με αυξημένη παροχή ανδροστενδιόνης των επινεφριδίων, αλλά και με αυξημένη μετατροπή της σε οιστρόνη στο περιφερικό λίπος. Με αυτόν λοιπόν το μηχανισμό θεωρείται ότι η παχυσαρκία πιθανώς προάγει την ανάπτυξη ορμονοευαίσθητων όγκων, όπως ο καρκίνος του μαστού (Abdulkareem I H, 2013).

ε. Χρόνια κυστική μαστοπάθεια

Ο ρόλος της χρόνιας κυστικής μαστοπάθειας ως προδιαθεσικού παράγοντα στην ανάπτυξη καρκίνου του μαστού αποτέλεσε θέμα μακροχρόνιων ερευνών. Σήμερα γίνεται δεκτό ότι η «επιθηλίωση» (δηλαδή η αύξηση των επιθηλιακών στοιχείων) χωρίς ατυπία αυξάνει τον κίνδυνο κατά 1,9 φορές. Όταν υπάρχει άτυπη υπερπλασία ο κίνδυνος αυξάνει κατά 5,3 φορές, ενώ ατυπία που συνοδεύεται από θετικό οικογενειακό ιστορικό αυξάνει τον κίνδυνο κατά 11 φορές. Η παρουσία μικροεπασβεστώσεων σε συνδυασμό με υπερπλασία αποτελεί επιπλέον επιβαρυντικό παράγοντα.

στ. Ορμόνες- φάρμακα- άλλες ουσίες

Μακροχρόνια θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε συγκεκριμένες κατηγορίες γυναικών, όπως οι άτοκες γυναίκες, αυτές με ηλικία πρώτης κύησης άνω των 30 και όσες έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό. Συνδυασμός των οιστρογόνων με προγεστερόνη ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού και θεωρείται ως η ασφαλέστερη μέθοδος στη θεραπεία υποκατάστασης.

Ο ρόλος των αντισυλληπτικών ως επιβαρυντικός παράγοντας για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού συζητείται ακόμη. Η μακροχρόνια λήψη τους (2-4 έτη) από μικρή ηλικία σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της νόσου, ιδιαίτερα όταν η χρήση τους προηγείται του πρώτου τοκετού.

Δεν έχει αποδειχθεί με βεβαιότητα αν η μακροχρόνια χρήση κάποιου φαρμάκου, τρόφιμου ή καλλυντικού (όπως οι βαφές των μαλλιών) σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Η ρεσερπίνη πάντως, για την οποία έχει γίνει ιδιαίτερη αναφορά ως πιθανό αιτιολογικό παράγοντα, ο συσχετισμός αποδείχθηκε αβάσιμος.

ζ. Ακτινοβολία

Ο μαστός αποτελεί έναν από τους πιο ακτινοευαίσθητους ιστούς. Ο κίνδυνος για την ανάπτυξη νεοπλασίας είναι συνάρτηση τόσο της δόσης όσο και του χρόνου έκθεσης στην ακτινοβολία. Το ζήτημα λοιπόν δεν είναι αν η ακτινοβολία προκαλεί καρκινογένεση, αλλά το πώς θα επιτευχθεί το μεγαλύτερο κλινικό όφελος από την εφαρμογή της για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς, με το μικρότερο κόστος για την υγεία της γυναίκας. Σήμερα, η κύρια αιτία ακτινοβολίας του μαστού είναι η μαστογραφία. Φαίνεται ότι, παρά τους πολέμιους της, η μικρή δόση που χρησιμοποιείται (40 millirads), η τεράστια βελτίωση των τεχνικών μέσων, η ακρίβεια της μεθόδου και η αναντίρρητη συμβολή της στη διάγνωση των παθήσεων του μαστού καθιστούν τη μαστογραφία πολύτιμο και σχετικά ασφαλές διαγνωστικό μέσο για τις γυναίκες τουλάχιστον άνω των 50 ετών. Στην ηλικία όμως μεταξύ 35 και 50 ετών θα πρέπει να χρησιμοποιείται με φειδώ και να περιορίζεται σε γυναίκες υψηλού κινδύνου ως μέθοδος screening (Abdulkareem I H, 2013).

Σύγχρονη εμφάνιση καρκίνου του μαστού έχει περιγραφεί σε συνάρτηση με λιπώματα, λειομυώματα, αγγειώματα, πολύποδες γαστρεντερικού σωλήνα, όγκους θυρεοειδούς και ανωμαλίες του νευρικού συστήματος, χωρίς να έχει όμως αποδειχθεί κάποια αιτιολογική συσχέτιση.

η. Κληρονομικός καρκίνος του μαστού

Κληρονομικός είναι ο καρκίνος που αντιστοιχεί περίπου στο 8-10% του συνόλου των καρκίνων του μαστού. Σε ηλικίες κάτω των 35 ετών η συχνότητά του είναι της τάξεως του 30-40% και πολύ συχνότερα από τον σποραδικό καρκίνο έχει αμφοτερόπλευρη εντόπιση.

Συχνά ο κληρονομικός καρκίνος του μαστού οφείλεται σε μεταλλάξεις των ογκοκατασταλτικών γονιδίων BRCA1 και BRCA2, που εντοπίζονται στα χρωμοσώματα 17 και 13, αντίστοιχα, και παίζουν ρόλο στην επιδιόρθωση λαθών, που εμφανίζονται κατά το διπλασιασμό του DNA, καθώς και στη ρύθμιση της κυτταρικής αύξησης. Η πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του μαστού σε ασθενείς με μετάλλαξη στα γονίδια αυτά φθάνει έως και το 84%, καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους, ενώ η

αντίστοιχη πιθανότητα για ανάπτυξη καρκίνου των ωθηκών αγγίζει το 62%. Το ποσοστό συμμετοχής και άλλων γενετικών ή περιβαλλοντικών παραγόντων στην ανάπτυξη της νόσου δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί (Fiederling J. et al.,2016).

Σε ορισμένα γνωστά σύνδρομα υπάρχει κληρονομική προδιάθεση ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Στο σύνδρομο Li- Fraumeni, που ευθύνεται για το 1% των κληρονομικών καρκίνων παρατηρούνται σε συνδυασμό με τον καρκίνο του μαστού, όγκοι του εγκεφάλου, του πνεύμονα, του λάρυγγα, του παχέος εντέρου, των επινεφριδίων, σαρκώματα, λευχαιμία κ.α. Μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο και οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου p53 που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 17 (Fiederling J. et al, 2016).

Στη νόσο Cowden παρατηρούνται δερματικά οζίδια (αμαρτώματα) κυρίως στο πρόσωπο και τα άκρα και η πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του μαστού είναι 25-50%. Μεταβιβάζεται επίσης με τον αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο και οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου PTEN που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 10.

Ο κληρονομικός καρκίνος του μαστού, σε γενικές γραμμές, εμφανίζει διαφορετική βιολογική συμπεριφορά που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για τον καθορισμό των θεραπευτικών χειρισμών. Συνήθως οι όγκοι που έχουν κληρονομικό υπόβαθρο είναι υψηλής κακοήθειας, έχουν χαμηλό βαθμό διαφοροποίησης, ελαττωμένη έκφραση των οιστρογονικών και προγεστερονικών υποδοχέων, καθώς και του c-erbB2.

Οι γυναίκες με ισχυρό κληρονομικό ιστορικό ή γενετική προδιάθεση πρέπει να υποβάλλονται σε κλινική εξέταση ετησίως και υπερηχογράφημα/ μαστογραφία ανά 6 μήνες. Επίσης στον έλεγχο τους σημαντικό ρόλο μπορεί να παίζει η μαγνητική τομογραφία με την οποία μπορεί να γίνει πρόωμη διάγνωση της νόσου. Πολύ μεγάλη σημασία βέβαια παίζει η γενετική καθοδήγηση και η ενημέρωση για τις επιλογές ελάττωσης του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου.

Η προτεινόμενη μέθοδος ελάττωσης του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού διακρίνεται σε χειρουργική (αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή με ή χωρίς αποκατάσταση, αμφοτερόπλευρη ωθηκεκτομή) και σε φαρμακευτική (ταμοξιφαίνη, ραλοξιφαίνη). Αναδρομικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή σε γυναίκες υψηλού κινδύνου ή γυναίκες φορείς μεταλλάξεων στα γονίδια BRCA1/ BRCA2 ελαττώνει την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του μαστού κατά 90%. Από την άλλη μεριά, η αμφοτερόπλευρη ωθηκεκτομή σε γυναίκες φορείς μεταλλάξεων στα γονίδια BRCA1/ BRCA2 ελαττώνει την πιθανότητα καρκίνου των ωθηκών κατά 80% και του μαστού κατά 50%. Τέλος, η ταμοξιφαίνη, τόσο σε προεμμηνοπαυσιακές όσο και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και η ραλοξιφαίνη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού περιορίζουν τον κίνδυνο αυτό κατά 50% (Fiederling J. et al., 2016).

2.3 Ιστολογική ταξινόμηση καρκίνου του μαστού

Ιστολογικά ο καρκίνος του μαστού διακρίνεται κυρίως σε:

A. Μη διηθητικό καρκίνωμα του μαστού

- In situ πορογενές καρκίνωμα

- Λοβιακή νεοπλασία

B. Διηθητικό καρκίνωμα του μαστού

- Διηθητικό πορογενές καρκίνωμα του μαστού
- Διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα του μαστού
- Βλεννώδες καρκίνωμα
- Μυελοειδές καρκίνωμα
- Θηλώδες καρκίνωμα
- Σωληνώδες καρκίνωμα
- Αδενοκυστικό καρκίνωμα
- Φλεγμονώδες καρκίνωμα
- Άλλοι σπάνιοι καρκίνοι

Γ. Νόσος Paget θηλής του μαστού

Δ. Μη επιθηλιακά νεοπλάσματα

- Φυλλοειδής όγκος – Φυλλοειδές κυστεοσάρκωμα
- Άλλα σαρκώματα
- Λέμφωμα
- Άλλοι σπάνιοι μη επιθηλιακοί όγκοι

2.4 Σταδιοποίηση καρκίνου του μαστού

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού γίνεται με βάση το σύστημα TNM (Όγκος- Λεμφαδένες- Απομακρυσμένες Μεταστάσεις) και το οποίο έχει ως εξής:

i. Σταδιοποίηση όγκου- Tumor (T)

Η κλινική (T) και παθολογοανατομική σταδιοποίηση (pT) ταυτίζονται. Εκείνο που τις διαφοροποιεί είναι ο τρόπος υπολογισμού του μεγέθους του όγκου, που στη μεν πρώτη περίπτωση γίνεται με φυσική εξέταση ή μαστογραφία, στη δε δεύτερη βασίζεται στο διηθητικό στοιχείο του όγκου. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η παθολογοανατομική κατάταξη του όγκου απαιτεί την απουσία μακροσκοπικής νεοπλασματικής διήθησης των ορίων εκτομής, ενώ είναι αποδεκτή επί ύπαρξης μικροσκοπικής διήθησης σε κάποιο από τα όρια εκτομής. (Plichta JK et al. 2018)

Η κατάταξη είναι η ακόλουθη:

TX: Αδυναμία εκτίμησης του πρωτοπαθούς όγκου

T0: Απουσία ενδείξεων πρωτοπαθούς όγκου

Tis: Καρκίνωμα in situ:

- Ενδοπορικό

- Λοβιακό

- Νόσος Paget της θηλής

T1: Πρωτοπαθής όγκος μέγιστης διαμέτρου ≤ 2 cm

- T1mic: Μικροδιήθηση μέγιστης διαμέτρου $\leq 0,1$ cm
- T1a: Πρωτοπαθής όγκος μέγιστης διαμέτρου $\leq 0,5$ cm
- T1b: Πρωτοπαθής όγκος μέγιστης διαμέτρου $>0,5$ και $\leq 1,0$ cm
- T1c: Πρωτοπαθής όγκος μέγιστης διαμέτρου $>1,0$ και $\leq 2,0$ cm

T2: Πρωτοπαθής όγκος μέγιστης διαμέτρου $>2,0$ και $\leq 5,0$ cm

T3: Πρωτοπαθής όγκος μέγιστης διαμέτρου $>5,0$ cm

T4: Πρωτοπαθής όγκος με επέκταση στο θωρακικό τοίχωμα ή και στο δέρμα

-T4a: Επέκταση στο θωρακικό τοίχωμα (δεν συμπεριλαμβάνει το μείζονα θωρακικό μυ)

-T4b: Οίδημα (φλοιός πορτοκαλιού), εξέλκωση, διήθηση, δορυφόρα οζίδια στο δέρμα του μαστού

-T4c: Συνύπαρξη T4a και T4b

-T4d: Φλεγμονώδης καρκίνος

ii. Σταδιοποίηση επιχώριων λεμφαδένων – Nodes (N)

Κλινική ταξινόμηση

NX: Αδυναμία εκτίμησης των επιχώριων λεμφαδένων (π.χ. αφαίρεση κατά το παρελθόν)

N0: Απουσία μετάστασης στους επιχώριους λεμφαδένες

N1: Μετάσταση σε κινητούς, ομόπλευρους μασχαλιαίους λεμφαδένες

N2: Μετάσταση σε ομόπλευρους μασχαλιαίους λεμφαδένες, συμφυόμενους μεταξύ τους ή με γειτονικά ανατομικά στοιχεία

-N2a: Μετάσταση σε ομόπλευρους μασχαλιαίους λεμφαδένες, συμφυόμενους μεταξύ τους ή με γειτονικά ανατομικά στοιχεία

-N2b: Μετάσταση σε ομόπλευρους έσω μαστικούς λεμφαδένες χωρίς κλινική εικόνα μετάστασης στους μασχαλιαίους λεμφαδένες

N3: Μετάσταση σε ομόπλευρους υποκλείδιους ή υπερκλείδιους ή σε ομόπλευρους έσω μαστικούς λεμφαδένες και συγχρόνως κλινική εικόνα μετάστασης στους μασχαλιαίους λεμφαδένες

-N3a: Μετάσταση σε ομόπλευρους υποκλείδιους λεμφαδένες

-N3b: Μετάσταση σε ομόπλευρους έσω μαστικούς λεμφαδένες και μασχαλιαίους λεμφαδένες

-N3c: Μετάσταση σε ομόπλευρους υπερκλείδιους λεμφαδένες

iii. Σταδιοποίηση απομακρυσμένων μεταστάσεων (M)

Ανάλογα με την ανάδειξη ή όχι απομακρυσμένων μεταστάσεων το σύστημα TNM περιέχει τρεις υποκατηγορίες:

-MX: Αδυναμία εκτίμησης ύπαρξης μεταστάσεων

-M0: Απουσία μεταστάσεων

-M1: Παρουσία μεταστάσεων

iv.Σταδιοποίηση μασχαλιαίων λεμφαδένων

Ο καρκίνος του μαστού μεθίσταται κατά κύριο λόγο λεμφογενώς και οι λεμφαδένες που προσβάλλονται, στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι οι λεμφαδένες της μασχάλης. Η συχνότητα ανεύρεσης διηθημένων μασχαλιαίων λεμφαδένων εξαρτάται από μια σειρά παραγόντων όπως το μέγεθος του όγκου, ο βαθμός διαφοροποίησης και η ύπαρξη λεμφαγγειακής διήθησης. Η κατάσταση των μασχαλιαίων λεμφαδένων αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη της υποτροπής, αλλά και της συνολικής επιβίωσης (Plichta JK et al. 2018)

Ο ακριβής προσδιορισμός της κατάστασης των μασχαλιαίων λεμφαδένων είναι σημαντικός για α) τη σταδιοποίηση, β) την πρόγνωση, γ) την καθοδήγηση για την επιλογή της θεραπείας και δ) τον τοπικό έλεγχο της νόσου.

Η συχνότητα υποτροπής του καρκίνου του μαστού, από 0-10%, που είναι όταν οι λεμφαδένες είναι ελεύθεροι διήθησης, ανέρχεται στο 40-50%, όταν ανιχνεύονται πάνω από 4 διηθημένοι λεμφαδένες. Όσον αφορά στον τοπικό έλεγχο της νόσου, είναι χαρακτηριστικό ότι η υποτροπή στη μασχάλη συμβαίνει σε ποσοστό κάτω του 5% όταν έχει γίνει μασχαλιαίος λεμφαδενικός καθαρισμός, έναντι 20% όταν δεν έχει γίνει.

Η κατάσταση των μασχαλιαίων λεμφαδένων αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα που καθορίζει τη χορήγηση συμπληρωματικής χημειοθεραπείας. Ωστόσο, σήμερα η πλειονότητα των ασθενών υποβάλλεται σε συμπληρωματική χημειοθεραπεία και/ή ορμονοθεραπεία με βάση και άλλα κριτήρια, όπως το μέγεθος του όγκου, το βαθμό διαφοροποίησης, την κατάσταση των ορμονικών υποδοχέων και την παρουσία λεμφαγγειακής διήθησης.

TNM Classification (American Joint Commission on Cancer)			
Stages	T	N	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stage II	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
Stage III	T1, T2	N1 or N2	M0
	T3, T4	N1 or N2	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

There are two kinds of stage 0 breast cancer:
Ductal carcinoma in situ (DCIS): Abnormal cells are in the lining of a milk duct and have not spread outside the duct.
Lobular carcinoma in situ (LCIS): Abnormal cells are in the lining of a lobule.

Εικόνα 5. Τα στάδια του καρκίνου του μαστού με βάση το σύστημα TNM.

Μη διηθητικό καρκίνωμα του μαστού

In situ πορογενές καρκίνωμα (Ductal Carcinoma in situ- DCIS)

Το πορογενές καρκίνωμα in situ αντιστοιχεί σε μια νεοπλασματική ενδοπορική αλλοίωση, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένο αριθμό επιθηλιακών κυττάρων, που εμφανίζουν ήπια έως και έντονη κυτταρική ατυπία. Η αλλοίωση αυτή συχνά, αλλά όχι πάντοτε, εξελίσσεται σε διηθητικό καρκίνωμα του μαστού.

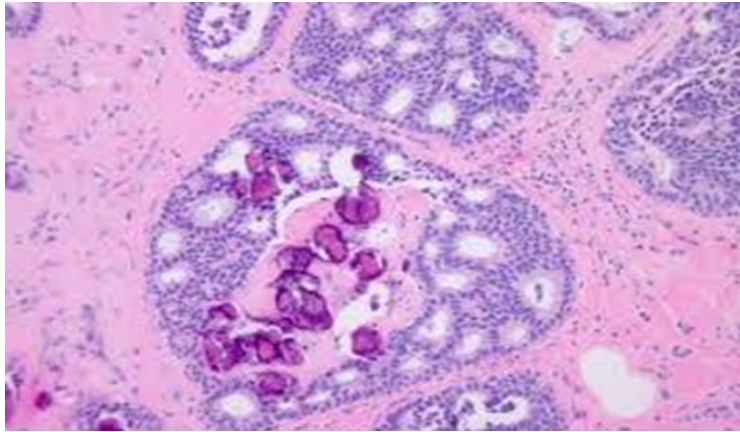
Πρέπει να σημειωθεί ότι τις τελευταίες δύο δεκαετίες, κυρίως λόγω της ευρείας διάδοσης και εφαρμογής του προσυμπτωματικού ελέγχου, η συχνότητα ανίχνευσης του DCIS παρουσίασε αλματώδη αύξηση και η θνησιμότητα από αυτό περιορίστηκε σημαντικά (Pinder SE και Ellis IO, 2003)

Το DCIS χωρίζεται σε 3 κατηγορίες, εκτιμώντας κυρίως το βαθμό της πυρηνικής ατυπίας και την παρουσία ενδοαυλικής νέκρωσης και λιγότερο τη μιτωτική δραστηριότητα και την παρουσία μικροεπασβεστώσεων.

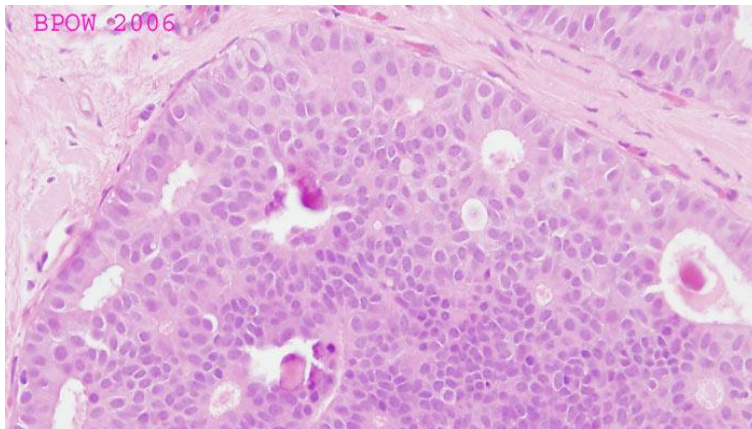
α. Χαμηλού βαθμού (low- grade) πορογενές καρκίνωμα in situ. Τα κυτταρολογικά στοιχεία, που χαρακτηρίζουν το χαμηλού βαθμού πορογενές καρκίνωμα in situ, είναι η παρουσία μονότονων, ομοιόμορφων, στρογγυλών μικρών κυττάρων, τα οποία εμφανίζουν ήπια αύξηση της πυρηνοκυτταροπλασματικής αναλογίας και είναι καλά προσανατολισμένα. Οι πυρήνες δεν περικλείουν πυρήνιο, ενώ μπορεί να υπάρχει ήπια υπερχρωμασία αυτών. Τα αρχιτεκτονικά πρότυπα ανάπτυξης αυτού του in situ καρκινώματος είναι το ηθμοειδές, το συμπαγές ή και το μικροθηλώδες. (εικόνα 6)

β. Ενδιάμεσου βαθμού (intermediate grade) πορογενές καρκίνωμα in situ. Στην περίπτωση αυτή τα κύτταρα είναι ενδιάμεσου μεγέθους, μέτρια καλά προσανατολισμένα, ενώ μερικοί από τους πυρήνες μπορεί να περικλείουν πυρήνιο. Κάποιοι από τους πυρήνες εμφανίζουν υπερχρωμασία. Τέλος, το στοιχείο της νέκρωσης μπορεί να υπάρχει, μπορεί και όχι. Αρχιτεκτονικά, τα πρότυπα ανάπτυξης του πορογενούς καρκινώματος in situ ενδιάμεσου βαθμού είναι ανάλογα με αυτά του χαμηλόβαθμου in situ καρκινώματος. (εικόνα 7)

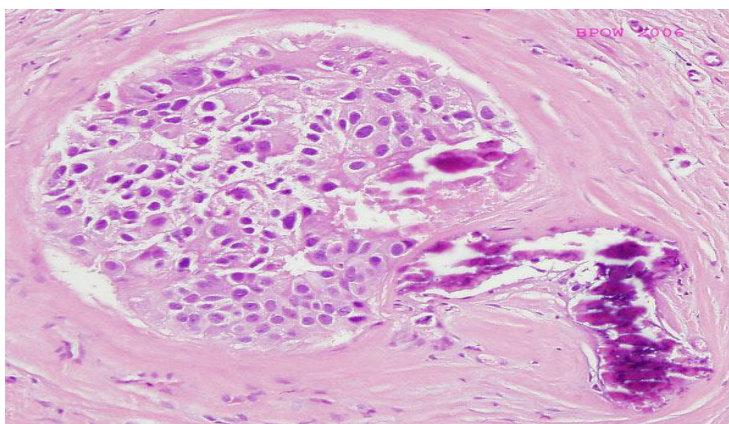
γ. Υψηλού βαθμού (high grade) πορογενές καρκίνωμα in situ. Το υψηλού βαθμού πορογενές καρκίνωμα in situ χαρακτηρίζεται από έντονα άτυπα κύτταρα, φτωχά προσανατολισμένα, με έντονα πλειόμορφους, υπερχρωματικούς πυρήνες, που περικλείουν εμφανές πυρήνιο. Μιτώσεις συνήθως υπάρχουν, αλλά δεν απαιτούνται για τη διάγνωση. Επίσης, στο φαγεσωρικού τύπου πορογενές καρκίνωμα in situ, η νέκρωση είναι χαρακτηριστική, αλλά δεν είναι απαραίτητη. Τέλος, πολύ συχνά παρατηρούνται μικροεπασβεστώσεις άμορφου τύπου. Τα αρχιτεκτονικά πρότυπα ανάπτυξης είναι κοινά με τα παραπάνω αναφερθέντα των άλλων δύο βαθμών (χαμηλού- ενδιάμεσου). (εικόνα 8)



Εικόνα 6. Ιστολογική εικόνα χαμηλού βαθμού (low- grade) πορογενούς καρκινώματος in situ.



Εικόνα 7. Ιστολογική εικόνα ενδιάμεσου βαθμού (intermediate- grade) πορογενούς καρκινώματος in situ.



Εικόνα 8. Ιστολογική εικόνα υψηλού βαθμού (high- grade) πορογενούς καρκινώματος in situ.

Σύμφωνα με μεγάλες αναδρομικές μελέτες, οι σημαντικότεροι προβλεπτικοί παράγοντες τοπικής υποτροπής μετά από συντηρητική θεραπεία του DCIS είναι: το υψηλό πυρηνικό grade, η έκταση της αλλοίωσης, η φαγεσωρικού τύπου νέκρωση και κυρίως τα μη υγιή όρια εκτομής.

Η πιο συχνή κλινική εμφάνιση του DCIS είναι οι μικροαποτιτανώσεις που συσσωρεύονται στην περιοχή της βλάβης και είναι εμφανείς στη μαστογραφία. Παρ' όλα αυτά, το DCIS μπορεί να εμφανιστεί μεταξύ άλλων και ως ψηλαφητή μάζα, ή με παθολογική έκκριση από τη θηλή, νόσο Paget της θηλής.

Οι θεραπευτικές επιλογές γυναίκας με DCIS είναι η ογκεκτομή με επικουρική ακτινοθεραπεία, η ολική μαστεκτομή με ή χωρίς αποκατάσταση και η απλή ογκεκτομή και παρακολούθηση. Δεν έχει αναδειχθεί διαφορά ως προς την επιβίωση των ασθενών οποιαδήποτε από τις 3 θεραπευτικές παρεμβάσεις κι αν επιλεγεί.

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η νόσος είναι περιορισμένη και μπορεί να αφαιρεθεί σε υγιή όρια, οπότε μπορεί να γίνει επέμβαση διατήρησης του μαστού αντί για μαστεκτομή. Αν και η μαστεκτομή αποτελεί τη μέθοδο που παρέχει το μέγιστο τοπικό έλεγχο της νόσου, τα αποτελέσματα όσον αφορά την επιβίωση από το συνδυασμό ογκεκτομής και ακτινοθεραπείας είναι εφάμιλλα. Στις γυναίκες που υποβάλλονται σε μαστεκτομή πρέπει να δίνεται και η δυνατότητα αποκατάστασης του μαστού.

Μια σειρά προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών έχει δείξει ότι η χορήγηση ακτινοβολίας σε DCIS που έχει εξαιρεθεί σε υγιή όρια ελαττώνει το ποσοστό της τοπικής υποτροπής έως και 50%, χωρίς όμως να επιδρά στην επιβίωση των ασθενών. Η χορήγηση συμπληρωματικής δόσης ακτινοβολίας στην κοίτη της εκτομής προτείνεται καθώς μεγιστοποιεί τον τοπικό έλεγχο της νόσου, ειδικά σε ασθενείς κάτω των 50 ετών.

Από την άλλη μεριά, αναδρομικές μελέτες προτείνουν ότι η χειρουργική εκτομή από μόνη της χωρίς επικουρική χημειοθεραπεία αρκεί, ειδικά σε χαμηλού και μέσου βαθμού DCIS και λιγότερο σε υψηλού βαθμού DCIS. Οι παράγοντες που έχουν προταθεί ότι επηρεάζουν την τοπική υποτροπή είναι η ηλικία της ασθενούς, το μέγεθος της βλάβης, ο βαθμός διαφοροποίησης και τα όρια εκτομής. Όσον αφορά τα τελευταία, δεν έχουν σαφώς καθοριστεί στο DCIS. Οι περισσότεροι θεωρούν ότι όρια άνω των 10mm πρέπει να θεωρούνται επαρκή και κάτω του 1mm ανεπαρκή, αλλά δεν υπάρχει ομοφωνία για τα ενδιάμεσα όρια. (Kuerer HM, 2017)

Σε ασθενείς με αμιγές DCIS η διήθηση λεμφαδένων είναι σπάνια. Εντούτοις, σε μερικές περιπτώσεις η ιστολογική του χειρουργικού παρασκευάσματος θα αναδείξει και διηθητικό καρκίνωμα, οπότε θα απαιτηθεί λεμφαδενική σταδιοποίηση της μασχάλης. Έτσι, εάν πρόκειται αρχικά να γίνει μαστεκτομή ή ογκεκτομή, πρέπει να γίνεται και έλεγχος των λεμφαδένων της μασχάλης με βιοψία λεμφαδένα φρουρού κατά την αρχική επέμβαση.

Επίσης, έχει υπολογισθεί ότι η μετεγχειρητική χορήγηση ταμοξιφαίνης σε ασθενείς με DCIS που υποβλήθηκαν σε ογκεκτομή και ακτινοθεραπεία μείωσε την υποτροπή κατά 37% και το πλεονέκτημα δεν περιορίζεται στον ομόπλευρο μαστό αλλά και στον ετερόπλευρο. Συνεπώς, η ταμοξιφαίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μείωση του κινδύνου τοπικής υποτροπής σε γυναίκες με DCIS που υποβάλλονται σε ογκεκτομή

και ακτινοθεραπεία ή μόνο ογκεκτομή, ιδιαίτερα αν οι οιστρογονικοί υποδοχείς είναι θετικοί (Friedrich M, 2003)

Λοβιακή νεοπλασία (LCIS)

Το λοβιακό καρκίνωμα *in situ* θεωρείται πια περισσότερο ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη διηθητικού λοβιακού ή πορογενούς καρκινώματος παρά ως μορφή καρκίνου. Για το λόγο αυτό εντάσσεται μαζί με την άτυπη λοβιακή υπερπλασία στον κοινό όρο λοβιακή νεοπλασία του μαστού.

Χαρακτηρίζεται από ομοιόμορφα κύτταρα με βαθυχρωματικούς πυρήνες που δεν εμφανίζουν πολλές μιτώσεις ή ατυπία. Εμφανίζεται κατά κύριο λόγο σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Η απλή παρακολούθηση του LCIS φαίνεται ότι αποτελεί την ενδεδειγμένη αντιμετώπισή του, καθώς ο κίνδυνος ανάπτυξης διηθητικού καρκινώματος είναι γύρω στο 21% σε διάστημα 15 ετών. Ακόμα κι όταν αναπτυχθεί καρκίνωμα, αυτό τείνει να έχει ευνοϊκά χαρακτηριστικά με χαμηλά ποσοστά θνησιμότητας.

Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, όπως είναι οι γυναίκες με μετάλλαξη στα γονίδια BRCA1/ BRCA2 ή με ισχυρό οικογενειακό ιστορικό, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αμφοτερόπλευρης μαστεκτομής με ή χωρίς αποκατάσταση.

Η πιθανότητα ανάπτυξης διηθητικού καρκινώματος σε ασθενή με LCIS είναι η ίδια και για τους δύο μαστούς, γι' αυτό και όταν αποφασίζεται μαστεκτομή ως μέθοδος ελάττωσης του κινδύνου, αυτή πρέπει να γίνεται αμφοτερόπλευρα. Ορισμένοι ιστολογικοί τύποι της λοβιακής νεοπλασίας του μαστού όπως π.χ. το πλειόμορφο λοβιακό καρκίνωμα *in situ* (pleiomorphic LCIS) έχουν πιο επιθετική συμπεριφορά και προσομοιάζουν το DCIS. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να εξετάζεται περισσότερο η πλήρης εκτομή της βλάβης.

Γυναίκες με LCIS που λαμβάνουν ταμοξιφαίνη για 5 έτη ελαττώνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικού καρκινώματος κατά 46%. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η ραλοξιφαίνη ελαττώνει ισάξια με την ταμοξιφαίνη τον κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικού καρκινώματος. Συνεπώς, ασθενείς με LCIS πρέπει να παρακολουθούνται με κλινική εξέταση ανά 6-12 μήνες, μαστογραφία ανά 12 μήνες και να λαμβάνουν ταμοξιφαίνη ανεξάρτητα από την εμμηνοπαυσιακή τους κατάσταση ή ραλοξιφαίνη εάν είναι μετεμμηνοπαυσιακές για 5 έτη (Anderson B.O. et al, 2006).

Διηθητικό καρκίνωμα του μαστού

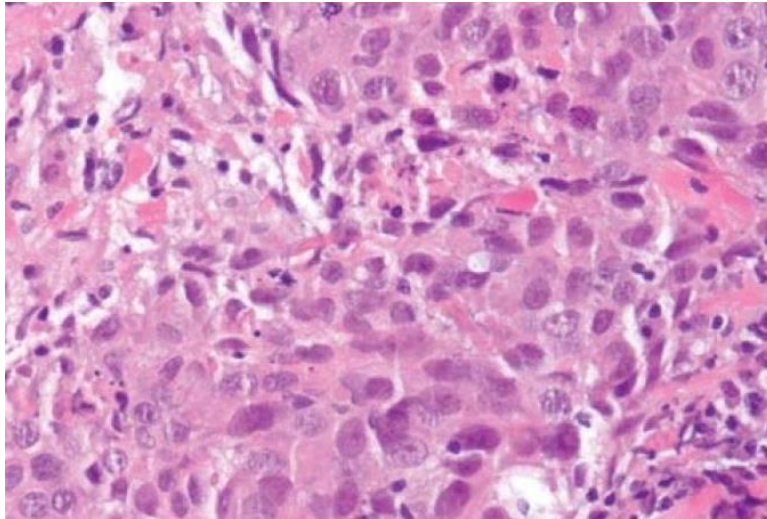
Το διηθητικό καρκίνωμα χωρίς ειδικούς χαρακτήρες (NST) αποτελεί το συχνότερο ιστολογικό τύπο καρκινώματος του μαστού καθώς διαγιγνώσκεται στο 70-80% των περιπτώσεων. Ιστολογικά παρατηρείται επίσης μια πληθώρα ειδικών τύπων καρκινώματος όπως το θηλώδες, το μυελοειδές, το βλενώδες, το σωληνώδες, το αδενοκυστικό και άλλα, καθώς και το λοβιακό καρκίνωμα που αντιστοιχεί στο 10%

των διηθητικών καρκινωμάτων του μαστού. Στο λοβιακό καρκίνωμα, τα κύτταρα εμφανίζουν λίγες μιτώσεις και συσσωρεύονται σε γραμμές ή δοκίδες ανάμεσα στους πόρους και τα λόβια. (εικόνα 9)

Η απαραίτητη διαγνωστική προσπέλαση για τον καρκίνωμα του μαστού αρχίζει με τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού και την κλινική εξέταση, συνεχίζεται δε με απεικονιστικές μεθόδους (μαστογραφία, υπερηχογράφημα, μαγνητική μαστών), εργαστηριακό έλεγχο (λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια, ηπατική βιοχημεία), για να ολοκληρωθεί με βιοψία για ιστολογική ταυτοποίηση και ανοσοϊστοχημική εκτίμηση των ορμονικών υποδοχέων και του HER2. Αν το στάδιο είναι άνω του IIIA χρειάζεται επίσης σπινθηρογράφημα οστών, αξονική τομογραφία κοιλίας/ πυέλου και θώρακος. (Kurozumi S, 2016)

Μια σειρά από τυχαίοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι η μαστεκτομή σε συνδυασμό με μασχαλιαίο λεμφαδενικό καθαρισμό έχει εφάμιλλα αποτελέσματα με επεμβάσεις διατήρησης του μαστού, όπως η ογκεκτομή με μασχαλιαίο λεμφαδενικό καθαρισμό, όταν η τελευταία συνδυάζεται με ακτινοβολία του μαστού. Επιπλέον, έχει φανεί πλεονέκτημα όσον αφορά τη μείωση της τοπικής υποτροπής στο μαστό των ασθενών αυτών όταν λαμβάνουν και συμπληρωματική δόση ακτινοβολίας στην κοίτη της εκτομής. Το πλεονέκτημα αυτό φαίνεται να αφορά κυρίως γυναίκες με θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες, λεμφαγγειακή διήθηση ή ανεπαρκή χειρουργικά όρια καθώς και νεαρές γυναίκες δεδομένου ότι σε ηλικίες 40-60 ετών τα ποσοστά υποτροπών είναι ίδια σε γυναίκες που έλαβαν ή όχι τη συμπληρωματική ακτινοβολία.

Σε ασθενείς σταδίων IIΑ, IIΒ και IIIΑ (T3N1M0) που πληρούν τα κριτήρια πλην του μεγέθους και επιθυμούν επέμβαση διατήρησης του μαστού πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση προεγχειρητικής χημειοθεραπείας με στόχο τη μείωση του μεγέθους της βλάβης ώστε να γίνει δυνατή μετά το πέρας της χημειοθεραπείας η εκτομή με επέμβαση διατήρησης του μαστού. (Liao N. et al, 2016)



Εικόνα 9. High-grade καρκίνωμα του μαστού [διηθητικό καρκίνωμα χωρίς ειδικούς χαρακτήρες (NST), grade 3] παράδειγμα Τριπλά Αρνητικού Καρκινώματος του Μαστού, «basal like» καρκίνωμα (Αιματοξυλίνη- Ηωσίνη $\times 400$).

Ειδικές περιπτώσεις καρκίνου του μαστού

ι. Φλεγμονώδες καρκίνωμα

Το φλεγμονώδες καρκίνωμα αποτελεί σπάνια και επιθετική μορφή καρκινώματος που αντιστοιχεί στο 1-6% του συνόλου των καρκίνων του μαστού. Η διάγνωση προϋποθέτει την ύπαρξη ερυθρότητας και οιδήματος («φλοιός πορτοκαλιού») σε έκταση μεγαλύτερη από το 1/3 του δέρματος του μαστού. Κλινικά παρατηρείται μια ταχέως αναπτυσσόμενη μάζα που ενίοτε είναι επώδυνη και συχνά παρερμηνεύεται ως μαστίτιδα. Το φλεγμονώδες καρκίνωμα ταξινομείται ως στάδιο ΙΙΒ, ΙΙC ή ΙV, αναλόγως με τη λεμφαδενική συμμετοχή και την ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων.

Παρά τον χαρακτηρισμό ως «φλεγμονώδες», η κλινική του εικόνα οφείλεται στον αποκλεισμό των λεμφαγγείων από καρκινικά έμβολα. Στη διαφορική διάγνωση του φλεγμονώδους καρκινώματος περιλαμβάνονται η κυτταρίτιδα του μαστού και η μαστίτιδα.

Το φλεγμονώδες καρκίνωμα εμφανίζει συχνότερα χαρακτηριστικά όπως υπερέκφραση του HER2 και αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς, ενώ έχει χειρότερη πρόγνωση και εμφανίζεται σε πιο νεαρή ηλικία.

Μια σειρά από μελέτες έχουν δείξει ότι η νεοεπικουρική (neoadjuvant) χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από μαστεκτομή πλεονεκτεί όσον αφορά την τοπική υποτροπή και την ελεύθερη νόσου επιβίωση των ασθενών με φλεγμονώδες καρκίνωμα. Εάν το καρκίνωμα είναι HER2+, τότε πρέπει να προστίθεται ένας φαρμακευτικός παράγοντας τύπου trastuzumab (Herceptin®) στο αρχικό χημειοθεραπευτικό σχήμα.

Μετά την ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε μαστεκτομή και λεμφαδενικό καθαρισμό μασχάλης και ακτινοβολία στο θωρακικό τοίχωμα και τους υπερκλειδίους λεμφαδένες (και τους έσω μαστικούς εάν είναι διηθημένοι). Επέμβαση διατήρησης του μαστού δεν συστήνεται στο φλεγμονώδες καρκίνωμα.

Εάν δεν υπάρξει στη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία δεν πρέπει να γίνεται μαστεκτομή αλλά να χορηγείται περαιτέρω χημειοθεραπεία και πιθανώς ακτινοθεραπεία.

ii.Καρκίνος μαστού στην εγκυμοσύνη

Το καρκίνωμα μαστού σε έγκυες γυναίκες χαρακτηρίζεται από ιδιαιτερότητες που αφορούν τόσο τη διαγνωστική προσέγγιση όσο και τις θεραπευτικές επιλογές, καθώς πρέπει να αξιολογούνται οι συνέπειες τόσο για την ίδια την ασθενή όσο και για το έμβρυο.

Καρκίνωμα στο μαστό παρατηρείται σε 2,2 περιπτώσεις ανά 10.000 έγκυες γυναίκες. Λόγω της καθυστερημένης διάγνωσης, του ορμονικού «βομβαρδισμού» και της ανοσοκαταστολής της κύησης, το μέγεθος του όγκου είναι συνήθως άνω των 2 εκ. ενώ λεμφαδενικές και απομακρυσμένες μεταστάσεις παρατηρούνται σε μεγαλύτερο ποσοστό από τις μη έγκυες γυναίκες.

Ιστολογικά επιβεβαιώνεται η επιθετική συμπεριφορά του από τη χαμηλή διαφοροποίηση του και την ανίχνευση αρνητικών ορμονικών υποδοχέων σε ποσοστό γύρω στο 40% και του HER2 περίπου στο 55%, διπλάσια δηλαδή ποσοστά από εκείνα που παρατηρούνται στις υπόλοιπες γυναίκες.

Η διάγνωσή του είναι συχνά καθυστερημένη λόγω χαμηλής υποψίας τόσο από την ασθενή όσο και από τον ιατρό. Άλλα αίτια καθυστέρησης και επομένως διάγνωσης σε προχωρημένο στάδιο της νόσου είναι η δύσκολη κλινική εκτίμηση λόγω των φυσιολογικών μεταβολών στο σχήμα, το μέγεθος και στην πυκνότητα των μαστών. Στη διαγνωστική προσπέλαση στις εγκύους μπορεί να ενταχθεί με κατάλληλη προστασία της κοιλιάς και η μαστογραφία, η οποία έχει ακρίβεια της τάξης του 80%. Εξέταση εκλογής αποτελεί το υπερηχογράφημα, που έχει ευαισθησία περίπου 90%.

Η σταδιοποίηση της νόσου είναι εξαιρετικής σημασίας καθώς η ύπαρξη μεταστάσεων ενδεχομένως να τροποποιήσει την επιλογή για συνέχιση της εγκυμοσύνης. Πρέπει να περιλαμβάνει ακτινογραφία θώρακος (με κατάλληλη προστασία της κοιλιάς), υπερηχογράφημα κοιλιάς και μαγνητικής τομογραφίας θωρακο-οσφυϊκής χώρας (χωρίς παραμαγνητική ουσία).

Η πιο συνηθισμένη χειρουργική επέμβαση που πραγματοποιείται σε εγκύους είναι η μαστεκτομή, καθώς η ακτινοβολία κατά τη διάρκεια της κύησης αντενδείκνυται. Παρ' όλα αυτά επέμβαση διατήρησης του μαστού θεωρείται ότι μπορεί να γίνει χωρίς διαφορά στην επιβίωση των ασθενών με την ακτινοθεραπεία να ξεκινά μετά τον τοκετό.

Η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού πρέπει να αποφεύγεται σε εγκύους κάτω των 30 εβδομάδων. Η ασφάλεια της ραδιοκολλοειδούς ουσίας αλλά και της χρωστικής που

χρησιμοποιούνται στη διαδικασία ανίχνευσης του λεμφαδένα φρουρού δεν έχει τεκμηριωθεί, και για αυτό το λόγο πρέπει να αποφεύγονται.

Οι ενδείξεις χορήγησης συστηματικής χημειοθεραπείας είναι οι ίδιες τόσο για τις εγκύους όσο και για τις μη εγκύους ασθενείς. Η διαφορά είναι ότι χημειοθεραπεία δεν πρέπει να χορηγείται κατά το 1^ο τρίμηνο της κύησης, καθώς ο κίνδυνος για εμβρυικές ανωμαλίες είναι πολύ μεγαλύτερος. Από την άλλη μεριά, η πιθανότητα εμβρυικών ανωμαλιών στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο είναι της τάξης του 1,3% που δεν διαφέρει από αυτή των εμβρύων που δεν έχουν εκτεθεί σε χημειοθεραπεία. Η χημειοθεραπεία δεν πρέπει επίσης να χορηγείται μετά την 35^η εβδομάδα της κύησης, ούτε αν ο τοκετός προγραμματίζεται σε διάστημα μικρότερο των 3 εβδομάδων, καθώς αυξάνονται οι πιθανότητες αιματολογικών διαταραχών κατά τον τοκετό. Η δοξορουβικίνη, η κυκλοφωσφαμίδη και η φθοριοουρακίλη είναι παράγοντες που μπορούν να δοθούν κατά την εγκυμοσύνη. Μετά τον τοκετό, μπορούν να χορηγηθούν όλα τα χημειοθεραπευτικά όπως και στις μη έγκυες γυναίκες.

Όσον αφορά τη χρήση του Herceptin® κατά την εγκυμοσύνη δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την ασφάλεια αυτού. Μάλιστα, έχουν παρατηρηθεί διαταραχές στο αμνιακό υγρό και η χορήγησή του πρέπει να αποφεύγεται ή τουλάχιστον να καθυστερεί για μετά τον τοκετό. Το ίδιο ισχύει και για την ορμονοθεραπεία, η οποία αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη.

Θεραπευτικές προσεγγίσεις καρκίνου του μαστού

i. Χειρουργική θεραπεία

Η σύγχρονη χειρουργική θεραπεία του καρκίνου του μαστού περιλαμβάνει δύο κατηγορίες επεμβάσεων: α) ριζικές επεμβάσεις, όπως είναι η απλή μαστεκτομή και η τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή και β) συντηρητικές επεμβάσεις, όπως είναι η ευρεία τοπική εκτομή και η τμηματεκτομή.

Παλαιότερα εφαρμοζόμενες επεμβάσεις όπως η ριζική μαστεκτομή κατά Halstead, αλλά και η τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή κατά Patey, όπου γινόταν συναφαίρεση του ελάσσονος ή/και του μείζονος θωρακικού μυός έχουν σήμερα εγκαταλειφθεί, καθώς συνοδεύονται από μεγάλη νοσηρότητα, χωρίς να προσφέρουν κανένα πλεονέκτημα επιβίωσης στις ασθενείς.

Στην απλή μαστεκτομή αφαιρείται ο μαστός και το σύμπλεγμα θηλής- θηλαίας άλω, ενώ στην τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή γίνεται συναφαίρεση των μασχαλιαίων λεμφαδένων. Στην ευρεία τοπική εκτομή αφαιρείται η ύποπτη βλάβη σε ασφαλή όρια υγιούς ιστού και στην τμηματεκτομή η αφαίρεση αφορά ένα τεταρτημόριο του μαστού.

Μια σειρά προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών έχουν δείξει ότι η μαστεκτομή έχει το ίδιο αποτέλεσμα όσον αφορά την επιβίωση και την τοπική υποτροπή των ασθενών με τις επεμβάσεις διατήρησης του μαστού, όταν αυτές συνοδεύονται από μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία.

Η χειρουργική επέμβαση που θα επιλεγεί σε κάθε περίπτωση εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως: το μέγεθος του όγκου, η ύπαρξη πολυκεντρικότητας, το συνολικό μέγεθος του μαστού και η ηλικία της ασθενούς.

ii.Ορμονοθεραπεία

Η ορμονοθεραπεία στον καρκίνο του μαστού έχει ως στόχο τη μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων που ευθύνονται για την ανάπτυξη του όγκου σε ορμονοεξαρτώμενους καρκίνους. Αυτό επιτυγχάνεται, είτε αναστέλλοντας τη σύνθεση των οιστρογόνων, είτε χρησιμοποιώντας έναν ανταγωνιστή αυτών, ο οποίος δεσμεύεται από τους οιστρογονικούς υποδοχείς των καρκινικών κυττάρων.

Τα καρκινώματα του μαστού στο 70% των περιπτώσεων έχουν θετικούς ορμονικούς υποδοχείς. Περίπου το 60% των ασθενών με καρκίνωμα μαστού και θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς (ER+) ανταποκρίνονται σε ορμονικούς χειρισμούς, ενώ το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 80% όταν είναι θετικοί και οι προγεστερονικοί υποδοχείς (PR+).

Οι κυριότερες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σήμερα στον καρκίνο του μαστού είναι τα αντιοιστρογόνα, οι αγωνιστές των LH-RH και οι αναστολείς της αρωματάσης. Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η κύρια πηγή οιστρογόνων είναι οι ωοθήκες, ενώ στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες τα οιστρογόνα παράγονται μέσω της αρωματοποίησης των ανδρογόνων των επινεφριδίων. Η αρωματοποίηση των ανδρογόνων γίνεται στο λιπώδη ιστό, στο ήπαρ, στον εγκέφαλο, το δέρμα και τους μυς αλλά και στα ίδια τα καρκινικά κύτταρα του μαστού.

Τα αντιοιστρογόνα αναστέλλουν την επαγόμενη από τα οιστρογόνα ανάπτυξη του όγκου, ανταγωνιζόμενα τα οιστρογόνα ως προς τη θέση δέσμευσής τους στους οιστρογονικούς υποδοχείς. Η πλέον χρησιμοποιούμενη ουσία είναι η ταμοξιφαίνη, που είναι αποτελεσματική τόσο σε προεμμηνοπαυσιακές όσο και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Δεν παύει βέβαια να έχει σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες με κυριότερες τα θρομβοεμβολικά επεισόδια και τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου.

Οι αγωνιστές LHRH έχουν καθιερωθεί στη θεραπεία των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών με καρκίνο του μαστού. Οι παράγοντες αυτοί είναι ανάλογα του υποθαλαμικού εκλυτικού παράγοντα των γοναδοτροπινών και προκαλούν διακοπή της σύνθεσης οιστρογόνων στις ωοθήκες.

Οι αναστολείς της αρωματάσης αναστέλλουν την ενζυμική δραστηριότητα της αρωματάσης, η οποία μετατρέπει τα ανδρογόνα σε οιστρογόνα στους περιφερικούς ιστούς. Χρησιμοποιούνται κυρίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αν και, λόγω των ελαττωμένων ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με την ταμοξιφαίνη και των αποτελεσμάτων από μεγάλες κλινικές μελέτες, οι ενδείξεις τους συνεχώς διευρύνονται. Οι κυριότεροι αναστολείς αρωματάσης είναι η αναστραζόλη, η λετροζόλη και η εξεμεστάνη και οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους περιλαμβάνουν κυρίως μυοσκελετικά προβλήματα, οστεοπόρωση και κατάγματα.

Η καθιερωμένη ορμονοθεραπεία τόσο για προεμμηνοπαυσιακές όσο και για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι η ταμοξιφαίνη, καθώς έχει βρεθεί ότι ελαττώνει κατά 39% τον ετήσιο κίνδυνο τοπικής υποτροπής και κατά 31% τον ετήσιο κίνδυνο θανάτου από τον καρκίνο ανεξάρτητα από την ηλικία, την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση, τη διήθηση των λεμφαδένων και τη χορήγηση χημειοθεραπείας.

Συμπερασματικά, οι ασθενείς με καρκίνωμα του μαστού και θετικούς ορμονικούς υποδοχείς πρέπει να υποβάλλονται σε ορμονοθεραπεία ανεξάρτητα από την ηλικία τους, την κατάσταση των λεμφαδένων και την πιθανή χορήγηση χημειοθεραπείας. Σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς μπορεί να χορηγηθεί ένας αναστολέας αρωματάσης, είτε ως αρχική θεραπεία μετά από 2-3 χρόνια ταμοξιφαίνης, είτε ως συνέχεια της αγωγής μετά από 4-6 χρόνια ταμοξιφαίνης. Σε προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς, από την άλλη μεριά, συνιστάται η ταμοξιφαίνη.

iii. Χημειοθεραπεία

Ως χημειοθεραπευτικοί παράγοντες για τον μεταστατικό καρκίνο του μαστού χρησιμοποιούνται κυρίως η δοξορουβικίνη, η επιρουβικίνη, η κυκλοφωσφαμίδη, οι ταξάνες και η σισπλατίνη. Οι παράγοντες αυτοί συνδυάζονται με την ορμονοθεραπεία και τη στοχευμένη θεραπεία και χορηγούνται σε συνδυασμούς των 2 ή 3 φαρμάκων με στόχο την εξαφάνιση των υποκλινικών μεταστάσεων και το συστηματικό έλεγχο του καρκίνου του μαστού.

Οι ανθρακυκλίνες αποτελούν βασικό συστατικό των περισσότερων χημειοθεραπευτικών συνδυασμών, με ανταπόκριση που κυμαίνεται από 35-50%, όταν χορηγούνται ως μονοθεραπεία, για διάστημα έως 1 έτος, σε ασθενείς οι οποίες δεν έχουν προηγούμενα λάβει ανθρακυκλίνες.

Οι ταξάνες, με κυριότερους εκπροσώπους την πακλιταξέλη και τη δοσεταξέλη, είναι μια ομάδα δραστικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων εναντίον του καρκίνου του μαστού που μπορούν να χορηγηθούν σε συνδυασμένη θεραπεία, αλλά και ως μονοθεραπεία.

iv. Στοχευμένες Θεραπείες

Πρόσφατα το οπλοστάσιο της θεραπευτικής του μεταστατικού καρκίνου έχει εφοδιαστεί με βιολογικές θεραπείες όπως είναι τα μονοκλωνικά αντισώματα εναντίον του HER-2 υποδοχέα και εναντίον του αυξητικού παράγοντα του ενδοθηλίου των αγγείων VEGF. Οι παράγοντες αυτοί προσφέρουν όφελος στην επιβίωση αυτών των ασθενών με αποδεκτή τοξικότητα. (Friend S. και Royce M., 2016)

Όλες οι κλινικές μελέτες σχετικά με τη χορήγηση τραστουζουμάμπης σε HER2+ όγκους έχουν αποδείξει ότι προσφέρει πλεονέκτημα όσον αφορά την ελεύθερη νόσου επιβίωση. Το πλεονέκτημα αυτό είναι ανεξάρτητο από την κατάσταση των ορμονικών υποδοχέων του όγκου.

Επίσης η συγχορήγηση χημειοθεραπείας και μπεβασιζουμάμπης έχει προσφέρει στους ασθενείς διπλασιασμό της διάρκειας ανταπόκρισης.

Τέλος, η λαπατινίμπη, ένας αναστρέψιμος αναστολέας της τυροσινικής κινάσης (τόσο του ErbB-1 όσο και του ErbB-2 υποδοχέα), έχει αποδειχθεί ασφαλής σε κλινικό επίπεδο, με τα δεδομένα μελετών φάσης III να μαρτυρούν την πολλά υποσχόμενη δραστηριότητά της στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΤΡΙΠΛΑ ΑΡΝΗΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ (TRIPLE- NEGATIVE BREAST CANCER- TNBC)

3.1. Εισαγωγή

Το τριπλά αρνητικό καρκίνωμα του μαστού (TNBC) χαρακτηρίζεται από την απουσία έκφρασης: υποδοχέων οιστρογόνων (Estrogen Receptor- ER), υποδοχέων προγεστερόνης (Progesteron Receptor- PR) και υποδοχέων του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (Human Epidermal Growth Factor Receptor-HER2).

Αποτελεί περίπου το 15% των καρκινωμάτων του μαστού (Πίνακας 2). Εμφανίζεται κυρίως σε προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες, σε γυναίκες κάτω των 40 ετών, σε έγχρωμες γυναίκες (της Αφρικανικής φυλής), καθώς και σε γυναίκες Ισπανικής καταγωγής και στην Ινδία.(Elias AD, 2010, Corsini C. Et al, 2017, Thakur KK et al., 2017)

Αποτελεί νεόπλασμα που συνήθως εμφανίζει μεγάλο μέγεθος, υψηλό βαθμό κακοήθειας, μεγάλο ποσοστό υποτροπών και απομακρυσμένες μεταστάσεις, εκ των οποίων οι συχνότερες και σημαντικότερες στη σπονδυλική στήλη, τις μήνιγγες, τον εγκέφαλο, το ήπαρ και τους πνεύμονες. Έχει πτωχή γενική πρόγνωση, σε σύγκριση με τους υπόλοιπους τύπους καρκινώματος του μαστού (Ruijter TC et al, 2010). Επιπλέον, έχει αποδειχθεί θετική συσχέτιση ανάμεσα σε μεταλλάξεις του γονιδίου BRCA1 και του τριπλά αρνητικού καρκινώματος του μαστού σε ποσοστό τουλάχιστον 25% (Abramson VG et al, 2015, Anders CK et al. 2013). (Πίνακας 3), (Εικόνα 10).

Αποτελεί τον πέμπτο υπότυπο στην ταξινόμηση του καρκινώματος του μαστού που χαρακτηριζόταν παλαιότερα ως βασικού τύπου (basal-like) (Thike AA et al, 2009) και θεωρείται ότι αναπτύσσεται από τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα της εξωτερικής στιβάδας των πόρων του μαστού (Elias AD, 2010, Cleator S.et al, 2007, Abramson VG, et al. 2015)

Το TNBC χαρακτηρίζεται από σημαντικό βαθμό μοριακή ετερογένεια. Υπάρχει ποικιλία στα ιστολογικά πρότυπα και τους μεταγραφικούς υποτύπους του. Η πλειοψηφία των TNBCs είναι υψηλού βαθμού κακοήθειας διηθητικά καρκινώματα, αλλά υπάρχει ένα μικρό υποσύνολο με ξεχωριστή παθολογία και διαφορετική βιολογική συμπεριφορά, όπως το αδenoειδές κυστικό καρκίνωμα.

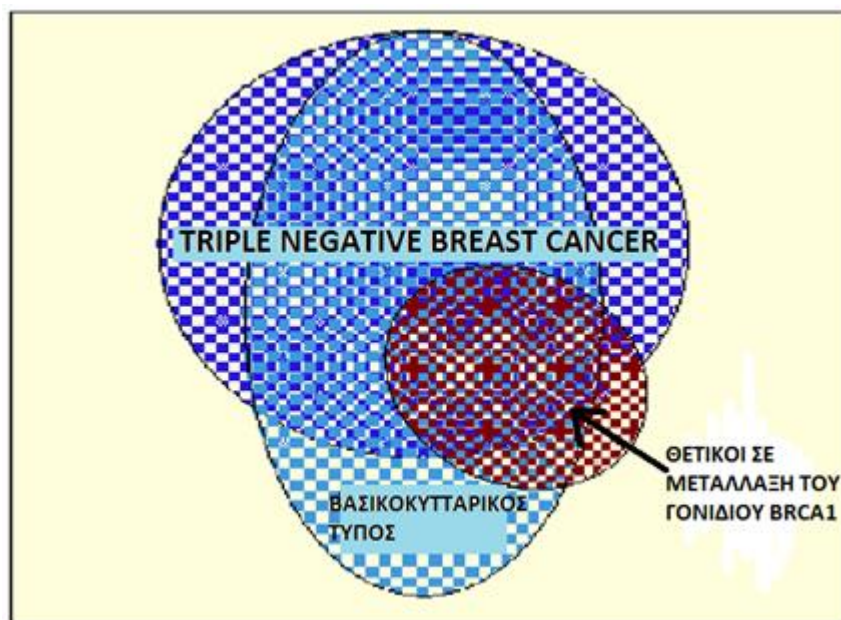
Στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά του triple-negative καρκινώματος του μαστού.

Τύπος όγκου	Επίπτωση
Θετικοί ορμονικοί υποδοχείς	50-80%
HER2 θετικοί	20-25%
Triple- negative	12-20%
Βασικού τύπου	15%

Πίνακας 2: Καρκίνωμα του μαστού: συχνότητα εμφάνισης βασικού τύπου και triple-negative όγκων.

Συσχέτιση	Επίπτωση
Όγκοι με μεταλλάξεις του BRCA1 είναι triple- negative όγκοι	90%
Όγκοι με μεταλλάξεις του BRCA1 είναι βασικού τύπου όγκοι	80-90%
Οι triple- negative όγκοι είναι όγκοι με μεταλλάξεις του BRCA1	10%

Πίνακας 3: Καρκίνος του μαστού: Συσχέτιση μεταξύ triple- negative όγκων και του γονιδίου BRCA1



Εικόνα 10: Σχηματική αναπαράσταση αλληλοκάλυψης μεταξύ triple-negative, βασικού τύπου και θετικού στη μετάλλαξη του γονιδίου BRCA1 καρκίνου του μαστού (Τροποποιημένη από Pal et al., Maturitas, 2009).

Συνήθως εμφανίζονται μετά από φυσιολογικό screening για κακοήγη αλλοίωση στο μαστό
Αδύναμη συσχέτιση με το μέγεθος του όγκου και την παρουσία ή όχι διηθημένων λεμφαδένων
Υψηλή πιθανότητα πρώιμης υποτροπής
Οι περισσότερες υποτροπές εμφανίζονται μεταξύ του πρώτου και του τρίτου χρόνου μετά τη διάγνωση
Οι μεταστάσεις σπάνια προηγούνται των τοπικών υποτροπών
Η τοπική υποτροπή δεν είναι προγνωστική της μεταστατικής νόσου
Συνήθως εμφανίζεται σε νεαρές γυναίκες
Ισχυρότερη συσχέτιση με παχυσαρκία
Συχνότερες οι εγκεφαλικές μεταστάσεις
Οι περισσότεροι θάνατοι επισυμβαίνουν στα πρώτα πέντε χρόνια
Ταχεία εξέλιξη από την εμφάνιση των μεταστάσεων στο θάνατο
Υψηλά χημειοευαίσθητοι
Ειδικοί μοριακοί στόχοι καθορίστηκαν προσφάτως
Παράγοντες κινδύνου σε όγκους με αρνητικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες

Πίνακας 4: Γενικά χαρακτηριστικά των triple- negative καρκινωμάτων του μαστού

3.2. Μοριακή ταξινόμηση του TNBC: Ιστολογικοί υπότυποι, ανοσοϊστοχημικά και κλινικοπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά

Χρησιμοποιώντας αναλύσεις γονιδιακής έκφρασης (gene expression analyses), εντοπίστηκαν πρόσφατα διακριτοί υπότυποι του TNBC, ο καθένας από τους οποίους εμφανίζει μια μοναδική βιολογία. Οι Lehmann και συν. ανέλυσαν τη γονιδιακή έκφραση 500 TAKM και αναγνώρισαν έξι υπότυπους που εμφανίζουν διαφορές σε σχέση με την πρόγνωση, την ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία και το πρότυπο γονιδιακής έκφρασης (Prat A. et al. 2010, Weigelt B et al 2008, Fulford LG et al. 2006, Gucalp A et al 2013). Οι έξι TNBC υπότυποι περιλαμβάνουν δύο βασικού τύπου (“basal-like”, BL1 και BL2), έναν ανοσοτροποποιητικό (IM), έναν μεσεγχυματικό (M), έναν μεσεγχυματικό αρχέγονων κυττάρων (MSL), και έναν αυλικό υπότυπο του υποδοχέα των ανδρογόνων (LAR), ο οποίος χαρακτηρίζεται από σηματοδότηση του υποδοχέα των ανδρογόνων (Lehmann B.D. et al, 2017). Μια παρόμοια κατηγοριοποίηση περιλαμβάνει τέσσερις υποτύπους που μιμούνται τους προηγούμενους έναν αυλικό/ υποδοχέα ανδρογόνων (LAR), έναν μεσεγχυματικό (MES), έναν βασικών κυττάρων/ κατασταλτικό του ανοσοποιητικού συστήματος (basal-like immune suppressed/ BLIS) και έναν βασικών κυττάρων/ που ενεργοποιεί το ανοσιακό σύστημα (basal-like immune activated/ BLIA) (Burnstein et al. 2015, Ahn SG et al. 2016). Στη μελέτη αυτή, ο υπότυπος BLIS εμφάνιζε τη χειρότερη πρόγνωση, ενώ ο υπότυπος BLIA την καλύτερη πρόγνωση.

Μπορούν να χρησιμοποιούνται περαιτέρω αναλύσεις γονιδιακής έκφρασης για τον εντοπισμό κυτταρικών σειρών TNBC αντιπροσωπευτικών αυτών των υποτύπων. Τα προβλεπόμενα σηματοδοτικά «οδηγά» μονοπάτια αποτελούν τους φαρμακολογικούς στόχους σε αυτές τις κυτταρικές σειρές ως απόδειξη της ιδέας για τη δημιουργία προκλινικών δεδομένων, με τελικό σκοπό το σχεδιασμό μελλοντικών μελετών. (Mayer IA, et al. 2014, Abramson V.G. και Mayer I.A., 2014)

Αναφέρθηκαν πιο πάνω οι κυριότεροι ιστολογικοί υπότυποι του καρκίνου του μαστού. Όσον αφορά τα ιστολογικά χαρακτηριστικά των TN όγκων, αυτοί είναι συνήθως μη ειδικά πορογενή καρκινώματα (διηθητικό πορογενές καρκίνωμα) με υψηλό βαθμό πυρηνικής ατυπίας, συνήθως Grade III, ενώ άλλοι τύποι που έχουν αναφερθεί είναι τα μυελοειδή καρκινώματα, τα μεταπλαστικά και τα αδενοειδή κυστικά καρκινώματα. (Geoffroy M. Et al, 2017) Τα μυελοειδή καρκινώματα, στα οποία συμπεριλαμβάνονται τα τυπικά και τα άτυπα μυελοειδή καρκινώματα, έχουν φανεί ότι εμφανίζουν μετάλλαξη στο γονίδιο BRCA1 και οι όγκοι αυτοί χαρακτηρίζονται από υψηλού βαθμού βασική/ μυοεπιθηλιακή διαφοροποίηση. Ένα ακόμη σημαντικό ιστολογικό χαρακτηριστικό των υψηλού βαθμού διηθητικών πορογενών καρκινωμάτων είναι η μεγάλη κεντρική ακυτταρική ζώνη (Central Acellular Zone- CAZ). Οι όγκοι αυτοί συνήθως διαφοροποιούνται προς έναν βασικό/ μυοεπιθηλιακό τύπο. (Ishikawa Y et al.2011)

Σε μελέτη στην οποία αναλύθηκαν οι ιστολογικοί υπότυποι στο τριπλά αρνητικό καρκίνωμα του μαστού, ως υπότυποι με υψηλή συχνότητα αναφέρθηκαν το άτυπο μυελοειδές καρκίνωμα (AMC, τύπος A) και το καρκίνωμα με κεντρική ακυτταρική ζώνη (CAZ, τύπου B). Το άτυπο μυελοειδές καρκίνωμα έχει αναφερθεί ότι έχει ένα 10-ετές συνολικό ποσοστό επιβίωσης που βρίσκεται μεταξύ του μυελοειδούς καρκινώματος (84-92%) και του μη-μυελοειδούς καρκινώματος (61-63%). Το άτυπο μυελοειδές καρκίνωμα ενίοτε έχει αναφερθεί ότι κατέχει μετάλλαξη του γονιδίου BRCA1 και συχνά αναφέρεται ότι έχει υψηλή συχνότητα εμφάνισης βασικού τύπου καρκινώματος. Επανεξέταση της πρόγνωσης αυτών των ιστολογικών υποτύπων έδειξε ότι η πρόγνωση δεν είναι τόσο κακή για τον τύπο A. Τα περισσότερα μυελοειδή καρκινώματα και AMC είναι επιθετικοί όγκοι, Grade III, αλλά η πρόγνωση έχει αναφερθεί ότι είναι καλύτερη από εκείνη των συμβατικών Grade III διηθητικών καρκινωμάτων χωρίς φλεγμονή. Αυτό θεωρείται ότι μπορεί να αποδοθεί στην ανοσολογική απόκριση του ξενιστή που συνεισφέρει στην καθυστέρηση της εξέλιξης του όγκου. (Ishikawa Y et al.2011)

Ένας υπότυπος TNBC και basal-like καρκινώματος του μαστού που είναι χαμηλού ιστολογικού τύπου περιλαμβάνει το εκκριτικό, το αδενοειδές κυστικό και το αποκρινές καρκίνωμα του μαστού (Penault-Llorca F. και Viale G, 2012). Χρήσιμοι ανοσοϊστοχημικοί δείκτες για τον χαρακτηρισμό των «basal-like» καρκινωμάτων είναι οι CK5, CK6, CK14, CK8/CK18, p63, P-καντχερίνη, βιμεντίνη, ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 1 (EGFR1 [or HER1]), c-kit, καθώς και άλλοι αυξητικοί παράγοντες όπως είναι ο υποδοχέας του αυξητικού παράγοντα της ινσουλίνης (IGFR). (Eικόνα 6). (Thike AA et al., 2009)

Καρκινικοί βιοδείκτες, όπως είναι οι ορμονικοί υποδοχείς HER-2 και Ki-67 χρησιμοποιούνται συχνά στην κλινική πράξη για την ταξινόμηση των μοριακών υποτύπων του καρκίνου του μαστού. Ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, που αξιολογείται από την έκφραση του αντιγόνου Ki-67, είναι σημαντικός στον καθορισμό της επιθετικότητας του όγκου (Borges US et al, 2017). Η έκφραση του αντιγόνου Ki-67 σχετίζεται με υψηλό ποσοστό κυτταρικού πολλαπλασιασμού στον τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού, σε σύγκριση με τον αυλικό υπότυπο A (luminal A), δικαιολογώντας έτσι την επιθετικότητα, αλλά και το πτωχό κλινικό αποτέλεσμα (Borges US et al, 2017).

3.3. Φαρμακευτική θεραπεία

Λόγω της απουσίας συγκεκριμένων κατευθυντήριων γραμμών θεραπείας για αυτή την υποομάδα, τα τριπλά αρνητικά καρκινώματα του μαστού αντιμετωπίζονται με τη συνήθη θεραπεία. Ωστόσο, η θεραπεία αυτή τους σχετίζεται με υψηλό ποσοστό τοπικής και συστηματικής υποτροπής. (Cleator S. et al. 2007)

i. Χημειοθεραπεία

Η τρέχουσα θεραπεία έναντι του triple-negative καρκίνου του μαστού είναι η κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Χορηγούνται αρχικά ταξάνες και ανθρακυκλίνες, και ακολούθως αλκυλιωτικοί παράγοντες, αντιμεταβολίτες και αλκαλοειδή της Vinca. Το triple-negative καρκίνωμα του μαστού χαρακτηρίζεται από υψηλού βαθμού χημειοευαισθησία, ταυτόχρονα όμως και από υψηλά ποσοστά υποτροπής και γενικά πτωχή πρόγνωση. (Sulpher J et al, 2014) Το γεγονός αυτό πιθανώς υποβοηθείται και από την έλλειψη των τριών τύπων υποδοχέων (οιστρογόνων, προγεστερόνης και του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα). (Palma G et al, 2015) Υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης έχουν παρατηρηθεί κατά το συνδυασμό χορήγησης ιξαμπεπιδόνης-καπεσιταβίνης και πλατινών (Osborne C et al. 2017). Κλινικές δοκιμές με το συνδυασμό ανθρακυκλινών και ταξανών έχουν δείξει ανταπόκριση σε ασθενείς με μεταστατικό triple-negative καρκίνο του μαστού. (Ademuyiwa FO et al. 2013) Ωστόσο, το σχετικά μικρό ελεύθερο διάστημα νόσου και οι σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες των χημειοθεραπευτικών σχημάτων καθιστούν αναγκαία την ανεύρεση νέων θεραπευτικών παραγόντων (Plichta JK et al, 2018, Coutant C. et al. 2016). Η επικουρική χημειοθεραπεία στον TNBC συσχετίζεται με χαμηλότερο ποσοστό τοπικής υποτροπής (O'Rourke MA et al. 2016) και νεότερες μελέτες δείχνουν ότι η μεγαλύτερη διάρκεια της επικουρικής χημειοθεραπείας στον TNBC σχετίζεται με ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα. (Locatelli MA et al. 2017)

ii. Στοχευμένη θεραπεία

Πιθανοί θεραπευτικοί στόχοι για τη χορήγηση στοχευμένης θεραπείας αποτελούν οι επιφανειακοί υποδοχείς των καρκινικών κυττάρων όπως: 1) ο υποδοχέας του ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (Epidermal Growth Factor Receptor- EGFR) ή ο C-KIT, 2) τμήματα της πρωτεϊνικής κινάσης του σηματοδοτικού μονοπατιού της MAP-κινάσης (Ras/MAPK) ή της B- πρωτεϊνικής κινάσης (PI3K/Akt) (Friend S, Royce M., 2016), 3) η πρόκληση βλάβης στη μονή ή τη διπλή έλικα του DNA από συγκεκριμένους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες και 4) η αναστολή της επιδιόρθωσης του ελαττωματικού DNA (αναστολείς PARP- Poly- ADP Ribose Polymerase Inhibitors) (37,43). (Sulpher J, et al. 2014, von Minckwitz G. και Martin M, 2012)

1. Αναστολή του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR)

Έχει βρεθεί πως τα κύτταρα του καρκινώματος του μαστού και ιδιαίτερα του καρκινώματος βασικού τύπου και του τριπλά αρνητικού καρκινώματος υπερεκφράζουν τον υποδοχέα του ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα. (Lehmann BD και Pietenpol JA, 2014) Το γεγονός αυτό σχετίζεται με κακή πρόγνωση ανεξάρτητα από το μέγεθος του όγκου ή την παρουσία διηθημένων μασχαλιαίων λεμφαδένων. Ως εκ τούτου ο EGFR αποτελεί θεραπευτικό στόχο με τη χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων. (Costa R, 2017) που αναστέλλουν τη λειτουργία του, όπως η κετουξιμάμπη, ή αναστολέων της φωσφορυλίωσης των υποδοχέων, όπως οι ουσίες γεφιτινίμη και ερλοτινίμη (Clark O et al, 2014, Duffy MJ, et al, 2012). Ο συνδυασμός χορήγησης του χημειοθεραπευτικού μονοκλωνικού αντισώματος κετουξιμάμπη και του χημειοθεραπευτικού καρβοπλατίνη έχει δείξει ανταπόκριση και κλινική αποτελεσματικότητα σε κλινικές μελέτες φάσεως II σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού (ORR: 18%), καθώς και σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη/ιρινοτεκάνη (ORR: 49%) σε ασθενείς με TNBC.

Οι θεραπείες με βάση την πλατίνα προκαλούν βλάβη στο DNA, οπότε έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι οι ασθενείς με μετάλλαξη του γονιδίου BRCA1, αλλά και οι ασθενείς με TNBC μπορούν να επωφεληθούν από φάρμακα που βασίζονται στην πλατίνα, σε σχέση με άλλους υποτύπους του καρκίνου του μαστού. Αυτή είναι και η λογική της αξιολόγησης της συγχορήγησης της κετουξιμάμπης με σισπλατίνη στη φάση III μίας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής (BALI). Η προσθήκη της κετουξιμάμπης οδήγησε σε μέτρια αύξηση της αποτελεσματικότητας (ORR: 20% έναντι 10,3%, PFS 3,7 μήνες έναντι 1,5 μήνες). Ο βαθμός ανταπόκρισης (RR: Response Rate) διπλασιάστηκε, ωστόσο δεν θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικός.

Το σχετιζόμενο με τη κετουξιμάμπη μονοκλωνικό αντίσωμα πανιτουμουμάμπη αξιολογείται στη φάση II κλινικών δοκιμών σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη σε ασθενείς με μεταστατικό HER2- negative καρκίνο του μαστού και με έκφραση των οιστρογονικών και προγεστερονικών υποδοχέων κάτω από 10% (Crown J et al. 2012)

Μικρομοριακοί αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (TKI- Tyrosine Kinase Inhibitors) ενάντια στον EGFR αξιολογούνται επίσης στον TNBC. Προκλινικά αποτελέσματα σε κυτταρικές σειρές TNBC υποστηρίζουν τη χορήγηση των παραγόντων ερλοτινίμη ή σε συνδυασμό με δοσεταξέλη ή καρβοπλατίνη (Andre F, και Zielinski CC, 2012). Επιπλέον, η γεφτινίμη αξιολογείται στην παρούσα φάση ως προς την αποτελεσματικότητά της σε αρκετές κλινικές δοκιμές φάσεως I και II σε συνδυασμό με διάφορους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Νεότεροι TKI-EGFR αναστολείς βρίσκονται σε φάση ανάπτυξης, όπως η ουσία νερατινίμη, η οποία αξιολογείται σε φάση I/II κλινικών δοκιμών σε συνδυασμό με τον mTor αναστολέα τεμισιρόλιμους, σε ασθενείς με TNBC. (Friedrich M et al. 2003, Anderson BO et al, 2006) Πρόσφατα, η συγχρήγηση ερλοτινίμης και δοξορουβικίνης με τη χρήση συστήματος κατανομής από πολυμερή νανοσωματίδια έδειξε βελτιωμένα θεραπευτικά αποτελέσματα σε *in vitro* και *in vivo* κυτταρικές σειρές τριπλά αρνητικού καρκινώματος του μαστού (Zhou Z et al. 2017).

2. Αγγειογένεση και καρκίνωμα του μαστού

Η αγγειογένεση είναι ένας από τους μηχανισμούς εξέλιξης του καρκινώματος του μαστού, είτε λόγω της υπερέκφρασης του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (Vascular Endothelial Growth Factor -VEGF) (Lehmann BD και Pietenpol JA. 2014), είτε λόγω του παρατηρηθέντος μικροαγγειακού πολλαπλασιασμού των καρκινωμάτων βασικού τύπου. (Chiorean R, et al. 2013) Ο αντι-αγγειογενετικός παράγοντας μπεβασιζουμάμη μόνος ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπευτικά (δοσεταξέλη ή καπεσιταβίνη) έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί αντικειμενική ανταπόκριση και αναστέλλει την επέκταση της νόσου σε μεταστατικό καρκίνο του μαστού (Pal SK, et al. 2010). Η προσθήκη μάλιστα της μπεβασιζουμάμης σε χημειοθεραπευτικά σχήματα ανθρακυκλινών ή ταξανών σε ασθενείς με TNBC έχει δείξει θετικά αποτελέσματα όσον αφορά στην πλήρη παθολογική απόκριση, σύμφωνα με τη μελέτη Geparquinto (Gerber B et al. 2013). Επίσης, ο αναστολέας της τυροσινικής κινάσης σουνιτινίμη, ο οποίος στοχεύει κατά των αγγειακών ενδοθηλιακών παραγόντων 1, 2 και 3, του c-KIT και του αυξητικού παράγοντα προερχόμενου εκ των αιμοπεταλίων έχει αποδειχθεί αποτελεσματικός σε προκλινικές μελέτες με πειραματικά μοντέλα καρκινώματος του μαστού, μόνος ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. (Andre F. και Zielinski C.C., 2012) Παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά στην αναστολή της επέκτασης της νόσου έχουν φανεί σε μελέτες χορήγησης του αντι- αγγειογενετικού παράγοντα σοραφενίμη σε συνδυασμό με καπεσιταβίνη σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού (Crown J et al. 2012)

Επίσης, το νεότερο μονοκλωνικό αντίσωμα ramucirumab, που στοχεύει στον VEGFR-2, είναι υπό μελέτη σε συνδυασμό με δοσεταξέλη σε φάση III κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με HER2- negative μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Νέοι μικρομοριακοί αντι- αγγειογενετικοί παράγοντες με ταυτόχρονη δράση αναστολέα του υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης όπως το apatinib (YN968D1, anti-

VEGFR, μονοθεραπεία) και το cediranib χρησιμοποιούνται ήδη σε φάση II κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με TNBC. (Plichta JK et al. 2018, Kuerer HM et al. 2017, Anderson BO et al, 2006)

3. Αναστολείς κινάσης Src (*Rous sarcoma virus*)

Η τυροσινική κινάση Src (*Rous sarcoma virus*) υπερεκφράζεται στο καρκίνωμα του μαστού και συσχετίζεται με εξέλιξη της μεταστατικής νόσου. (Tryfonopoulos D. et al., 2011) Ο από του στόματος χορηγούμενος μικρομοριακός αναστολέας τυροσινικής κινάσης δασατινίμη επιδρά στις πρωτεΐνες src και abl, καθώς και στις κινάσες c-kit και PDGFRβ. Προκλινικές μελέτες υποδεικνύουν την ικανότητά της δασατινίμης να αναστέλλει κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού. (Finn RS, et al. 2007) Επίσης φαίνεται πως δρα συνεργικά με το χημειοθεραπευτικό σισπλατίνη και το μονοκλωνικό κετουξιμάμη σε κυτταρικές σειρές TNBC (Kim EMH, et al. 2007). Σε ασθενείς με μεταστατικό TNBC που προηγουμένως είχαν δεχθεί θεραπεία με συνδυασμό ταξάνης/ανθρακυκλίνης, η χορήγηση μονοθεραπείας με δασατινίμη έδειξε υποσχόμενα αποτελέσματα, όσον αφορά την αντικειμενική ανταπόκριση και τον έλεγχο εξέλιξης της νόσου (φάση II κλινικών δοκιμών). Μία προσφάτως δημοσιευμένη μελέτη κλινικών δοκιμών φάσεως I/II έδειξε προκαταρκτική δραστηριότητα όσον αφορά στη συγχορήγηση της δασατινίμης και της πακλιταξέλης (μελέτη η οποία συμπεριλάμβανε ασθενείς στους οποίους είχαν χορηγηθεί παλαιότερα ταξάνες) με ανεκτό προφίλ τοξικότητας (Crown J et al, 2012).

4. Αναστολείς PARP (*Poly-ADP Ribose Polymerase Inhibitors*)

Σε περίπτωση βλάβης του DNA του καρκινικού κυττάρου, οι επιδιορθωτικοί μηχανισμοί αναλαμβάνουν να αποκαταστήσουν τη ζημία. Ιδιαίτερως, ο PARP1 διαδραματίζει ζωτικό ρόλο, σε σχέση μάλιστα με μεταλλάξεις που επισυμβαίνουν στα γονίδια BRCA1 και BRCA2. (Davis SL et al. 2014) Επομένως, η αναστολή του PARP1 και η επακόλουθη βλάβη σε κάποια έλικα του DNA του καρκινικού κυττάρου, σε συνδυασμό με την απουσία ομόλογου ανασυνδυασμού λόγω του μεταλλαγμένου γονιδίου BRCA δίνει ώθηση στο να συμβεί η επονομαζόμενη «σύνθετη φονικότητα». Έχει φανεί in vitro πως κύτταρα με ελαττωματικά γονίδια BRCA1 και BRCA2 είναι περίπου 1000 φορές πιο ευαίσθητα σε αναστολείς του PARP, σε σχέση με τα κανονικά κύτταρα. (Chacón RD και Costanzo MV, 2010)

Το TNBC μοιράζεται παρόμοια κλινικά και παθολογοανατομικά στοιχεία με το κληρονομικό, σχετιζόμενο με μετάλλαξη του BRCA1 καρκίνωμα του μαστού (Anders CK et al, 2013). Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού με triple- negative φαινότυπο παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία σε PARP1 αναστολείς σε σχέση με non- TNBC κυτταρικές σειρές, καθώς και ότι οι

αναστολείς PARP1 δρουν συνεργικά με γεμισιταβίνη και σισπλατίνη σε κύτταρα TNBC αλλά όχι σε σωληνώδες καρκίνωμα (Duffy MJ et al, 2012, Anders CK et al, 2010).

Μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί, τόσο με τον PARP αναστολέα ολαπαρίμπη (AZD2281), όσο και με τις ουσίες BSI-201 και AGO 14699 σε μεταστατικό καρκίνο του μαστού δείχνουν ανταπόκριση όσον αφορά στο κλινικό όφελος, το ελεύθερο νόσου διάστημα και την αναστολή της επέκτασης της νόσου. (Cleator S et al. 2007, Abramson VG et al. 2015)

Ο παράγοντας βελιπαρίμπη (ABT-888), ένας από του στόματος χορηγούμενος PARP1/ PARP2 αναστολέας, έχει δείξει προκαταρκτική δραστηριότητα σε φάση II κλινικών δοκιμών σε συνδυασμό με τεμοζολομίδη σε ασθενείς με μεταστατικό TNBC (Duffy MJ et al. 2012, Pal SK et al, 2010, Hiller DJ and Chu QD, 2012). Πρόσφατα, έγινε γνωστό ότι ο ρυθμιστικός παράγοντας ανταλλαγής Na^+/H^+ 1/ NHERF1 (Na^+/H^+ Exchanger Regulatory Factor 1) στον καρκίνο του μαστού, δρα είτε ως παράγοντας καταστολής του όγκου ή ως ογκογενετική πρωτεΐνη, ανάλογα με την ενδοκυτταρική του εντόπιση. Η συσχέτισή του με τις πρωτεΐνες των BRCA1 και PARP1 τον καθιστά πλέον έναν δυνητικό βιοδείκτη ορισμένων μορφών καρκίνου του μαστού, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε νέες θεραπευτικές στρατηγικές (Mangia A et al, 2017).

Αρκετοί άλλοι αναστολείς PARP, όπως το MK-4827 και το PF-01367338 βρίσκονται σε φάση ανάπτυξης για δυνητική χρήση ενάντια στο TNBC καρκίνωμα του μαστού και στον καρκίνο του μαστού με μετάλλαξη του γονιδίου BRCA1 (Crown J et al., 2012)

5. *mTor αναστολείς*

Ο mTOR (mammalian target of rapamycin) αποτελεί έναν από τους ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου και είναι επίσης παράγοντας της τελικής κοινής σηματοδοτικής οδού της κινάσης της 3- φωσφορικής ινοσιτόλης (PI3K) και του PTEN/AKT (ομόλογο της τενσίνης που διαγράφηκε από το χρωμόσωμα 1). Η μεταβολική αυτή οδός καταστρέφεται στο καρκίνωμα του μαστού, ενώ η απώλεια του ογκοκατασταλτικού γονιδίου του PTEN, που εμφανίζεται συχνά στο καρκίνωμα του μαστού, προκαλεί αυξημένη ενεργοποίηση του mTOR. Η ανάπτυξη επομένως αναστολέων του mTOR θα μπορούσε να αποτελέσει μία αποτελεσματική θεραπευτική προοπτική. (Delalogue S και DeForceville L, 2017) Βρίσκονται σε φάση I/II κλινικών δοκιμών ουσίες όπως το εβερόλιμους (από του στόματος χορηγούμενος mTOR αναστολέας) σε συνδυασμό με λαπατινίμπη, καρβοπλατίνη, καθώς και συνδυασμό σισπλατίνης/ πακλιταξέλης ως νέο-επικουρική θεραπεία για την αντιμετώπιση του triple- negative καρκινώματος του μαστού. (Schmadeka R et al. 2014, Dai W et al, 2014)

Επίσης ο mTOR αναστολέας τεμισιρόλιμους (ενδοφλεβίως χορηγούμενος mTOR αναστολέας) μελετάται σε φάση κλινικών δοκιμών I/II σε συνδυασμό με νερατινίμπη έναντι του μεταστατικού TNBC, καθώς και σε φάση III κλινικών δοκιμών με συνδυασμό με ταξάνη και ανθρακυκλίνη (Chiorean R et al. 2013)

Νέοι αναστολείς του PI3K όπως η ουσία BEZ235, ένας PI3K/mTOR αναστολέας (Delalogue S. και DeForceville L. 2017), μόνη ή σε συνδυασμό με αναστολείς της MEK

κινάσης σε διάφορους τύπους καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του TNBC βρίσκονται σε πρώιμο ερευνητικό στάδιο (Crown J et al, 2012, Pal SK et al, 2010, Dai W et al, 2014). Στη μελέτη LOTUS, ο από του στόματος χορηγούμενος AKT αναστολέας ipatasertib μελετάται σε ασθενείς με υψηλό ποσοστό ενεργοποίησης της σηματοδοτικής οδού PI3K/AKT, συμπεριλαμβανομένου του TNBC. Η κλινική δοκιμή LOTUS μελέτησε την προσθήκη του ipatasertib σε πακλιταξέλη, ως θεραπεία πρώτης γραμμής στον τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού (Kim SB et al, 2017).

6. Αναστολείς πρωτεϊνών θερμικού shock 90 (Heat Shock Protein 90 Inhibitors)

Η πρωτεΐνη θερμικού shock 90 είναι ένας παράγοντας που έχει συσχετισθεί με την ογκογένεση ευοδώνοντας την μετα- μεταφραστική ωρίμανση και σταθεροποίηση ενός αριθμού άλλων πρωτεϊνών, όπως οι υποδοχείς των στεροειδών, η RAF-1, η εξαρτώμενη από κυκλίνη κινάση 4, η AKT και άλλες πρωτεΐνες που συμμετέχουν στη μετάδοση σημάτων πολλαπλασιασμού. (Delaloge S και DeForceville L, 2017) Όταν αναστέλλεται η πρωτεΐνη θερμικού shock 90, η σχετιζόμενη με αυτήν παραγόμενη πρωτεΐνη αποσυντίθεται από πρωτεοσώματα. Έως τώρα, ο αναστολέας PU- H71 έχει δείξει εντυπωσιακή απόκριση σε προκλινικές μελέτες TNBC. (Escórcio-Dourado CS et al. 2017, Oh YJ και Seo YH, 2017).

Τέλος, πρόσφατες προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι MDA-MB-231 ανθρώπινες κυτταρικές σειρές triple- negative καρκίνου του μαστού αναστέλλονται in vitro και in vivo τόσο μέσω επαγωγής της απόπτωσης από τον ανταγωνιστή της τύπου II ορμόνης που απελευθερώνει τη γοναδοτροπίνη όσο και μέσω αναστολής κυτταρικού πολλαπλασιασμού από το short hairpin RNA (shRNA). Το τελευταίο αδρανοποιεί το γονίδιο ER81, γονίδιο το οποίο υπερεκφράζεται στο καρκίνωμα του μαστού. Ο αναστολέας της τυροσινικής κινάσης nintedanib επάγει την απόπτωση σε κυτταρικές σειρές TNBC δρώντας ως αγωνιστής του SHP-1, στοχεύει δηλαδή το γονίδιο STAT3 ενισχύοντας την έκφραση του SHP-1, αποτελώντας έτσι μια δυνητική θεραπευτική επιλογή ενάντια στον TNBC (Liu CY et al, 2017).

7. Ανοσολογικοί παράγοντες: check point inhibitors (αναστολείς σημείων ελέγχου) και antibody drug conjugates (ADCs)

Οι στρατηγικές που βασίζονται στην τροποποίηση της αντικαρκινικής ανοσολογικής απόκρισης έχουν δείξει κλινική αποτελεσματικότητα σε διαφορετικές ογκολογικές οντότητες (Karn T, et al. 2017). Ανάμεσα στις διάφορες στρατηγικές που ελέγχονται, αυτές που χρησιμοποιούν αντισώματα τα οποία στοχεύουν στην ενίσχυση της κυτταρικής ανοσολογικής απόκρισης ενάντια σε όγκους, ιδιαίτερα με τη χρήση ανοσολογικών σημείων ελέγχου (Hurvitz S και Mead M., 2016), καθώς και παράγοντες που κατευθύνονται εναντίον πρωτεϊνών της κυτταρικής επιφάνειας, έχουν φτάσει πλέον σε κλινικό επίπεδο. Στην περίπτωση των παραγόντων που στοχεύουν στην τροποποίηση της κυτταρικής ανοσολογικής απόκρισης, ο αποκλεισμός του

κυτταροτοξικού T- λεμφοκυτταρικού αντιγόνου-4 (CTLA-4) και της πρωτεΐνης-1 του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (PD-1), ή του συνδέτη της (PD-L1) με αντισώματα έχει δείξει κλινική αποτελεσματικότητα σε διάφορες μορφές καρκίνου (Bertucci F. et al.,2017). Παραδείγματα ανοσοθεραπείας αποτελούν οι ουσίες pembrolizumab και atezolizumab. (Emens LA., 2017). Οι νέο-επικουρικές ιντερφερόνες φαίνεται πως έχουν ιδιαίτερη σημασία στην σχετιζόμενη με το PD-1 ανοσοθεραπεία στον TNBC. (Brockwell NK et al. 2017)

Οι παράγοντες αυτοί ανήκουν στη φαρέτρα της ανοσοθεραπείας, η οποία αποτελεί το θέμα ανάλυσης της παρούσας εργασίας και θα αναπτυχθεί στο ειδικό μέρος της.

8. Φλεγμονή και τριπλά αρνητικό καρκίνωμα του μαστού (iNOS)

Η φλεγμονή εμπλέκεται στην εξέλιξη του τριπλά αρνητικού καρκινώματος του μαστού (TNBC). Το TNBC έχει χειρότερη πρόγνωση από άλλους υποτύπους καρκίνου του μαστού λόγω της κλινικής και μοριακής ετερογένειάς του, με αποτέλεσμα την έλλειψη αποτελεσματικών θεραπευτικών στόχων. Η αναγνώριση των μοριακών στόχων για τους υποτύπους του TNBC είναι καθοριστικής σημασίας για την εξατομικευμένη θεραπευτική διαστρωμάτωση των ασθενών. Η ενδοθηλιακή συνθετάση (ή προκλητή συνθάση) του νιτρικού οξειδίου (iNOS) έχει αποδειχθεί ότι επάγει τη συσσώρευση μετάλλαξης του p53, εμπλουτισμό της γονιδιακής υπογραφής των basal-like κυττάρων και ενεργοποίηση του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) μέσω s-νιτροζυλίωσης (Garrido P. et al. 2017). Η iNOS σχετίζεται με υποτροπή της νόσου, απομακρυσμένες μεταστάσεις και μειωμένη επιβίωση σε 209 περιπτώσεις TNBC. Χρησιμοποιώντας κυτταρικές σειρές TNBC που αντιπροσωπεύουν basal-like 1 και basal-like 2 όγκους, έχει καταδειχθεί ότι το νιτρικό οξείδιο (NO) επάγει την εξαρτώμενη από EGFR φωσφορυλίωση του ERK σε βασικές κυτταρικές σειρές TNBC. Επιπλέον, η μεσολαβούμενη από NO μετανάστευση κυττάρων και η εισβολή κυττάρων βρέθηκε να εξαρτάται από την ενεργοποίηση του EGFR και του ERK ιδιαίτερα σε basal-like 2 κύτταρα TNBC. Αυτό συμβαίνει σε συνδυασμό με την ενεργοποίηση του NF-κB και την αυξημένη έκκριση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών IL-8, IL-1β και TNF-α. Τα αποτελέσματα αυτά παρέχουν ουσιαστικές αποδείξεις για τον EGFR ως θεραπευτικό στόχο που πρέπει να ληφθεί υπόψη στη θεραπεία ενός συγκεκριμένου υποτύπου basal-like TNBC που υπερεκφράζει την iNOS (Garrido P. et al. 2017).

9. Οι αντιανδρογονικοί παράγοντες στον TNBC

Ο υποδοχέας ανδρογόνων (androgen receptor, AR) είναι μέλος της οικογένειας υποδοχέων των στεροειδών ορμονών, η οποία περιλαμβάνει επίσης τους οιστρογονικούς (ER) και προγεστερονικούς υποδοχείς (PR). Οι υποδοχείς αυτοί είναι σημαντικά συστατικά των σηματοδοτικών οδών του κυττάρου και παίζουν επίσης καθοριστικό ρόλο ως μεταγραφικοί παράγοντες που ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων.

Αν και οι ER και PR είναι ευρέως αναγνωρισμένοι για τον προγνωστικό τους ρόλο στον καρκίνο του μαστού, ο αντίστοιχος ρόλος για τον AR εξακολουθεί να παραμένει ασαφής. Οι συνδέτες του AR, δηλαδή τα ανδρογόνα, συμπεριλαμβανομένης της τεστοστερόνης και της διϋδροτεστοστερόνης, εμπλέκονται στη λειτουργία πολλών οργάνων του σώματος, συμπεριλαμβανομένης της αναπαραγωγικής οδού, των οστών, των νεφρών και των μυών. Ενεργούν είτε έμμεσα, ως προορμόνες της οιστραδιόλης, είτε άμεσα, συνδεόμενα με τους AR. Η δέσμευση των κυκλοφορούντων ανδρογόνων στους AR οδηγεί σε μετατόπιση του υποδοχέα στον πυρήνα, σύνδεση με τα γονίδια-στόχους και ενεργοποίηση της μεταγραφής. Προκλινικές μελέτες με ζωικά μοντέλα έχουν δείξει ότι η οδός σηματοδότησης μέσω των ανδρογόνων διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη τόσο φυσιολογικού όσο και κακοήθους ιστού στους μαστούς, κάτι που φαίνεται να τα εμπλέκει στην πρόοδο του καρκίνου του μαστού. (Wong YC και Xie B, 2001) Οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων ανδρογόνων συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, κυρίως ER / PR θετικούς. (Eliassen AH et al, 2006)

Οι AR εκφράζονται σε 70% έως 90% των πρωτοπαθών καρκίνων του μαστού, μία συχνότητα συγκρίσιμη ή υψηλότερη από αυτή των ER και PR. Αν και ο βαθμός έκφρασης του υποδοχέα ανδρογόνου (AR) ειδικά για το TNBC ποικίλει σημαντικά στις διάφορες μελέτες, ανάλογα με τη μεθοδολογία της ανάλυσης, την εκτίμηση της θετικότητας και τον πληθυσμό των ασθενών, τα υπάρχοντα στοιχεία υποδηλώνουν σχέση μεταξύ του υψηλότερου επιπέδου έκφρασης AR και βελτιωμένων αποτελεσμάτων της χορηγούμενης χημειοθεραπείας.

Αν και οι AR μπορεί να εκφραστούν σε πολλαπλούς μοριακούς υποτύπους TNBC, ο υποτύπος LAR έχει το υψηλότερο επίπεδο έκφρασης. Υπάρχει σημαντική διακύμανση στην αναφερθείσα βιβλιογραφία σχετικά με τη συχνότητα έκφρασης AR στο TNBC, με ένα ευρύ φάσμα από 6,6% έως 75%. Αυτή η ετερογένεια προκύπτει κατά κύριο λόγο από τη μεταβλητότητα μεταξύ των αναφερόμενων μελετών όσον αφορά τον αριθμό των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν και το κριτήριο που χρησιμοποιήθηκε για τη θετικότητα AR ($\geq 1\%$ ή $>10\%$). Σε μία από τις μεγαλύτερες συστηματικές ανασκοπήσεις που περιελάμβαναν 7693 καρκίνους του μαστού μεταξύ 19 μελετών, η έκφραση AR ήταν 74,8% σε ER-θετικούς όγκους και 31,8% σε ER-αρνητικούς όγκους.

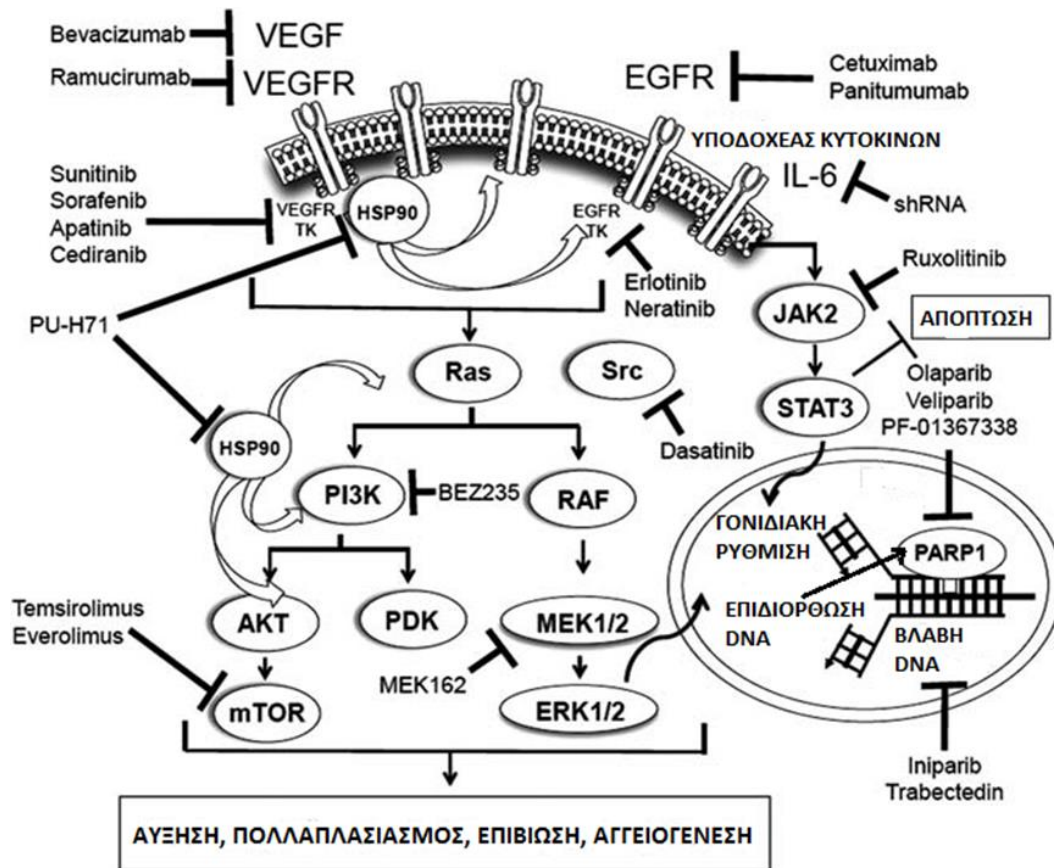
Παρά την συχνότητα της έκφρασης των AR, η λειτουργία τους στον καρκίνο του μαστού εξακολουθεί να μην διασαφηνίζεται. Αρκετές προκλινικές μελέτες έχουν εμπλέξει τον AR ως πιθανό κατασταλτικό του όγκου στον καρκίνο του μαστού με ER(+), με αποτελέσματα κατά του κυτταρικού πολλαπλασιασμού λόγω των διασταυρούμενων οδών σηματοδότησης υποδοχέων-στεροειδούς. Τα ανδρογόνα όπως η τεστοστερόνη και η διϋδροτεστοστερόνη μπορεί να έχουν ανασταλτικό ή διεγερτικό αποτέλεσμα στις κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού οι οποίες εξαρτώνται από την ταυτόχρονη έκφραση άλλων στεροειδών ορμονικών υποδοχέων και την παρουσία ή μη των ινοβλαστών του λιπώδους ιστού του μαστού (breast adipose tissue fibroblasts, BAFs).

Τα ανωτέρω ευρήματα υποδηλώνουν την πιθανότητα ανάπτυξης θεραπευτικών στρατηγικών που στοχεύουν την οδό σηματοδότησης ανδρογόνων σε όγκους TNBC. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η θετικότητα AR είναι ένας ευνοϊκός προγνωστικός

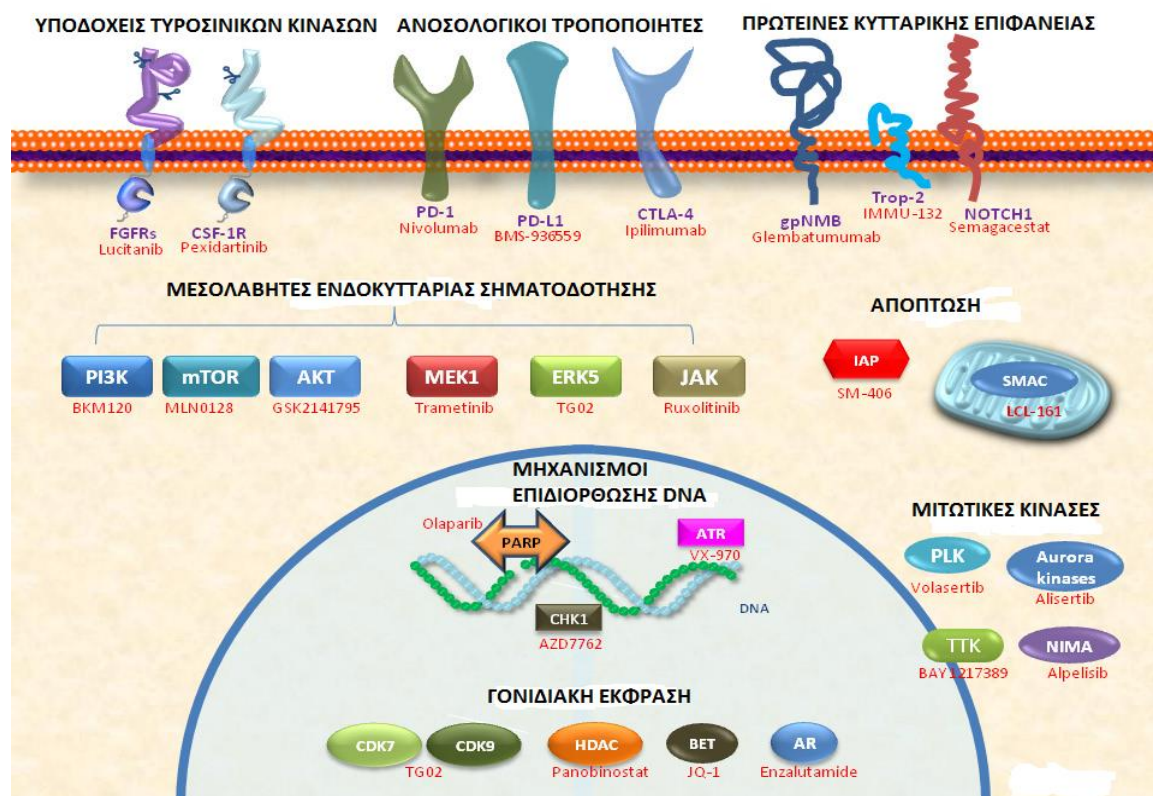
παράγοντας και σχετίζεται με χαμηλότερο κλινικό στάδιο, χαμηλότερη ιστολογική ποιότητα και μιτωτική βαθμολογία, υψηλότερη 5ετή κατάσταση ελεύθερη νόσου (DFS) και συνολική επιβίωση (OS). Αντίθετα, η απουσία έκφρασης AR σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπών και απομακρυσμένων μεταστάσεων σε TNBC.

Ωστόσο, αυτή η ευνοϊκή προγνωστική σημασία του AR δεν εκφράζεται σε όλη τη βιβλιογραφία. Υπάρχουν σαφείς διαφωνίες, με διαφορετικά ευρήματα μεταξύ μελετών. Κατά επέκταση, και τα κριτήρια για την επιλογή των ασθενών για θεραπεία με αντιανδρογόνα όπως bicalutamide, enzalutamide και abiraterone παραμένουν αμφιλεγόμενα. Τελικά, παρόλο που ολοένα και αυξανόμενα στοιχεία υποστηρίζουν το ρόλο των ανδρογόνων και των AR στην παθογένεση του καρκίνου του μαστού, ο ρόλος τους ως πιθανός θεραπευτικός στόχος στο TNBC παραμένει τελικά αβέβαιος. (Rampurwala et al, 2017)

Στις Εικόνες 11 και 12 απεικονίζονται τα σηματοδοτικά μονοπάτια, οι υποδοχείς-στόχοι και τρέχοντες στοχευμένοι παράγοντες στη θεραπεία του τριπλά αρνητικού καρκινώματος του μαστού (TNBC).



Εικόνα 11: Σηματοδοτικά μονοπάτια, στόχοι και τρέχοντες στοχευμένοι παράγοντες στον TNBC: EGFR (υποδοχέας επιδερμικού αυξητικού παράγοντα), HSP90 (πρωτεΐνες θερμικού shock 90), IL-6 (ιντερλευκίνη-6), JAK2 (Janus κινάση 2), mTOR (στόχος της ραπαμυκίνης των θηλαστικών), PARP1 [πολύ (ADP-ριβόζη) πολυμεράση 1], STAT3 (μεταδότης σήματος και ενεργοποιητής μεταγραφής 3), TK (τυροσινική κινάση), VEGFR (υποδοχέας αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα). (Τροποποιημένη από Crown et al., *Annals of Oncology*, vol 23, supp 6, September 2012).



Εικόνα 12: Σχηματική αναπαράσταση των κυτταρικών λειτουργιών και σημαντικών χημικών ουσιών που χρησιμοποιούνται ως δυνητικοί φαρμακευτικοί στόχοι για τη θεραπεία του TNBC. Οι φαρμακευτικοί παράγοντες που ήδη έχουν εγκριθεί ή βρίσκονται υπό κλινική ανάπτυξη φαίνονται με κόκκινα γράμματα (Τροποποιημένη από Ocana et al. Oncotarget, 2017).

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

Πίνακας 5. Μοριακοί υπότυποι καρκινώματος του μαστού και ποσοστά νεοδιαγνωσθέντων περιστατικών.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ	ΦΑΣΗ	ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΣΥΓΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
Iniparib (BSI-201)	PARP Αναστολέας	III	μεταστατικό	Γεμισιταμπίνη/ Καρβοπλατίνη
		II	μεταστατικό	Γεμισιταμπίνη/ Καρβοπλατίνη
		II	μεταστατικό	Πακλιταξέλη
		II	νεοεπικουρική	Γεμισιταμπίνη/Καρβοπλατίνη
Veliparib (ABT-888)	PARP Αναστολέας	II	μεταστατικό	Τεμοζολομίδη
		I	μεταστατικό	Σισπλατίνη/Βινoreλμπίνη
Olaparib (AZD2281)	PARP Αναστολέας	II	μεταστατικό	Πακλιταξέλη
		II	νεοεπικουρική	-
PF-01367338	PARP Αναστολέας	II	νεοεπικουρική	Σισπλατίνη
Bevacizumab	VEGF Μονοκλωνικός Αναστολέας	III	επικουρική	-
		II	μεταστατικό	Πακλιταξέλη
		II	μεταστατικό	Πακλιταξέλη/ Καρβοπλατίνη
		II	μεταστατικό	Πακλιταξέλη/ Καπεσιταμπίνη
		II	μεταστατικό	Δοσεταξέλη/ Καρβοπλατίνη
Sorafenib	VEGF Μονοκλωνικός Αναστολέας	II	νεοεπικουρική	Πακλιταξέλη/ Σισπλατίνη
Cediranib	VEGF Αναστολέας	II	υποτροπιάζον	Olaparib
Apatinib	VEGF Αναστολέας	II	μεταστατικό	-
Cetuximab	EGFR Αναστολέας	II	μεταστατικό	Σισπλατίνη
		II	μεταστατικό	Καρβοπλατίνη
		II	νεοεπικουρική	Ixabepilone
Panitumumab	EGFR Αναστολέας	II	μεταστατικό	Πακλιταξέλη/ Καρβοπλατίνη
		II	μεταστατικό	Γεμισιταμπίνη/ Καρβοπλατίνη
Erlotinib	EGFR Αναστολέας	II	μεταστατικό	-
		II	νεοεπικουρική	Χημειοθεραπεία
Dasatinib	Αναστολέας κινάσης Scr/ Abl	II	μεταστατικό	-
Sunitinib	Αναστολέας κινασών	II	μεταστατικό	-
		II	νεοεπικουρική	Πακλιταξέλη/ Καρβοπλατίνη
Everolimus	mTOR Αναστολέας	II	μεταστατικό	Laratinib (EGFR Αναστ.)
		II	μεταστατικό	-
		II	νεοεπικουρική	Σισπλατίνη/ Πακλιταξέλη
Temsirolimus	mTOR Αναστολέας	II	μεταστατικό	Neratinib (EGFR Αναστ.)
Trabectedin		II	μεταστατικό	-

Πίνακας 6. Σύνοψη των έως σήμερα πειραματικών και κλινικών δοκιμών στο TNBC. (Τροποποιημένη από Crown et al., Annals of Oncology, vol 23, supp 6, September 2012).

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

Η ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΩΣ ΜΟΡΦΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ

1.1 Εισαγωγή

Οι συμβατικές θεραπευτικές προσεγγίσεις της νεοπλασματικής νόσου έχουν να επιδείξουν μέτρια μόνο αποτελεσματικότητα ως προς την αντιμετώπιση. Ειδικότερα στις μορφές των προχωρημένων καρκινωμάτων, τα ποσοστά απόκρισης είναι χαμηλά και η αποκτηθείσα ή de novo αντίσταση είναι πολύ συχνό φαινόμενο (Cobleigh MA, 2011) ενώ καμιά θεραπευτική στρατηγική δε διασφαλίζει μακρά περίοδο ελεύθερη νόσου ή ίαση της νόσου. (Markopoulos CJ, 2010). Για τους λόγους αυτούς, τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον των επιστημόνων προσανατολίζεται προς την ανοσοθεραπεία, η οποία αποτελεί τύπο θεραπείας που έχει ως στόχο την ενίσχυση και την επικέντρωση της ανοσιακής απάντησης απέναντι στο νεόπλασμα ενώ παράλληλα εκμεταλλεύεται και τις μοναδικές ιδιότητες του τομέα της ανοσολογίας του καρκίνου.

Η σκέψη για την ανακατεύθυνση της ανοσιακής απάντησης στην αντιμετώπιση των καρκινωμάτων βασίζεται στη στενή αλληλεπίδραση καρκινώματος και ανοσιακού συστήματος. Μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι κάθε γνωστός ανοσιακός εκτελεστικός μηχανισμός συμμετέχει στην αναγνώριση και την εξάλειψη των υπολειπόμενων καρκινικών κυττάρων σε φυσιολογικές συνθήκες. (Finn OJ, 2008, Dranoff, 2004). Οι όγκοι όμως δημιουργούνται όταν τα νέα καρκινικά κύτταρα κατορθώσουν με διάφορους μηχανισμούς να διαφύγουν από την επιτήρηση του ανοσοποιητικού συστήματος. (Dunn GP et al, 2002, Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD, 2004, Schreiber RD, 2005). Στο σημείο αυτό βρίσκει εφαρμογή η ανοσοθεραπεία, καθώς με ποικίλους τρόπους επιδιώκει να καταστήσει και πάλι τα καρκινικά κύτταρα ορατά διευκολύνοντας το ανοσοποιητικό σύστημα να τα καταστρέψει, είτε παρακωλύοντας τον πολλαπλασιασμό τους, είτε εμποδίζοντας την ανάπτυξη μεταστάσεων σε άλλα μέρη του σώματος.

Το ανοσιακό σύστημα κατέχει μεγάλη ικανότητα για ειδική καταστροφή των όγκων με μηδενική τοξικότητα για το φυσιολογικό ιστό, διατηρώντας παράλληλα μακροχρόνια μνήμη και αποτρέποντας τη μελλοντική υποτροπή της νόσου. Οι μεγάλες εξελίξεις στον τομέα της ανοσολογίας του καρκίνου τα τελευταία έτη έχουν προσφέρει τη γνώση και τις τεχνικές για να αναπτυχθούν καινοτόμες ανοσοθεραπευτικές προσεγγίσεις που ταξινομούνται γενικά σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: ενεργητική, παθητική και επαγωγική ανοσοθεραπεία. Κατ' αυτόν τον τρόπο, η θεραπεία του καρκινώματος με την ανοσοθεραπεία γίνεται περισσότερο συγκεκριμένη, στοχευμένη και δυνητικά λιγότερο τοξική. (Kiakou M., Tolia M., Tsoukalas N., 2015).

1.2. Ενεργητική ανοσοθεραπεία

i. Γενικά στοιχεία

Η ενεργητική ανοσοθεραπεία στοχεύει στην επικέντρωση της ανοσιακής απάντησης του οργανισμού σε ειδικά μεμβρανικά ή μη αντιγόνα των νεοπλασματικών κυττάρων, με την προϋπόθεση βέβαια ότι το ανοσιακό σύστημα δεν έχει κάποια βλάβη που να εμποδίζει τη φυσιολογική του διέγερση. Για το σκοπό αυτόν επιστρατεύονται αυτόλογα ή αλλογενή καρκινικά κύτταρα, τα οποία τις περισσότερες φορές είναι απενεργοποιημένα ή τροποποιημένα, καθώς επίσης και αντιγονικά παράγωγά τους, και στη συνέχεια εμβολιάζονται στον ασθενή με σκοπό την επίτευξη ειδικής ανοσοδιέγερσης έναντι των στοιχείων αυτών. (Hong CW, Zeng Q, 2012)

Συνήθως, χρησιμοποιούνται παράλληλα με τα προαναφερθέντα αντιγόνα και άλλου τύπου ανοσοδιεγερτικά μόρια, προκειμένου να αυξηθεί η αντιγονικότητα και να ρυθμιστεί η δραστηριότητα των μακροφάγων. Ένα από τα σημαντικότερα από αυτά είναι η νευραμινιδάση. (Sedlacek HH et al, 1986)

ii. Εμβόλια

Η υλοποίηση της ιδέας της «εκπαίδευσης» του ανοσιακού συστήματος για τη θεραπεία του καρκίνου έγινε επίσημα για πρώτη φορά από τον Colley το 1893. (Coley WB., 1893). Αρκετά χρόνια αργότερα, η ταυτοποίηση των ανοσογόνων καρκινικών αντιγόνων και ο χαρακτηρισμός των ογκο-ειδικών T-κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων προσέελκυσε τεράστιο ενδιαφέρον για μεταγραφική έρευνα και για κλινικές δοκιμές αντικαρκινικών εμβολίων. (Huppa JB, Davis MM, 2003) Ήδη πολλά εμβόλια, τόσο θεραπευτικά όσο και αποτρεπτικά, έχουν δοκιμαστεί για την ικανότητά τους να προκαλούν *in vivo* καρκινοειδικές ανοσοαποκρίσεις και αντικειμενικά αποτελέσματα κατά των όγκων.

Για την παρασκευή εμβολίων δοκιμάζονται κατά καιρούς διάφορα μόρια: (Tacke PJ et al. 2007, Bonifaz LC et al. 2004, Aranda F et al. 2013, Drake CG et al, 2014) (α) συνθετικά συναφή αντιγόνα όγκων (ΣΑΟ) και ειδικά αντιγόνα όγκων (ΕΑΟ), με τη μορφή είτε μικρών πεπτιδίων ή πρωτεϊνών πλήρους μήκους, τα οποία αναμένεται να δεσμευτούν στα μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας, στην επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, ή να προσληφθούν και να επεξεργαστούν από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, (β) ολόκληρα προϊόντα λύσης όγκου, που περιέχουν ΣΑΟ μόνα τους ή με συνδέτες, (γ) φορείς κωδικοποίησης ΣΑΟ, με τη μορφή γυμνού DNA ή RNA, (δ) εμβόλια με δενδριτικά κύτταρα, περιλαμβανομένων των δενδριτικών κυττάρων που φορτώθηκαν με ΣΑΟ *ex vivo*, καθώς και αυτών που περιέχουν πρωτεΐνες σύντηξης, οι οποίες επιτρέπουν την επιλεκτική διανομή του ΣΑΟ στα δενδριτικά κύτταρα *in vivo*.

Μεταξύ αυτών, μόνο ένα κυτταρικό εμβόλιο, το Sipuleucel-Ta, εγκρίθηκε για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ορμονοανθεκτικό καρκίνο του προστάτη το 2010 (Kantoff PW et al. 2010). Προς το παρόν, δεν υπάρχουν άλλα εμβόλια βασιζόμενα σε συνθετικά ΣΑΟ ή θραύσματα DNA, τα οποία να έχουν ήδη εγκριθεί για κλινική χρήση στους κακοήθεις όγκους, με εξαιρέσεις τα δύο πολυδύναμα εμβόλια που έχουν εγκριθεί ως προφυλακτικά μέτρα έναντι του ιού των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. (Agosti JM, Goldie SJ, 2007, Raavonen J, et al. 2009) Ωστόσο, αρκετές κλινικές δοκιμές με διαφορετικά αντιγόνα είναι σε εξέλιξη.

1.3. Παθητική ανοσοθεραπεία

i. Γενικά στοιχεία

Τα αντικαρκινικά εμβόλια βασίζονται στο ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς για να δημιουργήσουν αποτελεσματικές καρκινοειδικές ανοσοαποκρίσεις. Το ανοσοποιητικό σύστημα, όμως, μπορεί να είναι ήδη καταπονημένο από προηγούμενη θεραπεία, περιλαμβανομένης της χημειοθεραπείας, ή από εν εξελίξει ασθένειες, με αποτέλεσμα η επαγόμενη από το εμβόλιο ανοσοαπόκριση να είναι ελλιπής ή ακόμη και απύσα. Ως εκ τούτου, μια παθητική ανοσοθεραπευτική προσέγγιση με τη χορήγηση έτοιμων ανοσολογικών μορίων-αντισωμάτων μπορεί να αποδειχθεί προτιμότερη.

ii. Μονοκλωνικά αντισώματα

Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι μια σχετικά νέα προσέγγιση στην ειδική ανοσοθεραπεία του καρκίνου. Πλεονεκτούν έναντι άλλων μεθόδων λόγω του ότι έχουν συγκεκριμένους στόχους και λίγες επομένως ανεπιθύμητες ενέργειες. Παράγονται από Β-λεμφοκύτταρα που συντήκονται με «αθάνατα κύτταρα από Β-λεμφοκυτταρικούς όγκους». Τα υβριδικά κύτταρα μπορούν να κλωνοποιηθούν μεμονωμένα, με κάθε κλώνο να παράγει αντισώματα έναντι ενός συγκεκριμένου αντιγόνου. (Howland R et al. 2007).

Οι θεραπείες με βάση τα αντισώματα έχουν καλύτερη ειδικότητα και, συνεπώς, βελτιωμένη αποτελεσματικότητα έναντι των συνήθων χημειοθεραπευτικών αγωγών. Τα μονοκλωνικά αντισώματα (mAb) συνιστούν την ταχύτερα αναπτυσσόμενη κατηγορία ανθρώπινων θεραπευτικών και αποδεικνύονται παράγοντες για την αναγνώριση και καταστροφή κακοήθων κυττάρων. Ωστόσο, η ανάπτυξη των αντισωματικών θεραπειών έχει επικεντρωθεί μόνο στη στόχευση εξωκυτταρικών (κυτταρικής επιφάνειας ή εκκρινόμενων) πρωτεϊνών αντί για ενδοκυτταρικούς στόχους (εντός κυττάρων, όπως φωσφατάσες ή / και κινάσες και παράγοντες μεταγραφής), επειδή τα αντισώματα γενικά πιστεύεται ότι είναι πολύ μεγάλα να εισέλθουν σε κύτταρα, με αποτέλεσμα μια μεγάλη ανεκμετάλλευτη πηγή ενδοκυτταρικών

θεραπευτικών στόχων. Πρόσφατα παρουσιάστηκαν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι οι ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες με υψηλή έκφραση σε καρκινικά κύτταρα είναι χρήσιμοι στόχοι για την ανοσοθεραπεία με βάση είτε mAb ή εμβόλια, προκαλώντας έτσι το ενδιαφέρον. (εικόνα 13) Αυτή η ερευνητική γραμμή έχει τη δυνατότητα να διευρύνει σημαντικά το πεδίο της θεραπείας μέσω αντισωμάτων και να προωθήσει μια νέα εποχή εμβολίων κατά του καρκίνου. (Hong CW, Zeng Q., 2012)

Τα μονοκλωνικά αντισώματα μπορούν να συμβάλλουν με διάφορους τρόπους στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου. Κατ' αρχήν, μπορούν να λειτουργήσουν ως οψώνινες για τα καρκινικά κύτταρα και να τα οδηγήσουν επομένως στην απόπτωση ή την καταστροφή. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η ριτουξιμάμπη (rituximab) (αντι-CD20), που επάγει την αυξημένη απόπτωση των Β-κυττάρων μέσω ενεργοποίησης του συμπληρώματος και των Τ-κατασταλτικών κυττάρων (DiGaetano N. et al, 2003) και χρησιμοποιείται κυρίως στη θεραπεία του μη Hodgkin λεμφώματος. (Bosly A et al. 2002)

Επιπλέον, τα μονοκλωνικά αντισώματα μπορούν να λειτουργήσουν ανασταλτικά, διακόπτοντας σηματοδοτικές οδούς ζωτικές για την ανάπτυξη του καρκίνου. Τα μονοκλωνικά αντισώματα κετουξιμάμπη (cetuximab) και πανιτουμουμάμπη (panitumumab) αποκλείουν την αλληλεπίδραση του EGFR (epidermal growth factor receptor, υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα) με το συνδέτη του EGF (epidermal growth factor, επιδερμικός αυξητικός παράγοντας), εμποδίζοντας την ενεργοποίηση της οδού σηματοδότησης MAPK/KRAS (AboudPirak E et al. 1988), η οποία παρέχει σήματα για πολλαπλασιασμό, μετανάστευση και διήθηση. (Wells A., 2000). Παρομοίως, ο HER2 (human epidermal growth factor receptor 2, ανθρώπινος επιδερμικός αυξητικός παράγοντας 2), που υπερεκφράζεται στο 25% περίπου των περιπτώσεων καρκινώματος του μαστού, αποτελεί στόχο του μονοκλωνικού αντισώματος τραστουζουμάμπη. (Murphy CG, Morris PG, 2012) Δυστυχώς αυτή η προσέγγιση δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για τον TNBC λόγω του ότι είναι HER2 (-).

Άλλη πρακτική περιορισμού αποτελεί η δέσμευση του κυκλοφορούντα VEGF (vascular endothelial growth factor, αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας), με αποτέλεσμα τη διακοπή της αγγειογένεσης. Η βεβασιζουμάμπη (bevacizumab) είναι ο πρώτος αντι-αγγειογενετικός παράγοντας με αποδεδειγμένα οφέλη στη συνολική επιβίωση και στην ελεύθερη νόσου επιβίωση στους τρεις συνηθέστερους τύπους όγκων: τον καρκίνο παχέος εντέρου, τον καρκίνο του μαστού και το μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, (Howland R et al. 2007) με χρήση όμως και σε άλλους τύπους καρκίνου. (Vredenburgh JJ et al. 2007)

Μια εναλλακτική στρατηγική για την αναχαίτιση του όγκου αποτελεί η δέσμευση των ανασταλτικών υποδοχέων που συμβάλλουν στον αυτοπεριορισμό της ανοσιακής απάντησης, ώστε να επιτραπεί η ενίσχυση των ενδογενών αντικαρκινικών απαντήσεων. Η ιπιλιμουμάμπη (ipilimumab), που δεσμεύεται στο μόριο CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte- associated protein 4), σε συνδυασμό με ένα πεπτιδικό εμβόλιο gp100 (glycoprotein 100) πρόσφερε αύξηση της επιβίωσης κατά περίπου 3,5

μήνες σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου μελάνωμα, (Hodi FS et al. 2010) με αποτέλεσμα να λάβει πρόσφατα έγκριση από τον FDA (US Food and Drug Administration, Οργανισμός Ελέγχου Φαρμάκων και Τροφίμων των ΗΠΑ) στη θεραπεία του μελανώματος προχωρημένου σταδίου. (Cameron F et al., 2011) Επίσης, τα αντισώματα που στοχεύουν στην ανασταλτική οδό του PD-1 (programmed cell death protein 1, πρωτεΐνη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1) έχουν αποδώσει αξιόλογες αποκρίσεις σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, μελάνωμα και νεφρικό καρκίνωμα. (Topalian SL et al. 2012). Εκτός από αυτά, άλλα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα που στοχεύουν τα T-ρυθμιστικά κύτταρα (regulatory T cells, Tregs), (Ruter J et al, 2009) τα κατασταλτικά προερχόμενα από το μυελό κύτταρα (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs), (Ugel S et al. 2009) τον TGF- β (transforming growth factor beta) (Hanks BA, Morse MA, 2010) και άλλους παράγοντες είναι ήδη υπό διερεύνηση και αναμένεται να προσφέρουν σημαντικά κλινικά αποτελέσματα στο μέλλον.

Επιπλέον, με τη σύνδεση ενός συγκεκριμένου μονοκλωνικού αντισώματος με χημειοθεραπευτικά τοξικά φάρμακα επιτυγχάνεται ιδανικά η αποκλειστική στόχευση των καρκινικών κυττάρων, χωρίς να παραβλάπτονται τα υγιή κύτταρα ή να προκαλείται συστηματική τοξικότητα. Με τον ίδιο τρόπο, στα αντικαρκινικά μονοκλωνικά αντισώματα μπορούν να συνδεθούν και ραδιοϊσότοπα, που επιτρέπουν την επικέντρωση της ακτινοβολίας στο νεόπλασμα πάνω στο οποίο προσκολλώνται, ή ακόμη τοξίνες και να υπάρξει η παραγωγή ανοσοτοξινών.

Μέχρι σήμερα, οι κυριότερες εξελίξεις στον τομέα της έρευνας έχουν επικεντρωθεί στην ανεύρεση αντιγόνων που βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων. Πολλά υποσχόμενη φαίνεται και η λογική της στόχευσης αντιγόνων υπό τη μορφή ενδοκυττάρων πρωτεϊνών, όπως παρουσιάζεται και στην εικόνα 10. (Hong CW, Zeng Q. 2012)

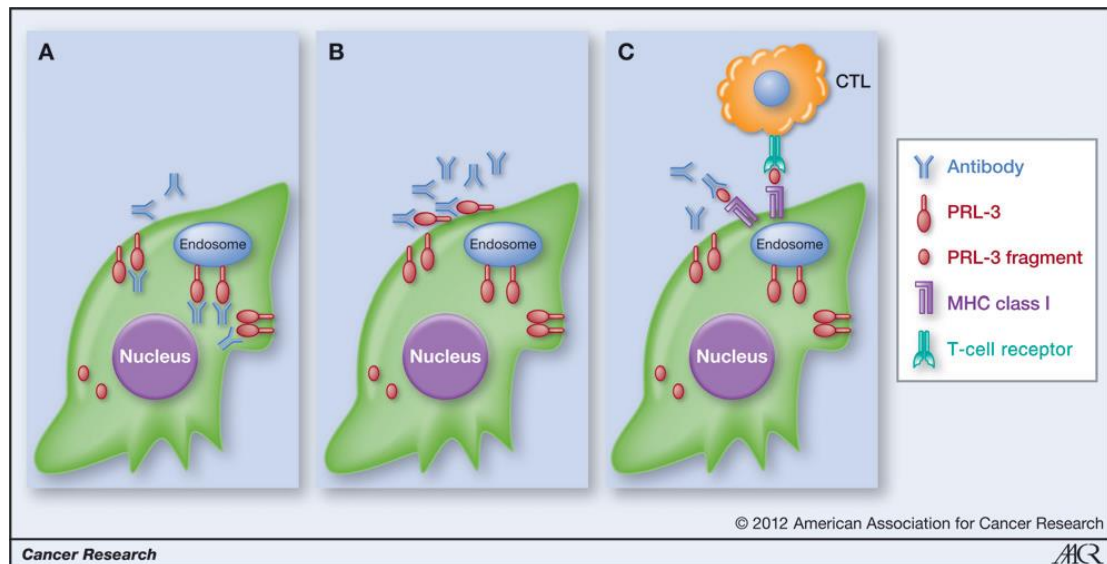
1.4 Επαγωγική ανοσοθεραπεία

Αυτού του είδους η ανοσοθεραπεία αναφέρεται στην αυτόλογη ή την ετερόλογη μεταμόσχευση ανοσιακών κυττάρων που έχουν τροποποιηθεί ex vivo, ώστε να εκφράζουν καρκινοειδικούς υποδοχείς. Αρχικά, η επαγωγική ανοσοθεραπεία αναπτύχθηκε αξιοποιώντας ογκοδιηθητικά λεμφοκύτταρα (tumor infiltrating lymphocytes, TILs) από χειρουργικά εξαιρεθέντες όγκους ασθενών με μεταστατικό μελάνωμα. Η καλλιέργεια των εν λόγω κυττάρων μέσα στο περιβάλλον του όγκου ex vivo με ταυτόχρονη ύπαρξη της κυτταροκίνης IL-2 και η επαναχορήγηση των T-κυττάρων που προέκυψαν στους ασθενείς είχε αξιοσημείωτα αποτελέσματα. (Rosenberg SA, 2011)

Μια εξέλιξη της συγκεκριμένης προσέγγισης αποτελεί η νέα ανοσοθεραπευτική προσέγγιση με χημειοκίτους αντιγονικούς υποδοχείς (chimeric antigen receptor therapy, CAR therapy), μια εξατομικευμένη θεραπεία που περιλαμβάνει τη γενετική τροποποίηση των T-κυττάρων ενός ασθενούς, ώστε να στοχεύουν κύτταρα όγκων.

(Kochenderfer JN et al. 2010). Οι χημικοί υποδοχείς αποτελούνται από ένα μεταβλητό θραύσμα μονοκλωνικού αντισώματος που συντήκεται με ενδοκυτταρικές περιοχές σηματοδότησης των T-κυττάρων, όπως οι CD3ζ, CD28, 4-1 BB ή άλλες περιοχές σηματοδότησης. (Bridgeman JS et al. 2010) Μέχρι σήμερα, το αντιγόνο διαφοροποίησης CD19 που εκφράζεται στις λευχαιμίες B-κυττάρων είναι ο πλέον διαδεδομένος στόχος της CAR. (Kochenderfer JN et al. 2012)

Η θεραπεία με CAR αποτελεί πλέον το επίκεντρο πολλών κλινικών δοκιμών. (Brenner MK, 2013) Αν και τα τροποποιημένα T-κύτταρα είναι ακόμη σε πειραματικό στάδιο, οι ερευνητές υιοθετούν πολύ ελπιδοφόρα στάση και εργάζονται πυρετωδώς για την εφαρμογή της σχετικής θεραπείας.



Εικόνα 13. Τρεις πιθανοί μηχανισμοί για στόχευση των αντισωμάτων σε ενδοκυτταρικά αντιγόνα καρκινικών κύτταρων.

A. Τα αντισώματα ενδέχεται να εισέλθουν σε κύτταρα που εκφράζουν το PRL-3 για να στοχεύσουν την ενδοκυτταρική μορφή του και να εξουδετερώσουν τη λειτουργία του.

B. Κάποια ποσότητα από τα ενδοκυτταρικά PRL-3 μπορεί να εμφανιστούν στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων με ασυνήθιστη έκκριση.

C. Τα πρωτεολυτικά θραύσματα του ενδοκυτταρικού PRL-3 μπορούν να παρουσιαστούν από μόρια MHC τάξης I για να προσελκύσουν CTLs. (Hong CW, Zeng Q. 2012)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο

ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ TNBC

2.1 Γενικά στοιχεία

Η χημειοθεραπεία είναι η τρέχουσα βασική θεραπεία για τον TNBC καθότι ο συγκεκριμένος τύπος καρκινώματος είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος στη χημειοθεραπεία. Αυτό αντανακλάται μεταξύ άλλων στα ποσοστά πλήρους ιστολογικής ανταπόκρισης (pCR) τα οποία κυμαίνονται από 30% έως 40% μετά την νεοεπικουρική (neoadjuvant) χημειοθεραπεία, συγκριτικά με τα ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης (CR) για τον ER-θετικό καρκίνωμα του μαστού τα οποία κυμαίνονται από 10%- 25%. Ωστόσο, ο TNBC έχει υψηλότερα ποσοστά υποτροπής, φαινόμενο το οποίο έχει αναφερθεί ως *το παράδοξο του τριπλά αρνητικού καρκίνου*. Επίσης, αυτός ο τύπος καρκίνου του μαστού δεν φαίνεται να έχει καλά αποτελέσματα με τη χρήση άλλων ισχυρών αντικαρκινικών και ορμονικών φαρμάκων εξαιτίας της έλλειψης επιφανειακών πρωτεϊνών- προσδετών, έτσι ώστε οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με τη νόσο να βασίζονταν μέχρι πολύ πρόσφατα σχεδόν αποκλειστικά στη χημειοθεραπεία και να έχουν πτωχή πρόγνωση (Hudis, 2011).

Η ανάγκη βελτίωσης των αποτελεσμάτων των ασθενών με TNBC οδηγεί σε μεγάλες κλινικές ερευνητικές προσπάθειες για την αξιολόγηση των νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Στα πλαίσια αυτά, και με βάση ευρήματα από άλλους τύπους καρκίνου, όπως αναλύθηκε παραπάνω, τα τελευταία χρόνια, η ανοσοθεραπεία έχει κερδίσει την προσοχή, ως αναπτυσσόμενη επιλογή, για τη θεραπεία αυτής της υποομάδας καρκινωμάτων, καθώς υπάρχουν ενδείξεις ότι τα TNBCs είναι ανοσογόνα καρκινώματα (Liu, 2012). Η ανοσοθεραπεία, με τη χρήση διαφόρων παραγόντων, όπως οι αναστολείς των σημείων ελέγχου, αντιπροσωπεύει μια μέθοδο που έχει αλλάξει το θεραπευτικό προφίλ για άλλους συμπαγείς όγκους, ειδικά το μελάνωμα και το μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (NSCLC) και εμφανίζει ελπιδοφόρα αποτελέσματα και στο TNBC.

Το καρκίνωμα του μαστού δεν θεωρείται παραδοσιακά ένας ανοσογόνος όγκος. Ωστόσο, έχει διεξαχθεί μια σειρά από κλινικές δοκιμές με τους αναστολείς του σημείου ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι της πρωτεΐνης CTLA-4 (αντιγόνο 4 που συνδέεται με το κυτταροτοξικό T λεμφοκύτταρο) (Nanda R. et al., 2016, Topalian et al. 2012).

Τα πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι μερικά χημειοθεραπευτικά, ειδικά οι ανθρακυκλίνες, έχουν όχι μόνο κυτταροτοξικές δράσεις αλλά προκαλούν ανοσολογικές αλλαγές εντός του μικροπεριβάλλοντος του όγκου. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα ενεργοποιώντας τις αποκρίσεις των CD8(+) κυττάρων για να εξοντώσουν τα καρκινικά κύτταρα (Stagg et al, 2013) και έτσι τα λεμφοκύτταρα που διεισδύουν στον όγκο ανταποκρίνονται καλά στη χημειοθεραπεία. Επί του παρόντος, η συστηματική ανοσοθεραπεία, η οποία χρησιμοποιεί το

ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς για την άμεση εξάλειψη και στόχευση νεοπλασματικών κυττάρων διερευνάται ως θεραπεία για το TNBC, καθώς αυτός ο τύπος καρκινώματος του μαστού έχει αποδειχθεί μετά από μια σειρά μελετών ότι είναι ανοσογόνος (Yu et al., 2017). Υψηλότεροι ρυθμοί διήθησης CD8(+) T κυττάρων επίσης βρέθηκαν στον TNBC σύμφωνα με μελέτη των Liu και συν. (Liu et al., 2012).

Εκτεταμένη έρευνα σχετικά με την ικανότητα ορισμένων χημειοθεραπευτικών παραγόντων όπως οι ανθρακυκλίνες και τα άλατα λευκόχρυσου να επάγουν «ανοσογόνο κυτταρικό θάνατο» έχει δημοσιευθεί από τους Zitvogel και συν. στο Institut Gustave Roussy (Zitvogel et al. 2011).

Η δοσολογία και το χρονοδιάγραμμα της χημειοθεραπείας συμβάλλουν επίσης στη μεγιστοποίηση των αποτελεσμάτων των εμβολίων ή της ανοσοθεραπείας, όταν χορηγούνται ταυτόχρονα. Ο Emens και συν. (Emens et al. 2009) απεκάλυψαν ότι λήφθηκαν βέλτιστες αποτελέσματα από τη χορήγηση εμβολίου όταν χρησιμοποιήθηκαν δόσεις κυκλοφωσφαμιδης στα 200 mg/m² και δοξορουβικίνης στα 35 mg/m² κατά τον εμβολιασμό. Είναι πιθανό ότι οι χαμηλότερες δόσεις χημειοθεραπευτικών παραγόντων που δίνονται σε συχνότερα χρονικά διαστήματα είναι ένα ιδανικό σχήμα εάν συνδυάζονται με ανοσοθεραπεία.

Αν και ένας σημαντικός αριθμός λεμφοκυττάρων που διεισδύουν στον όγκο (TILs) υπάρχει στο TNBC, αυτά συχνά αναστέλλονται από το εκκρινόμενο γαλακτικό ή από την έκφραση συν-ανασταλτικών συνδετών από τα καρκινικά κύτταρα, όπως ο συνδέτης προγραμματισμένου θανάτου 1 (PD-L1) και η οικογένεια B7H. Τα καρκινικά κύτταρα καθιστούν επιτακτική την ενεργοποίηση των T κυττάρων με την υπερέκφραση των συν-ανασταλτικών προσδετών για την δέσμευση των συν-ανασταλτικών υποδοχέων στα T κύτταρα. Έτσι, η αναστολή της σηματοδότησης των κυττάρων του καρκίνου μαζί με τον αποκλεισμό του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου μπορεί να προκαλέσει αποτελεσματική ανοσία κατά του όγκου για την εξάλειψη του καρκίνου. (Li CW et al.2017) Η διαθέσιμη βιβλιογραφία υποδεικνύει ότι είναι εύλογο να διερευνηθούν θεραπείες που στοχεύουν το σύμπλεγμα υποδοχέας προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 / συνδέτης του προγραμματισμένου θανάτου-1 (PD-1 / PD-L1) στο TNBC. Περαιτέρω μελέτες που αφορούν εμβόλια, και ανοσοθεραπεία που στοχεύουν την πρωτεΐνη CTLA-4 και τον PD-L1, εξετάζονται επί του παρόντος για τη θεραπεία του TNBC. (Katz H και Alsharedi M, 2017)

Το PD-1 είναι ένας υποδοχέας- σημείο ελέγχου που παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του ανοσιακού συστήματος και εκφράζεται κυρίως από τα ενεργοποιημένα T κύτταρα, τα B-κύτταρα, τα NK κύτταρα, τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα, τα δενδριτικά, τα μυελοειδή και ένα υποσύνολο των κυττάρων του θύμου περιορίζοντας τις λειτουργίες τους. Συγκεκριμένα, περιορίζει την αυτοανοσία με την ρύθμιση της δραστηριότητας των effector T-κυττάρων στην περιφέρεια ως απάντηση σε ένα φλεγμονώδες ερέθισμα. Το PD-L1, ένα ανασταλτικό μόριο- των T-κυττάρων και συνδέτης στον PD-1, εκφράζεται σε καρκινικά κύτταρα, φλεγμονώδη κύτταρα που διεισδύουν στον όγκο και ανοσοκύτταρα και αυξάνει την έκφραση του ως απάντηση σε προφλεγμονώδη ερεθίσματα όπως η ιντερφερόνη γ. Η δέσμευση του PD-L1 στον

PD-1 στα T κύτταρα είναι ένας κύριος μηχανισμός διαφυγής του όγκου από το ανοσοποιητικό σύστημα. Διαμέσου της προσαρμοζόμενης ανοσιακής ανοχής, οι όγκοι είναι δυνατόν να παραβλέπουν την οδό του PD-1 μέσω εξάντλησης και ανοσοκαταστολής των T- κυττάρων και έτσι να αποφεύγουν την καταστροφή από το ανοσοποιητικό σύστημα. Οι Mittendorf και συν. ανέφεραν υψηλότερη έκφραση PD-L1 στον TNBC από ό, τι στα καρκινώματα μαστού που είναι θετικά στον υποδοχέα ορμονών (HR), κάτι που αναφέρεται και στον Άτλαντα του Γονιδιώματος του Καρκίνου (The Cancer Genome Atlas).

Το PD-L1 εκφράζεται σε πολλούς τύπους καρκίνου και μπορεί να είναι προγνωστικό της απάντησης στη θεραπεία αποκλεισμού της οδού PD-1. Το ίδιο φαίνεται να ισχύει και για τον TNBC. Στα πλαίσια αυτά, ο Tung και συν. διαπίστωσαν ότι 26% των πρωτογενών TNBCs (51 από 193) εξέφρασαν το PD-L1 στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων μολονότι κάποιοι υποστηρίζουν ότι ο ρόλος του PD-L1 ως βιοδείκτης είναι ασαφής και ότι μπορεί να μην είναι προγνωστικό σημείο της απόκρισης της θεραπείας.

Σε σύγκριση με τα κύτταρα σε άλλους τύπους όγκων πλην του TNBC, ο PD-L1 είναι σε περισσότερο γλυκοζυλιωμένη μορφή. Η γλυκοζυλίωση έχει αποδειχθεί ότι εμποδίζει το PD-L1 να υποβληθεί σε αποικοδόμηση προκαλούμενη από το πρωτεάσωμα 26S και σε ενισχυμένη συσχέτιση με την πρωτεΐνη προγραμματισμένου θανάτου 1 (PD-1) ως προς την καταστολή της ανοσολογικής απόκρισης των κυττάρων T (Li CW et al., 2016). Μια πρόσφατη μελέτη πρότεινε επίσης ότι η χρόνια φλεγμονή επάγει την σταθεροποίηση του PD-L1 μέσω της μεσολαβούμενης από το CSN5 (COP9 signalosome subunit 5) απο-ουβικιτινίωσης στο TNBC. Ο εκκρινόμενος από τα μακροφάγα TNPa προκαλεί επίσης ανοσοκαταστολή στον TNBC μέσω σηματοδότησης NF-κB. Αυτά τα ευρήματα έδειξαν ότι η στόχευση της γλυκοζυλίωσης, της φωσφορυλίωσης ή της ουβικιτινίωσης του PD-L1 είναι μια νέα στρατηγική για την ενίσχυση της αντικαρκινικής ανοσίας έναντι του TNBC. Υπάρχουν διάφορα επίπεδα ρύθμισης του PD-L1 στο TNBC, π.χ. ο άξονας σηματοδότησης EGF / GSK3β / PD-L1 (Li CW et al., 2016) ή ο TNFα / p65 / CSN5 / PD-L1, με στόχο να σχεδιαστούν αποτελεσματικές συνδυαστικές στρατηγικές για την καταπολέμηση του TNBC. Καταρχήν, φάρμακα τα οποία ρυθμίζουν προς τα κάτω την έκφραση του PD-L1 είναι κατάλληλα για συνδυασμό με άλλους τύπους ανοσοθεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα (mAb), όπως τα αντι-CTLA-4, αντι-TIM-3 ή antiPD-L1 / PD1. Παρομοίως, φάρμακα που επάγουν την έκφραση του PD-L1 μπορεί να είναι κατάλληλα για συνδυασμό με αντι-PD1 ή αντι-PD-L1. Από την άποψη αυτή, οι προτεινόμενοι συνδυασμοί μπορούν να οδηγήσουν σε μέγιστη θεραπευτική αποτελεσματικότητα με ελάχιστη τοξικότητα.

Η παρουσία λεμφοκυττάρων που διεισδύουν στον όγκο (TILs) υποδηλώνει ανοσοαπόκριση σε αντιγόνα που σχετίζονται με όγκους. Αρκετές μελέτες έχουν αξιολογήσει τα TILs σε δείγματα καρκινώματος του μαστού και έχει αναφερθεί υψηλότερο επίπεδο TILs σε TNBCs, σε σύγκριση με θετικά HR-καρκινώματα του μαστού. Επίσης, τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι τα TILs έχουν προγνωστική

σημασία στο TNBC. Επιπλέον, το TNBC χαρακτηρίζεται από γονιδιωματική αστάθεια και υψηλά ποσοστά γενετικών μεταλλάξεων, που συνεπάγονται παραγωγή περισσότερων νεοαντιγόνων και αυξημένης ανοσογονικότητας. Το μεταλλαγμένο φορτίο του όγκου είναι υψηλότερο στο TNBC σε σύγκριση με άλλους υποτύπους. Από κοινού, υπάρχει ισχυρός λόγος για θεραπευτικό στόχο με μονοκλωνικά αντισώματα στο TNBC, τα οποία εμποδίζουν τον άξονα PD-1 / PD-L1.

2.2. PD-1 αναστολείς

Ένας από τους κλινικά επιτυχημένους φαρμακολογικούς στόχους των σημείων ελέγχου στην ανοσοθεραπεία, ο οποίος μελετάται καλά, είναι ο υποδοχέας προγραμματισμένου θανάτου-1 (PD-1) με πρωταρχική λειτουργία στη ρύθμιση των T κυττάρων. Στην πραγματικότητα, η στόχευση των ανοσοποιητικών πρωτεϊνών των σημείων ελέγχου, συμπεριλαμβανομένου του κυτταροτοξικού αντιγόνου T λεμφοκυττάρων 4 και του PD-1 υποδοχέα, έφερε επανάσταση στη θεραπεία μερικών μεταστατικών καρκίνων. Από την άποψη αυτή, έχει βρεθεί ότι η ανασταλτική δράση του PD-1 που συνδέεται με τον προσδέτη του (PD-L1) καταστέλλει τον ανοσοποιητικό αμυντικό μηχανισμό, κάτι που εκμεταλλεύονται τα καρκινικά κύτταρα. Στον μηχανισμό αυτό, η ρύθμιση της έκφρασης της κυτταρικής επιφάνειας PD-L1 σε καρκινικά κύτταρα επιτρέπει στα καρκινικά κύτταρα να αποφεύγουν την ανοσολογική αντίχυνση, η οποία στη συνέχεια οδηγεί σε εξέλιξη του όγκου. Επιπρόσθετα, πρόσφατες μελέτες έχουν αναφέρει ένα υψηλό επίπεδο έκφρασης PD-1 σε ανθρώπινα TAM και ότι το προχωρημένο ή μη στάδιο της ασθένειας συσχετίζεται άμεσα με το επίπεδο έκφρασης του PD-1. Η φαγοκυττάρωση φαίνεται επίσης να μειώνεται λόγω της έκφρασης του PD-1 σε TAM. Και έτσι η απομάκρυνση του PD-L1 μπορεί να οδηγήσει σε φαγοκυττάρωση PD-1+ TAM και επακόλουθη μείωση του φορτίου και της ανάπτυξης του όγκου, μαζί με μια λειτουργική ανάκτηση των TAM και την επιμήκυνση της επιβίωσης τουλάχιστον σε πειραματικά ζωικά μοντέλα. (Gordon SR et al. 2017). Η έκφραση του PD-1 σε TAM αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου σε καρκινικά μοντέλα σε επίμυες και σε αυξανόμενο στάδιο νόσου στους πρωτογενείς ανθρώπινους κακοήθεις όγκους.

Επί του παρόντος, η χρήση αντι-PD-1 / PD-L1 μονοκλωνικών αντισωμάτων στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού έχει λάβει μεγάλη προσοχή, ιδιαίτερα για τον υπότυπο TNBC, καθώς αυτά εκφράζουν μια μεγάλη ποσότητα PD-L1 και έναν υψηλό βαθμό λεμφοκυττάρων που διεισδύουν στον όγκο σε σύγκριση με άλλους υποτύπους καρκίνου του μαστού, εμπλέκοντας την ανοσογονική φύση του TNBC. (Gordon SR et al. 2017):

i. Nivolumab

Το Nivolumab και το pembrolizumab είναι αντισώματα στόχευσης του PD-1 που

έχουν εγκριθεί από τον FDA. Το Nivolumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα G4 (IgG4) πλήρως ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης που κατευθύνεται κατά του PD-1 και ενδείκνυται για τη θεραπεία διαφόρων καρκίνων, συμπεριλαμβανομένου του μεταστατικού ή μη μελανώματος και του μεταστατικού NSCLC.

Αρκετές δοκιμές φάσης I και II διεξάγονται με το nivolumab και στον TNBC. Το Nivolumab μελετάται επί του παρόντος σε μια προσαρμοστική δοκιμή φάσης II σε μεταστατικό TNBC, στην οποία χορηγείται ως μονοθεραπεία μετά από επαγωγική θεραπεία με διάφορους παράγοντες, όπως η ακτινοβολία, η δοξορουβικίνη χαμηλής δόσης, η μετρονομική κυκλοφωσφαμίδη και η σισπλατίνη (NCT02499367). Το Nivolumab αξιολογείται επίσης σε συνδυασμό με το TAK-659, έναν αναστολέα της σπληνικής τυροσινικής κινάσης, σε μια μελέτη φάσης Ib των συμπαγών όγκων με επέκταση της δόσης στο μεταστατικό TNBC (NCT02834247).

ii. Pembrolizumab

Το Pembrolizumab είναι ένα εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα του ισότυπου IgG4 που δεσμεύεται με τον PD-1 και αποκλείει την αλληλεπίδραση μεταξύ του PD-1 και των προσδεμάτων του, PD-L1 και PD-L2. Το Pembrolizumab εγκρίθηκε από τον FDA σε αρκετούς συμπαγείς όγκους συμπεριλαμβανομένου του μεταστατικού μελανώματος. σε συνδυασμό με πεμετρεξίδη συν καρβοπλατίνη, ως θεραπεία πρώτης γραμμής, για ασθενείς με μεταστατικό ή προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC). Το Pembrolizumab επίσης χορηγήθηκε με επιταχυνόμενη έγκριση για το ανθεκτικό κλασικό λέμφωμα Hodgkin σε ενήλικες και παιδιά που υπέστησαν υποτροπή μετά από 3 ή περισσότερες σειρές θεραπείας.

Το KEYNOTE-012 (NCT01848834) ήταν μια πολυκεντρική, μη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης Ib που ενέγραψε πολλαπλούς υποπληθυσμούς όγκων περιλαμβανομένων του μεταστατικού TNBC, του προχωρημένου καρκινώματος κεφαλής και τραχήλου, του προχωρημένου καρκινώματος του ουροθηλίου και του προχωρημένου γαστρικού καρκινώματος. Οι Nanda και συν. ανέφεραν τα αποτελέσματα της πρώτης θεραπείας αντι-PD-1 με μονοθεραπεία στην μεταστατική ομάδα TNBC εντός του KEYNOTE-012.34. Αυτή η δοκιμή εξέτασε 111 ασθενείς με μεταστατικό TNBC για θετικότητα στον PD-L1, η οποία ορίστηκε ως χρώση στο στρώμα ή σε ≥ 1 % των καρκινικών κυττάρων που αξιολογήθηκαν ανοσοϊστοχημικά. Από τους 65 ασθενείς (58,6%) με όγκους που ήταν PD-L1 θετικοί, 32 ασθενείς έλαβαν pembrolizumab 10 mg / kg ενδοφλεβίως (IV) κάθε 2 εβδομάδες. Περίπου το 50% των ασθενών είχαν τουλάχιστον 3 προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα για μεταστατική νόσο. Το 25% των ασθενών έλαβε 5 ή περισσότερους προηγούμενους κύκλους θεραπείας. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών για μεταστατική νόσο ήταν 2 (εύρος, 0-9). Οι περισσότεροι ασθενείς (87,5%) είχαν λάβει προηγούμενη νεο-επικουρική ή επικουρική θεραπεία. Όλοι οι ασθενείς είχαν προηγούμενη έκθεση σε ταξάνη και το 72% είχε σε ανθρακυκλίνες. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) που αξιολογήθηκε με RECIST v1.1 σε 27 εκτιμητέους ασθενείς ήταν 18,5% (95% CI,

6,3-38,1). Ένας (3,7%) ασθενής είχε CR. Έχουν παρατηρηθεί 4 (14,8%) μερικές ανταποκρίσεις (PRs). ενώ 7 (25,9%) ασθενείς είχαν σταθερή νόσο. Ο μέσος χρόνος ανταπόκρισης ήταν 17,9 εβδομάδες (εύρος, 7,3-32,4 εβδομάδες). Η μέση διάρκεια της σταθερής νόσου ήταν 17,0 εβδομάδες (εύρος, 7,1 εβδομάδες- 32,1 εβδομάδες). Επιπλέον, ο ρυθμός επιβίωσης με 6 μήνες χωρίς εξέλιξη (PFS) ήταν 24,4%. Κατά τη στιγμή της δημοσίευσης, η μέση διάρκεια της ανταπόκρισης δεν είχε επιτευχθεί (εύρος, 15,0 έως > 47,3 εβδομάδες) και 3 ανταποκρινόμενοι έλαβαν θεραπεία για ≥ 1 έτος. Μία επικαιροποιημένη κατάσταση των συμμετεχόντων σε αυτή τη σειρά παρουσιάστηκε στο Συμπόσιο του καρκίνου του μαστού San Antonio του 2016. Η διάμεση PFS ήταν 1,9 μήνες (95% CI, 1,3 μήνες-4,3 μήνες) και η μέση συνολική επιβίωση (OS) ήταν 10,2 μήνες (95% CI, 5,3-17,5). Από τις 5 ανταποκρίσεις, 3 έχουν περιγραφεί ως μακράς διάρκειας. Ο ασθενής με TNBC που εμφάνισε CR, ο οποίος είχε προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με 8 σειρές χημειοθεραπείας για μεταστατική νόσο, διέκοψε το pembrolizumab 11 μήνες μετά την επίτευξη CR και ήταν σε CR για επιπλέον 15 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Δύο από τους ασθενείς με PR διέκοψαν το pembrolizumab μετά από 2 χρόνια θεραπείας. 1 ασθενής έχει διατηρήσει την ανταπόκριση για 22,7 μήνες και ο άλλος ασθενής παρουσίασε εξέλιξη της νόσου μετά από 7,7 μήνες και επανεκκίνησε το pembrolizumab ανά πρωτόκολλο, γεγονός που οδήγησε σε σταθερή ασθένεια.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (AE) οποιουδήποτε βαθμού σχετιζόμενες με το pembrolizumab ήταν η αρθραλγία (18,8%), η κόπωση (18,8%), η μυαλγία (18,8%), η ναυτία (15,6%) και η διάρροια (12,5%). Υπήρχε 1 περίπτωση διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης που θεωρήθηκε ότι σχετίζεται με τη θεραπεία. Οι AE που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα συμπεριελάμβαναν υποθυρεοειδισμό βαθμού 2, κολίτιδα βαθμού 3 και ηπατίτιδα βαθμού 3 (1 από κάθε μια).

Για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα του pembrolizumab ως μονοθεραπεία σε μια δοκιμή κατάλληλη για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης, σχεδιάστηκε μια ανοιχτή μελέτη φάσης II, 2-μερών, πολλαπλών εντολών (KEYNOTE-086, NCT02447003) για το μεταστατικό TNBC. Το πρώτο μέρος περιελάμβανε 2 ομάδες ασθενών. Η ομάδα ασθενείς με επιβεβαιωμένο μεταστατικό TNBC που είχαν λάβει τουλάχιστον 1 συστηματική θεραπεία για μεταστατική νόσο και τεκμηριωμένη εξέλιξη της νόσου στην πιο πρόσφατη θεραπεία. Οι συμμετέχοντες έπρεπε να έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε αγωγή με ανθρακυκλίνη και ταξάνη. Η ομάδα B περιελάμβανε άτομα με επιβεβαιωμένο PD-L1-θετικό μεταστατικό TNBC που δεν είχε λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία για μεταστάσεις. Το Μέρος 2 είναι μια επέκταση της σειράς A που θα εντάξει τους ασθενείς με όγκους έντονης θετικής έκφρασης του PD-L1. Σε όλες τις ομάδες, οι ασθενείς θα λάβουν pembrolizumab 200 mg IV κάθε 3 εβδομάδες μέχρι την εξέλιξη της νόσου, την μη αποδεκτή τοξικότητα ή την απόφαση του ασθενούς ή του ερευνητή για διακοπή. Το κύριο αξιολογούμενο αποτέλεσμα είναι η ORR.

Σε εξέλιξη βρίσκονται ή σχεδιάζονται αρκετές δοκιμές φάσης III, οι οποίες θα αξιολογήσουν περαιτέρω το ρόλο της μονοθεραπείας με pembrolizumab στη θεραπεία του TNBC. Μία μελέτη φάσης III (KEYNOTE-119, NCT02555657) εξετάζει τη δραστηριότητα της μονοθεραπείας με pembrolizumab έναντι της χημειοθεραπείας με

μεμονωμένο παράγοντα που επιλέγεται από τον ερευνητή ως θεραπεία δεύτερης ή τρίτης γραμμής για το μεταστατικό TNBC. Τα επιλέξιμα άτομα πρέπει να έχουν επιβεβαιωμένο TNBC, να έχουν λάβει 1 ή 2 προηγούμενες θεραπείες χημειοθεραπείας για μεταστατική νόσο, να έχουν τεκμηριώσει την πρόοδο στην πιο πρόσφατη θεραπεία και να έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε αγωγή με ανθρακυκλίνη και / ή ταξάνη. Η τυχαιοποίηση είναι 1: 1 σε pembrolizumab ή χημειοθεραπεία μεμονωμένου παράγοντα που επιλέγεται από τον ερευνητή, η οποία περιλαμβάνει καπεσιταβίνη, εριβουλίνη, γεμισιταβίνη ή βινορελβίνη. Τα βασικά αξιολογούμενα αποτελέσματα για την έκβαση είναι η OS και PFS, ενώ ο στόχος αυτοτέλειας είναι 600 ασθενείς.

Παρατηρείται ότι οι ασθενείς με TNBC που επιτυγχάνουν pCR μετά από νεοεπικουρική χημειοθεραπεία έχουν εξαιρετική επιβίωση, ενώ εκείνοι που έχουν υπολειμματική νόσο είναι σε υψηλό κίνδυνο για υποτροπή. Αρκετές κλινικές μελέτες σχεδιάστηκαν για να αξιολογήσουν το ρόλο της περαιτέρω ανοσοενισχυτικής θεραπείας σε ασθενείς με TNBC οι οποίοι έχουν υπολειμματική νόσο, καθώς η παρουσία υπολειμματικής νόσου μετά από νεοαγγειοθεραπεία προβλέπει μια κακή πρόγνωση. Ένα παράδειγμα είναι μια μεγάλη τυχαιοποιημένη δοκιμή αξιολόγησης του ανοσοενισχυτικού pembrolizumab σε TNBC πρώιμης φάσης. Αυτή η δοκιμή φάσης III (SWOG-S1418, BR006, NCT02954874) θα αξιολογήσει την επίδραση της ανοσοενισχυτικής αγωγής με pembrolizumab σε 1000 ασθενείς με TNBC που έχουν ολοκληρώσει την οριστική τοπική θεραπεία. Πρόκειται για μια συνεργατική προσπάθεια που πραγματοποιήθηκε από τη Νοσοκομειακή Ογκολογική Ομάδα και τη NRG Ογκολογία, με τη χορηγία του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου. Η τυχαιοποίηση είναι 1: 1 έως και 12 μήνες θεραπείας με pembrolizumab ή παρατήρηση. Οι επιλέξιμοι ασθενείς είναι εκείνοι που δεν πέτυχαν pCR μετά από τουλάχιστον 16 έως 24 εβδομάδες νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας ακολουθούμενης από χειρουργική επέμβαση, με υπολειμματικό όγκο ≥ 1 cm και / ή θετική μασχαλιαία νόσο. Το κύριο τελικό σημείο είναι η επιβίωση χωρίς ασθένεια (DFS). Αυτή θεωρείται μια πολύ μεγάλη κλινική δοκιμή με τη δυνατότητα αλλαγής του τρέχοντος βοηθητικού προτύπου περίθαλψης για ασθενείς με TNBC με υπολειμματική νόσο μετά από νεοεπικουρική χημειοθεραπεία. (Dua I. και Tan A., 2017)

Ωστόσο, στη βιβλιογραφία υπάρχουν δεδομένα που καταδεικνύουν ότι οι αντι-PD-1 παράγοντες είναι αναποτελεσματικοί και ως μονοθεραπεία σε προκλινικά μοντέλα TNBC. Εντούτοις, και οι επαγωγείς IFN τύπου I ήταν αποτελεσματικοί ανοσολογικοί ενεργοποιητές και οι κλινικές δοκιμές που συνδυάζουν αυτούς με αντι-PD-1 παράγοντες προκαλούν την επαγωγή μίας παρατεταμένης αντινεοπλασματικής ανοσοαπόκρισης. (Brockwell et al. 2017)

2.3 PD-L1 Αναστολείς

i. Η μείωση της έκφρασης του PD-L1 με αντι-EGFR παράγοντες

Ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) ανήκει στην HER2 οικογένεια των υποδοχέων τυροσινικής κινάσης (RTKs). Η υπερέκφραση ή οι μεταλλάξεις του EGFR, που συσχετίζονται με την επιθετική συμπεριφορά του όγκου, συμπεριλαμβανομένου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της μετάστασης και της αντίστασης στη θεραπεία, παρατηρήθηκαν στο καρκίνωμα του πνεύμονα, του παχέος εντέρου, της κεφαλής και του τραχήλου, του εγκεφάλου, του παγκρέατος και του μαστού. Έτσι, οι αναστολείς του EGFR, όπως οι TKI και τα mAbs, έχουν αναπτυχθεί ως αντικαρκινική θεραπεία.

Σε σύγκριση με άλλους υποτύπους καρκινώματος του μαστού, ο EGFR συχνότερα υπερεκφράζεται στο TNBC. Ανάλογα με τη μέθοδο αξιολόγησης, το TNBC εμφανίζει γενικά υψηλότερη έκφραση του EGFR, που κυμαίνεται από 13% έως 76% αύξηση σε σχέση με το μη TNBC. Οι ασθενείς με TNBC και υψηλή δραστικότητα του EGFR έχουν επίσης χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης σε σύγκριση με εκείνους που δεν έχουν καθόλου ή διαθέτουν χαμηλά επίπεδα. Ωστόσο, τα κλινικά αποτελέσματα για την αξιολόγηση των φαρμάκων που στοχεύουν τον EGFR για τη θεραπεία στο TNBC ήταν απογοητευτικά. Για παράδειγμα, οι κλινικές δοκιμές που διερεύνησαν την τοξικότητα και την αποτελεσματικότητα των αντι-EGFR παραγόντων στο TNBC δεν έδειξαν σημαντικά οφέλη από τη μονοθεραπεία ή τη χορήγηση σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπεία. Είναι πιθανόν ότι η επιβίωση στο TNBC δεν εξαρτάται από τον EGFR ή ότι στα πλαίσια της ετερογένειας του το TNBC μπορεί να στραφεί σε άλλες οδούς επιβίωσης για να αντισταθμίσει την απώλεια της δραστικότητας του EGFR.

Δύο μελέτες μονού σκέλους (single-arm studies) ανέφεραν πρόσφατα μόνο μέτρια δραστικότητα των EGFR-mAbs στο TNBC. Όπως παραδόξως, ωστόσο, η έκφραση των CD8(+) TILs εντός του όγκου αποδείχθηκε ότι πρόβλεπαν την ανταπόκριση στη θεραπεία. Επιπλέον, όσο υψηλότερη ήταν η έκφραση των TILs, τόσο καλύτερη ήταν η πρόγνωση για τους ασθενείς με TNBC. Είναι επομένως λογικό να συνδυάζονται παράγοντες αντι-EGFR με αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου. Σε συμφωνία με αυτά τα ευρήματα, οι παράγοντες γεφτινίμη, ερλοτινίμη, λαπατινίμη και AG1478 προκαλούν την εξασθένηση της EGF-επαγόμενης έκφρασης του PDL1 και με τον τρόπο αυτό καταργείται η PDL1-PD-1 αλληλεπίδραση σε κύτταρα TNBC. Η αναστολή του EGFR από τη γεφτινίμη αύξησε την έκφραση της IL-2 στα T κύτταρα και αύξησε επίσης την κυτταρολυτική δράση των T κυττάρων. Σε συμφωνία με τις *in vitro* παρατηρήσεις, η γεφτινίμη ενίσχυσε την αποτελεσματικότητα του αντισώματος αντι-PD-1 χωρίς σημαντικές αλλαγές στο σωματικό βάρος των ποντικών και με την ελάχιστη κυτταροτοξικότητα στο ήπαρ και τους νεφρούς (Li CW et al. 2016). Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η στόχευση του EGFR μπορεί να είναι μία αποτελεσματική στρατηγική για την καταπολέμηση της μεσολαβούμενης από το TNBC ανοσοκαταστολής και την ενίσχυση της αποτελεσματικότητας του αποκλεισμού

των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού.

ii. Μείωση της έκφρασης του PD-L1 από την PI3K / AKT οδό σηματοδότησης

Η ενεργοποίηση της 3-κινάσης της φωσφατιδυλινοσιτόλης (PI3K) επάγει την AKT και πολλές άλλες οδούς κατιόντων σημάτων. Οι παρεκκλίνουσες μεταλλάξεις στις υπομονάδες p85 και p110 του PI3K μπορούν να μεταβάλουν τη σηματοδότηση για την πρόκληση της εξέλιξης των καρκινικών κυττάρων. Το PI3K μεταλλάσσεται σε μεγάλο βαθμό στο καρκίνωμα του μαστού, ιδιαίτερα στο TNBC, υποδηλώνοντας ότι το PI3K είναι ένας εξαιρετικός στόχος για τη θεραπεία του TNBC. Τα ογκοκατασταλτικά κύτταρα με έλλειψη του PTEN και υψηλή ενεργοποίηση του AKT έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζουν προς τα πάνω το επίπεδο της πρωτεΐνης PD-L1 μετα-μεταγραφικά, υποδεικνύοντας ότι οι παράγοντες που στοχεύουν το μονοπάτι PI3K μπορεί να αυξήσουν την αποτελεσματικότητα στο αποκλεισμό των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού όταν συνδυάζονται με ένα PD-L1 αντίσωμα.

Για τον εντοπισμό πιθανών ρυθμιστικών μηχανισμών για την γλυκοζυλίωση των PD-1/PD-L1, παρατηρήσαμε ότι υπάρχει μία εξελικτικά διατηρημένη περιοχή φωσφορυλίωσης της GSK3β (Glycogen synthase kinase 3 beta) στο PDL1 μόριο. Η ανάλυση σε βάθος ανέδειξε ότι η αναστολή του EGF περιορίζει την με τη μεσολάβηση της AKT αναστολή της GSK3β και έτσι ενεργοποιεί το ένζυμο για αποικοδόμηση του PD-L1. Δεδομένου ότι η AKT καταστέλλει τη δράση της GSK3β μέσω της φωσφορυλίωσης της Ser 9, η έκφραση του PD-L1 συσχετίζεται θετικά με την p-GSK3β (Li CW et al. 2016). Από την άποψη αυτή, η αναστολή της δραστηριότητας της AKT από το MK2206 μπορεί να προκαλέσει αποικοδόμηση του PD-L1 με τη μεσολάβηση της GSK3β, με αποτέλεσμα την προς τα κάτω ρύθμιση του PD-L1. Επιπλέον, η δραστηριότητα της GSK3β αναστέλλεται επίσης από το Ras-Raf-Mek-Erk-Rsk ή την οδό-στόχο της ραπαμυκίνης στα θηλαστικά (mTOR)-S6K, μέσω της φωσφορυλίωσης της Ser 9, γεγονός που υποδηλώνει ότι διαφορετικοί παράγοντες, όπως εκείνοι έναντι της Ras-Raf-Mek-Erk-Rsk οδού (sorafenib και AZD6244) ή της οδού mTORS6K (ραπαμυκίνη, RAD001 και WYE354) μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με αντι-PD-L 1 αντισώματα με βάση το ποσοστό της GSK3β που αδρανοποιείται.

Σε αντίθεση με την AKT2, η οποία εμπλέκεται κυρίως στη μεταστατική διήθηση, η AKT1 είναι γνωστό ότι αναστέλλει τη μετανάστευση των κυττάρων του καρκινώματος του μαστού, τη διήθηση, και την EMT τόσο στα διαγονιδιακά μοντέλα επίμυων όσο και στις κυτταρικές μελέτες. Υπό το πρίσμα αρκετών παρατηρήσεων, οι οποίες έδειξαν τον αρνητικό ρόλο της AKT1 κατά τη μεταστατική διήθηση, θα πρέπει να εξεταστεί η εξαρτώμενη από τις ισομορφές πρωτεΐνης ρύθμιση, ως προς την πιθανότητα εφαρμογής της στην ανοσοθεραπεία. Συγκεκριμένα, η AKT1, αλλά όχι η AKT2, αλληλεπιδρά κατά προτίμηση και φωσφορυλιώνει το Twist1 σε τρεις θέσεις, μεταβάλλοντας στη συνέχεια τη σταθερότητά του. Η αφαίρεση τριών θέσεων φωσφορυλίωσης της AKT1 στο Twist1 επάγει ισχυρότερο φαινότυπο EMT, που μοιάζει με την καταστολή της EMT, η οποία μεσολαβείται από την AKT1. Σύμφωνα

με τα αποτελέσματα μηχανιστικών μελετών, η αναστολή της AKT1 με τη χρήση ενός κλινικά εγκεκριμένου αντί-AKT αναστολέα, του MK-2206, προκαλεί σταθεροποίηση του Twist1 και κυτταρική επιθετικότητα. Η αποσταθεροποίηση του Twist1 από την ρεσβερατρόλη αντισταθμίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από τους αντι-AKT παράγοντες. Δεδομένου ότι η πλειονότητα των αναστολέων αντι-AKT δεν έχουν εξειδίκευση ως προς το στόχο, η θεραπεία με αντι-AKT μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε EMT ή άλλες επιπτώσεις στη θεραπεία του καρκινώματος του μαστού. Συνεπώς, ο κίνδυνος των επιπτώσεων των αντι-AKT παραγόντων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν συνδυάζονται οι αντι-AKT με την ανοσοθεραπεία.

iii. Θεραπεία με αντι-GSK3β

Ένας αριθμός εξοκυττάρων ερεθισμάτων, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης, του EGF, του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών και του ιού της ηπατίτιδας Β, καταργεί τη δράση της GSK3β μέσω φωσφορυλίωσης του υπολείμματος Ser9. Η υπερέκφραση και/ή η ενεργοποίηση της GSK3β συχνά οδηγούν σε αδρανοποίηση όγκων, ενώ η καταλυτική αδρανοποίηση της GSK3β προστατεύει τα κύτταρα από την απόπτωση, που προκαλείται από το περιβαλλοντικό στρες. Μέχρι σήμερα, τα PI3K / AKT, η ενεργοποιημένη από μιτογόνο πρωτεϊνική κινάση (MAPK) / p90RSK και το mTOR / S6K έχουν δείξει ότι ανταγωνίζονται την GSK3β μέσω της φωσφορυλίωσης της Ser 9. Η διαμόρφωση της εξαρτώμενης από τη GSK3β ενεργοποίησης μέσω της φωσφορυλίωσης της Ser 9 μπορεί να προσφέρει νέες ιδέες για τις θεραπευτικές στρατηγικές θεραπείας του καρκινώματος του μαστού.

Κύτταρα TNBC φέροντα PD-L1 με μετάλλαξη που οδηγεί σε ελλιπή φωσφορυλίωση της GSK3β (PD-L1 3SA) ήταν πιο ανθεκτικά στην κυτταρόλυση που προκαλείται από ανθρώπινο T κύτταρο από ότι τα κύτταρα που εκφράζουν PD-L1 WT. Παρομοίως, όγκοι 4T1 με PD-L1 3SA σε ποντικούς ήταν περισσότερο κακοήθεις από εκείνους που εκφράζουν το PD-L1 WT. Επιπροσθέτως, ο πληθυσμός των ενεργοποιημένων κυτταροτοξικών T κυττάρων [θετικά σε CD8 και ιντερφερόνη γάμμα (IFN γ)] σε όγκους 4T1 3SA ήταν μικρότερος από αυτόν στους όγκους 4T1 WT. Αυτά τα αποτελέσματα υποστήριξαν την ιδέα ότι η αδρανοποίηση της GSK3β ενισχύει την ανοσοκατασταλτική λειτουργία του όγκου και παρέχει πλεονέκτημα επιβίωσης στα κύτταρά του.

Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, από την άλλη πλευρά, μπορούν επίσης να συνδυαστούν με ανοσοθεραπεία, καθώς ορισμένα, συμπεριλαμβανομένης της πακλιταξέλης και της δοξορουβικίνης, είναι γνωστό ότι ενεργοποιούν την GSK3β. Είναι πιθανόν αυτά τα φάρμακα να μειώσουν το PD-L1 και έτσι να ευαισθητοποιήσουν τα κύτταρα του καρκίνου στη θεραπεία με αντι-CTLA-4. Επειδή οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία έχουν εξασθενημένη την ανοσολογική απάντηση έναντι ξένων αντιγόνων, η προσθήκη ανοσοθεραπείας μπορεί να μην είναι αποτελεσματική. Από την άποψη αυτή, η τοξικότητα των χημειοθεραπευτικών παραγόντων στα T κύτταρα απαιτεί προσεκτική αξιολόγηση.

iv. Στόχευση της ρύθμισης της οδού σηματοδότησης TNF α / p65 / CSN5 / PD-L1

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι η χρόνια φλεγμονή συνδέεται με την επιθετικότητα της νόσου στον καρκίνο. Οι προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες και οι αυξητικοί παράγοντες που παράγονται στο μικροπεριβάλλον του όγκου μπορούν να εξασθενήσουν την ανοσιακή απάντηση του οργανισμού έναντι του όγκου και να ενισχύσουν την επιβίωση των κυττάρων του. Οι βασικοί μεσολαβητές της προς τα άνω ρύθμισης που συνδέουν τη φλεγμονή με τον καρκίνο περιλαμβάνουν την ιντερλευκίνη-6, τον παράγοντα νέκρωσης όγκων α (TNF α), τον πυρηνικό παράγοντα- κ B (NP κ B), την επαγόμενη συνθάση του νιτρικού οξειδίου, την κυκλο-οξυγενάση-2, και τον επαγόμενο παράγοντα υποξίας-1 α . Η προ-φλεγμονώδης κυτοκίνη TNF α , η οποία εκκρίνεται κυρίως από μακροφάγα, προάγει την ανάπτυξη του όγκου δια της επαγωγής της κυτταρικής επιβίωσης, του πολλαπλασιασμού, της αγγειογένεσης, και της επιθήλιο-μεσεγχυματικής μετατροπής μέσω ενεργοποίησης του NP- κ B. Η TNF α ενεργοποιεί επίσης το mTOR, το Hedgehog, το AKT και το ERK, παρέχοντας ποικίλα πλεονεκτήματα για την κυτταρική ανάπτυξη.

Στο μικροπεριβάλλον του φλεγμονώδους όγκου, ο TNF α αναγνωρίζεται ως ο κύριος παράγοντας που προκαλεί ανοσοκαταστολή των κυττάρων του καρκίνου ενάντια στην παρακολούθηση από τα T κύτταρα μέσω της σταθεροποίησης του PD-L1. Το επαγόμενο από την ενεργοποίηση του NF- κ B / p65 signalosome COP9 5 (CSN5) απαιτείται για τη σταθεροποίηση του PD-L1 μέσω της TNF α μεσολάβησης στα καρκινικά κύτταρα. Το CSN5 αναστέλλει την ουβικιτινίωση και την αποικοδόμηση του PD-L1. Το TNF α επάγει την σταθεροποίηση του PD-L1 μέσω ενεργοποίησης του συστήματος p65/CSN5, δηλαδή του TNF α / p65 / CSN5 / PD-L1, και η σταθεροποίηση του PD-L1 επί των καρκινικών κυττάρων στο TNBC οδηγεί σε ανοσολογική διαφυγή. Σε αντίθεση με τα CTLA-4 ή PD-1, τα οποία εκφράζονται κυρίως σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, το PD-L1 εκφράζεται σε καρκινικά κύτταρα, μακροφάγα, και δενδριτικά κύτταρα (DCs), και παίζει σημαντικό ρόλο στην αναστολή της ανοσολογικής επίβλεψης. Εκτός από τη μεσολαβούμενη από την IFN γ μεταγραφή του mRNA για το PD-L1 μέσω STAT3, η σταθεροποίηση του μορίου PD-L1 από τον TNF α καταστέλλει την δράση των T κυττάρων. Δεδομένου ότι ο ανωτέρω περιγραφόμενος ρυθμιστικός μηχανισμός δεν περιορίζεται σε καρκινικά κύτταρα, καθώς το PD-L1 σταθεροποιείται επίσης και στα DCs και τα T κύτταρα όπου και εκφράζεται, αυτά τα ευρήματα αποκαλύπτουν έναν υποκείμενο μοριακό μηχανισμό μέσω μετα-μεταφραστικής τροποποίησης.

Στη μελέτη της μεσολαβούμενης από τη φλεγμονή ανοσολογικής ανταπόκρισης στον καρκίνο, ο TNF / p65 / CSN5 / PD-L1 άξονας σηματοδότησης σταθεροποιεί την έκφραση PD-L1 στα καρκινικά κύτταρα και σχετίζεται με την ανοσοκαταστολή. Αυτό το ρυθμιστικό γεγονός είναι κρίσιμο για τα TNBC κύτταρα για να αποφεύγουν την παρακολούθηση του ανοσοποιητικού συστήματος μέσω της αλληλεπίδρασης PD-L1 / PD-1. Είναι σημαντικό ότι η αναστολή της σταθεροποίησης PD-L1 με τη TNF α μεσολάβηση προάγει την ανοσοαπόκριση των κυτταροτοξικών T κυττάρων που

διεισδύουν στον όγκο. Η κουρκουμίνη, η οποία έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει τη συνδεδεμένη με το CSN5 δραστικότητα κινάσης, δεν την αναστέλλει μόνο κατά έναν δοσο-εξαρτώμενο τρόπο in vitro αλλά αναστέλλει επίσης και την επαγόμενη από τον TNFα σταθεροποίηση του PD-L1 σε κύτταρα TNBC. Τα προκλινικά δεδομένα έδειξαν ότι η αναστολή της CSN5 ευαισθητοποιεί τα TNBC κύτταρα στη θεραπεία με αντι-CTLA4. Έτσι, η στόχευση που αφορά τη σταθεροποίηση του PD-L1 σε πληθυσμούς καρκινικών κυττάρων μέσω της αναστολής του NP-κΒ / CSN5 αντιπροσωπεύει μια νέα πιθανή στρατηγική για τη θεραπεία καρκίνων που σχετίζονται με φλεγμονώδεις ασθένειες.

Αρκετοί αναστολείς PD-L1 βρίσκονται σε κλινική ανάπτυξη και περιλαμβάνουν τα atezolizumab, avelumab και durvalumab.

α. Atezolizumab

Το atezolizumab είναι ένα τροποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα του ισότυπου IgG1 που συνδέεται επιλεκτικά με το PD-L1 σε ανοσοκύτταρα ή κύτταρα όγκου για την αποτροπή αλληλεπιδράσεων με τον PD-1 υποδοχέα ή με το B7-1 (CD80). Και οι δύο αλληλεπιδράσεις παρέχουν ανασταλτικά σήματα στα T κύτταρα. Το Atezolizumab έχει εγκριθεί από τον FDA για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα του ουροθηλίου που έχουν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από χημειοθεραπεία με πλατίνα ή έχουν εξέλιξη της νόσου εντός 12 μηνών μετά από νεο-επικουρική ή επικουρική θεραπεία με χημειοθεραπεία που περιέχει πλατίνα ή σε ασθενείς με μεταστατικό NSCLC, που έχουν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από χημειοθεραπεία που περιέχει πλατίνα, ανεξάρτητα από την κατάσταση του PD-L1.

Η ασφάλεια του atezolizumab εκτιμήθηκε σε μια μελέτη φάσης I, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με μεταστατικούς συμπαγείς όγκους (NCT01375842). Πενήντα τέσσερις ασθενείς με μεταστατικό TNBC συμμετείχαν σε αυτή τη δοκιμασία. Η αρχική σειρά περιελάμβανε μόνο PD-L1-θετικούς όγκους και αυτό αργότερα άλλαξε σε όλους τους ασθενείς. Οι ασθενείς έλαβαν ατεζολιζουμάμπη σε δόση 15 mg / kg, 20 mg / kg ή σταθερή δόση 1200 mg κάθε 3 εβδομάδες. Η έκφραση του PD-L1 αξιολογήθηκε σε ανοσοκύτταρα που διεισδύουν στον όγκο (ICs) χρησιμοποιώντας την ανοσοϊστοχημική δοκιμασία αντισώματος SP142 (IHC). Η θετικότητα PD-L1 ορίστηκε ως IHC IC3 ($\geq 10\%$ ICs PD-L1-θετικό) ή IHC IC2 ($\geq 5\%$ και $< 10\%$ των ICs PD-L1 θετικών). Οι περισσότεροι ασθενείς (89%) έλαβαν 4 ή περισσότερα προηγούμενα συστηματικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένων των ανοσοενισχυτικών, των νεοαγγειακών και των μεταστατικών θεραπειών. Παρόμοια με τη μελέτη φάσης I του pembrolizumab, το ORR ήταν 19% (4 από 21 αξιολογήσιμα, 95% CI), συμπεριλαμβανομένων 2 CRs και 2 PRs και όλοι οι όγκοι των ασθενών είχαν θετικό αποτέλεσμα PD-L1 $\geq 5\%$. Αξίζει να σημειωθεί ότι 3 ασθενείς υπέστησαν ψευδοδιασπορά ή εμφάνιση νέων αλλοιώσεων,

που στη συνέχεια επιλύθηκαν στο πλαίσιο μιας συνεχιζόμενης μείωσης του όγκου. Τρεις ασθενείς παρουσίασαν σταθερή ασθένεια. Κατά τη στιγμή της παρουσίας, η μέση διάρκεια της ανταπόκρισης δεν είχε επιτευχθεί (εύρος 18 έως >56 εβδομάδες). Το 6μηνο PFS ήταν 27% (95% CI, 7-47). Τα πιο συνηθισμένα AEs σε ≥ 3 ασθενείς ήταν κόπωση (15%), πυρετός (15%) και ναυτία (15%). Υπήρξε 1 περίπτωση πνευμονίτιδας βαθμού 4.

β. Avelumab

Άλλος αναστολέας PD-L1, που υφίσταται κλινική ανάπτυξη είναι το avelumab, το οποίο είναι ένα πλήρως ανθρώπινο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύεται με το PD-L1. Τον Μάιο του 2017, ο FDA χορήγησε επιταχυνόμενη έγκριση στον παράγοντα σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα του ουροθηλίου. Πριν από αυτό, ο οργανισμός χορήγησε επιταχυνόμενη έγκριση για το avelumab για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών ηλικίας 12 ετών και άνω με μεταστατικό καρκίνωμα από κύτταρα Merkel. Σε κλινική δοκιμή συμπαγών όγκων φάσης Ib (JAVELIN, NCT01772004), υπήρξε μια ομάδα μεταστατικού καρκινώματος του μαστού με πληθυσμό 168 ασθενών, η οποία περιελάμβανε διάφορους υποτύπους καρκινώματος του μαστού και TNBC και η οποία υποβλήθηκε σε αγωγή με avelumab 10 mg / kg IV κάθε 2 εβδομάδες. Ο μέσος αριθμός των προηγούμενων θεραπειών για τη θεραπεία της μεταστατικής νόσου στο συνολικό πληθυσμό ήταν 3 (εύρος, 0-10). Το ORR στο συνολικό πληθυσμό ($n = 168$) ήταν 4,8% (95% CI, 2,1-9,2) με 1 CR και 7 PRs. 39 (23,3%) ασθενείς είχαν σταθερή νόσο. Κατά τη στιγμή της παρουσίας, η μέση διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 28,7 εβδομάδες (95% CI, 6,1 έως μη υπολογιζόμενη). Ο υποτύπος TNBC αντιστοιχούσε περίπου στο 34,5% ($n = 58$) των ατόμων. Περίπου το 50% των ασθενών με TNBC είχαν ≤ 1 προηγούμενο σχήμα για μεταστατική νόσο. Το ORR στην ομάδα TNBC ήταν 8,6% (95% CI, 2,9-19). 5 από τους 58 ασθενείς είχαν PR και 13 είχαν σταθερή νόσο (22,4%). Για τους άλλους υποτύπους, το ORR ήταν 3,8% σε HER2-θετικούς (95% CI, 0,1-19,6). Η έκφραση PD-L1 σε κύτταρα των όγκων αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τα εξής κριτήρια: $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ και $\geq 25\%$. Το ORR σύμφωνα με το επίπεδο έκφρασης PD-L1 σε 48 υπό εκτίμηση TNBC όγκους ήταν 6,1% (2 από 33), 7,7% (1 από 13) και 0% (0 από 2), αντίστοιχα, και αυτό δεν φαίνεται να επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Εντούτοις, μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση ήταν ότι η έκφραση PD-L1 σε $\geq 10\%$ στα ανοσοκύτταρα εντός του όγκου, τα λεγόμενα «hotspots», συσχετίστηκε με την ανταπόκριση στο avelumab (44% έναντι 2,6%). Μεταξύ των 5 TNBC που ανταποκρίθηκαν, 4 (80%) είχαν τα "hotspots" των ανοσοκυττάρων. Επιπρόσθετη ανάλυση της έκφρασης PD-L1 στον όγκο, έναντι των ανοσοκυττάρων εντός του όγκου, καθώς σχετίζεται με την αντικαρκινική δραστηριότητα, δικαιολογείται. Οι αξιοσημείωτες ανοσοανεπάρκειες και οι σχετιζόμενες με τη θεραπεία AE περιλάμβαναν υποθυρεοειδισμό (βαθμός 1-2, 4,8%), ηπατίτιδα (βαθμός 3, 1,8%) και πνευμονίτιδα (βαθμός 1-3, 1,8%). Αυτά τα

αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι σε μη επιλεγμένο μεταστατικό καρκίνωμα του μαστού, η αντικαρκινική δράση ενός αναστολέα PD-L1 είναι χαμηλή, αλλά συγκεκριμένα υποσύνολα, όπως το TNBC με PD-L1 θετικότητα, παρουσίασαν κλινικό όφελος. Η έκφραση PD-L1 στα νεοπλασματικά κύτταρα στο TNBC φαίνεται να σχετίζεται με κλινική ανταπόκριση στο avelumab.

Η δοκιμή A-BRAVE (NCT02926196) είναι μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III για την αξιολόγηση της ανοσοενισχυτικής αγωγής με avelumab σε 335 ασθενείς με TNBC. Οι ασθενείς που ολοκληρώνουν την οριστική θεραπευτική αγωγή, συμπεριλαμβανομένης της χειρουργικής επέμβασης, της ανοσοενισχυτικής χημειοθεραπείας (εάν υπάρχει κλινική ένδειξη) και της ακτινοθεραπείας, είναι επιλέξιμοι εάν έχουν περισσότερους από 4 εμπλεκόμενους μασχαλιαίους λεμφαδένες (> pN2) και αν η επικουρική χημειοθεραπεία τους περιλαμβάνει τουλάχιστον 3 κύκλους ανθρακυκλίνης και 3 ταξάνης. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε νεοεπικουρική χημειοθεραπεία πρέπει να έχουν παθολογικές ενδείξεις υπολειπόμενου διηθητικού καρκινώματος στους μαστούς και / ή στους μασχαλιαίους λεμφαδένες στο οριστικό χειρουργικό δείγμα. Πρόκειται για μια συνεργατική μελέτη μεταξύ του Istituto Oncologico Veneto IRCCS και του Πανεπιστημίου της Padova και διεξάγεται στην Ιταλία. Το κύριο αποτέλεσμα είναι το DFS. Τα αποτελέσματα προς αξιολόγηση αυτής της δοκιμής θα βοηθήσουν στον προσδιορισμό του ρόλου ενός αντισώματος αποκλεισμού του ανοσοποιητικού ελέγχου στην ανοσοενισχυτική θεραπεία του TNBC για την πρόληψη της υποτροπής.

γ. Durvalumab

Το Durvalumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 που δεσμεύεται με το PD-L1, εμποδίζοντας, έτσι, τη δέσμευσή του και την ενεργοποίηση του PD-1, που εκφράζεται σε ενεργοποιημένα T κύτταρα. Ο FDA έχει χορηγήσει επιταχυνόμενη έγκριση στο durvalumab για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα του ουροθηλίου, που έχουν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από χημειοθεραπεία, που περιέχει πλατίνη ή που έχουν εξέλιξη της νόσου εντός 12 μηνών από νεοεπικουρική ή επικουρική θεραπεία με χημειοθεραπεία, που περιέχει πλατίνη. Αρκετές μελέτες εξετάζουν τη χορήγηση του durvalumab σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες για το TNBC πρώιμης φάσης. Αυτές περιλαμβάνουν μια μελέτη φάσης Ib του durvalumab και του εμβολίου PVX-410, ως επικουρική θεραπεία για το στάδιο II / III TNBC (NCT02826434), μια νεο-ανοσοενισχυτική δοκιμή φάσης I / II εβδομαδιαίας χορήγησης nab-πακλιταξέλη ακολουθούμενης από δοσορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη με ταυτόχρονη χορήγηση durvalumab στο στάδιο I-III TNBC (NCT02489448), και μια τυχαιοποιημένη δοκιμή φάσης II του durvalumab / εικονικού φαρμάκου, ακολουθούμενη από nab-πακλιταξέλη συν / πλην durvalumab, που ακολουθείται από επιρουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη συν/ πλην durvalumab (NCT02685059). Για το μεταστατικό TNBC, το durvalumab αξιολογείται σε συνδυασμό με την Vigil (ανοσοθεραπεία κυττάρων αυτόλογου όγκου, NCT02725489)

και σε συνδυασμό με πακλιταξέλη (NCT02628132), olaparib (NCT02484404), tremelimumab (NCT02527434) και epacadostat, έναν αναστολέα της 2,3 - διοξυγενάσης ινδολαμίνης (NCT02318277). Τα δεδομένα δεν είναι ακόμη διαθέσιμα, αλλά είναι πολλά υποσχόμενα.

2.4 Συνδυαστικές Θεραπείες

Αν και τα μεγέθη του δείγματος ήταν μικρά και οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία είχαν κυρίως PD-L1-θετικούς όγκους, τα αποτελέσματα από τις προαναφερθείσες μελέτες φάσης I είναι συναρπαστικά. Καθώς υπήρξαν μακροχρόνιες κλινικές ανταποκρίσεις και ένα ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας σε μια ομάδα με μεταστατικούς ασθενείς με TNBC, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε διάφορες θεραπείες. Σε υπότυπο καρκινώματος του μαστού στο οποίο η ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία είναι τυπικά 4 έως 12 εβδομάδες, η ανοσοδιαμορφωτική θεραπεία δικαιολογεί περαιτέρω αξιολόγηση, λαμβάνοντας υπόψη την διαρκή ανταπόκριση. Έχουν ξεκινήσει αρκετές δοκιμές μεγαλύτερου μεγέθους με αναστολείς PD-1 και PD-L1 βάσει παρόμοιων ενθαρρυντικών αποτελεσμάτων. Ωστόσο, φαίνεται ότι η αποτελεσματικότητα των παραγόντων ανοσολογικού ελέγχου μονού παράγοντα μέχρι τώρα έχει περιοριστεί σε ένα υποσύνολο ασθενών, που εξέφραζαν το PD-L1. Και η μονοθεραπεία με pembrolizumab και atezolizumab απέδωσαν ποσοστά ανταπόκρισης σε έναν προ θεραπευμένο μεταστατικό TNBC πληθυσμό, περίπου σε ποσοστό 19%. Έτσι, οι συνδυαστικές προσεγγίσεις της ανοσοθεραπείας αξιολογούνται και βελτιώνονται συνεχώς, με την ελπίδα να επιτευχθεί περαιτέρω βελτίωση στην αντικαρκινική δραστηριότητα.

2.5 Μεταστατικοί όγκοι

Πολλές μελέτες συνδυαστικής ανοσοθεραπείας βρίσκονται σε εξέλιξη. Διεξήχθη μια μελέτη φάσης Ib (NCT01633970) του atezolizumab σε συνδυασμό με nab-πακλιταξέλη σε μεταστατικό TNBC. Ο συνδυασμός της nab-πακλιταξέλης με την ανοσοθεραπεία είναι ελκυστικός, επειδή η πρώτη δεν απαιτεί προ-θεραπεία με στεροειδή, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν ανοσοκαταστολή. Η έκφραση PD-L1 αξιολογήθηκε σε ανοσοκύτταρα που διεισδύουν στον όγκο με το αντίσωμα Ventana SP142 και η έκφραση βαθμολογήθηκε ως IC0, IC1, IC2 ή IC3 (με ποσοστά <1%, μεταξύ ≥1% και <5%, μεταξύ ≥5 % και <10% ή ≥10% αντίστοιχα). Σε αυτή την κλινική δοκιμή, 32 γυναίκες με TNBC έλαβαν atezolizumab 800 mg IV τις ημέρες 1 και 15 με nab-πακλιταξέλη 125 mg / m² IV τις ημέρες 1, 8 και 15 σε κύκλο θεραπείας 28 ημερών. Ο μέσος αριθμός των προηγούμενων συστηματικών θεραπειών, συμπεριλαμβανομένης της ανοσοενισχυτικής, ήταν 5 (εύρος 1-10). Οι περισσότερες είχαν λάβει προηγουμένως ταξάνες (88%). Η επιβεβαιωμένη ORR σε 32 άτομα που αξιολογήθηκαν ήταν 38% (95% CI, 21-56), συμπεριλαμβανομένων 3% CRs και 34%

PRs. Σταθερή ασθένεια παρατηρήθηκε στο 44% των ασθενών. Στο πλαίσιο της θεραπείας πρώτης γραμμής, το επιβεβαιωμένο ORR σε 13 ασθενείς ήταν 46% (95% CI, 19-75). Ως δεύτερης γραμμής, το επιβεβαιωμένο ORR σε 9 ασθενείς ήταν 22% (95% CI, 3-60). Ως τρίτης γραμμής και πέρα από αυτήν, το ORR σε 10 ασθενείς ήταν 40% (95% CI, 12-74). Κατά τη στιγμή της επικαιροποιημένης παρουσίασης του ASCO 2016, 6 από τους 12 ανταποκρινόμενους παρέμειναν στην ατεζολιζουμάμπη. Τα ORRs με το επίπεδο έκφρασης του PD-L1 ήταν 30% και 36% αντιστοίχως σε όγκους που ήταν IC0 και IC1, 2 ή 3. Μία ενδιαφέρουσα παρατήρηση είναι ότι οι ανταποκρίσεις εξακολουθούν να παρατηρούνται σε όγκους που δεν έχουν έκφραση του PD-L1, ενώ ήταν ελαφρώς υψηλότερες σε όγκους, που ορίστηκαν ως PD-L1-θετικοί.

Ένα άλλο αξιοσημείωτο εύρημα ήταν ότι οι ανταποκρινόμενοι όγκοι έτειναν να έχουν υψηλότερο βασικό επίπεδο TILs. Σε γενικές γραμμές, το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν υψηλότερο σε ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε σύγκριση με την ομάδα, που είχε ήδη λάβει προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 έως 4 σχετιζόμενες με τη θεραπεία ήταν ουδετεροπενία (47%), θρομβοπενία (9%), αναιμία (6%) και διάρροια (6%). Σε αυτήν την περίοδο βρίσκεται σε εξέλιξη μία τυχαιοποιημένη (1: 1) δοκιμή (IM passion 130, NCT02425891) του atezolizumab σε συνδυασμό με nab-πακλιταξέλη σε σύγκριση με τη χορήγηση placebo (εικονικό φάρμακο) με nab-πακλιταξέλη για ασθενείς με μη θεραπευμένο μεταστατικό TNBC. Το Atezolizumab 840 mg χορηγείται IV τις ημέρες 1 και 15 και η nab-πακλιταξέλη 100 mg / m² δίδεται στην IV στις ημέρες 1, 8 και 15 ενός κύκλου 28 ημερών. Τα προς σύγκριση τελικά σημεία είναι το PFS και το OS. Ο στόχος αυτοτέλειας είναι 900 ασθενείς. Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, δοκιμή φάσης III (KEYNOTE-355, NCT02819518) αξιολογεί το pembrolizumab και τη χημειοθεραπεία έναντι του εικονικού φαρμάκου και της χημειοθεραπείας ως θεραπεία πρώτης γραμμής για το μεταστατικό TNBC. Οι επιλέξιμες ασθενείς πρέπει να έχουν μετρήσιμη ασθένεια και αυτές που έχουν υποτροπιάσει πρέπει να έχουν υποβληθεί ήδη σε θεραπεία με ανθρακυκλίνη, εκτός αν αυτή αντενδείκνυται. Η μελέτη αποτελείται από 2 μέρη. Στο Μέρος 1, η ασφάλεια του pembrolizumab σε συνδυασμό με 1 από 3 διαφορετικά κυτταροτοξικά σχήματα θα αξιολογηθεί σε ασθενείς με μεταστατικό TNBC που δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία. Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες περιλαμβάνουν τους nab-πακλιταξέλη, πακλιταξέλη ή γεμισιταβίνη / καρβοπλατίνη. Στο Μέρος 2, οι ασθενείς με μεταστατικό TNBC, οι οποίες δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία, θα τυχαιοποιηθούν στη θεραπεία με pembrolizumab 200 mg IV την ημέρα 1 κάθε κύκλου 21 ημερών και χημειοθεραπεία ή με εικονικό φάρμακο IV (φυσιολογικό ορό) και χημειοθεραπεία. Η χημειοθεραπεία μπορεί να είναι 1 από τις ακόλουθες 3 θεραπευτικές αγωγές: 1) nab-πακλιταξέλη 100 mg / m² IV τις ημέρες 1, 8 και 15 από κάθε κύκλο 28 ημερών, 2) πακλιταξέλη 90 mg / m² IV τις ημέρες 1, 8, και 15 κάθε κύκλου 28 ημερών. ή 3) γεμισιταβίνη / καρβοπλατίνη 1000 mg / m² (γεμισιταβίνη) και μια περιογή κάτω από την καμπύλη 2 (καρβοπλατίνη) στις ημέρες 1 και 8 κάθε κύκλου 21 ημερών. Τα βασικά τελικά σημεία είναι OS και PFS σε όλα τα υποκείμενα και σε εκείνα με θετικούς όγκους PD-L1.

Στον πίνακα 7 παρουσιάζονται κάποιες από τις διεξαγόμενες κλινικές μελέτες και τα

χαρακτηριστικά τους για τους αναστολείς ανοσολογικών σημείων ελέγχου στο μεταστατικό τριπλά αρνητικό καρκίνωμα μαστού. (Τροποποίηση από Dua I. και Tan A., 2017)

2.6 Νεοεπικουρική θεραπεία

Με βάση την εμπειρία ασφάλειας και το πιθανό κλινικό όφελος που εμφανίζεται στις μεταστατικές μελέτες, αυτοί οι παράγοντες μεταφέρθηκαν γρήγορα για αξιολόγηση στο νεοεπικουρικό πλαίσιο για το στάδιο II και III TNBC. Μια άλλη κλινική δοκιμή φάσης III (KEYNOTE-522, NCT03036488) θα αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα του pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για νεοεπικουρική θεραπεία του TNBC. Πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, που περιλαμβάνει γυναίκες και άνδρες, οι οποίοι παρουσιάζουν κλινική φάση IIa (T1cN1) στο IIIB TNBC, οι οποίοι είναι υποψήφιοι για ενδεχομένως θεραπευτική χειρουργική επέμβαση. Σε αυτή τη δοκιμή, πρώτα θα τυχαιοποιηθούν σε pembrolizumab ή σε εικονικό φάρμακο με εβδομαδιαία χορήγηση πακλιταξέλης και καρβοπλατίνης (εβδομαδιαία ή κάθε 3 εβδομάδες) για 4 κύκλους. Αυτό θα ακολουθηθεί από θεραπεία με 4 κύκλους με pembrolizumab ή εικονικό φάρμακο, σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη (η επιρουβικίνη μπορεί να υποκατασταθεί) και κυκλοφωσφαμίδη, ως νεοεπικουρική θεραπεία πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Στη συνέχεια, θα ακολουθήσουν 9 κύκλοι pembrolizumab ή εικονικού φαρμάκου κάθε 3 εβδομάδες ως βοηθητική θεραπεία. Το κύριο τελικό σημείο είναι το pCR, που ορίζεται ως μη επεμβατική υπολειμματική ασθένεια στο μαστό και στους λεμφαδένες (ypT0 / Tis ypN0). Η μελέτη επιδιώκει να συγκεντρώσει 855 άτομα. Μια άλλη δοκιμή φάσης III (NeoTRIPaPDL1, FM-14-B02 · NCT02620280) αξιολογεί την αποτελεσματικότητα του atezolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για τον TNBC. Πρόκειται για μια δοκιμασία τυχαιοποιημένων γυναικών με τοπικά προχωρημένους τριπλά αρνητικούς όγκους κατάλληλους για νεοεπικουρική θεραπεία με το συνδυασμό της nab-πακλιταξέλης και της καρβοπλατίνης με ή χωρίς atezolizumab. Το κύριο τελικό σημείο είναι η επιβίωση χωρίς συμβάντα. Ο στόχος αυτοτέλειας είναι 272 άτομα στην Ευρώπη. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών θα βοηθήσουν στον προσδιορισμό του ρόλου ενός ανοσοποιητικού αντισώματος, που αποκλείει το σημείο ελέγχου στα νεοεπικουρικά περιβάλλοντα για τον TNBC.

Trial	Phase	Agents	Evaluable Subjects for Response	PD-L1 Status	Endpoints
KEYNOTE-012, NCT01848834	1b	Pembrolizumab	27 TNBC	PD-L1 expression in stroma or in $\geq 1\%$ of tumor cells	ORR: 18.5% 1 CR, 4 PRs, and 7 SD 6-month PFS: 24.4%
GO27831, NCT01375842	I	Atezolizumab	21 TNBC	PD-L1 $\geq 5\%$ on tumor-infiltrating immune cells	ORR: 19% 2 CRs, 2 PRs 6-month PFS: 27%
JAVELIN, NCT01772004	1b	Avelumab	168 58 TNBC	Unselected	In the overall group: ORR: 4.8% 1 CR, 7 PRs, and 39 SD In TNBC: ORR: 8.6% 5 PR and 13 SD
GP28328, NCT01633970	1b	Atezolizumab and nab-paclitaxel	32 TNBC	Unselected	ORR: 38% 3% CR, 34% PR, 44% SD

CR indicates complete response; ORR, overall response rate; PD-L1, programmed cell death ligand; PFS, progression-free survival; PR, partial response; SD, stable disease; TNBC, triple-negative breast cancer.

Πίνακας 7. Κάποιες από τις διεξαγόμενες κλινικές μελέτες και τα χαρακτηριστικά τους για τους αναστολείς ανοσολογικών σημείων ελέγχου στο μεταστατικό τριπλά αρνητικό καρκίνωμα μαστού. (Τροποποίηση από Dua I. & Tan A., 2017)

2.7 Cancer/ Testis Αντιγόνα (CTAs)

Ο στόχος της θεραπευτικής προσέγγισης στη νεοπλασματική νόσο παραμένει η βελτίωση των χορηγούμενων φαρμάκων μέσω μεγαλύτερης δραστηριότητας και αποτελεσματικότητας και με τη μικρότερη δυνατή τοξικότητα. Για τέτοιες πολύ ισχυρές προσεγγίσεις, απαιτούνται αντιγόνα όγκου με εξαιρετική ειδικότητα για τον καρκίνο. Από την άποψη αυτή, μια ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα κατηγορία πρωτεϊνών πιθανής θεραπευτικής χρησιμότητας είναι τα αποκαλούμενα αντιγόνα καρκίνου / όρχεως (CTAs).

Τα CTAs είναι μια οικογένεια αντιγόνων όγκου που περιορίζονται σε ανοσολογικά προνομιούχα σημεία, όπως ο όρχης και ο πλακούντας, αλλά δεν εκφράζονται σε κανένα άλλο όργανο. Έχει αναφερθεί η έκφραση των CTA σε TNBC, με την οικογένεια MAGE-A και τα NY-ESO-1 να είναι τα πλέον διαδεδομένα αντιγόνα (Grigoriadis A, 2009). Ποσοστό 53% των ασθενών με TNBC εκφράζουν αυτά τα αντιγόνα σε τουλάχιστον 30% των καρκινικών τους κυττάρων. Με βάση αυτά τα πρόσφατα δεδομένα, το CTA CXorf61 (συνώνυμο KK-LC-1, CT83) θεωρήθηκε ως πιθανός στόχος στο TNBC και διερευνάται περαιτέρω. (Paret C. et al, 2015)

Η αλληλουχία CXorf61 έχει αναγνωρισθεί αρχικά με διαλογή μίας βιβλιοθήκης cDNA προερχόμενης από μια αλλογενή κυτταρική σειρά καρκίνου του πνεύμονα με έναν κλώνο κυτταροτοξικού T λεμφοκυττάρου (CTL) περιορισμένο από HLA-B*1507 που δημιουργήθηκε από έναν ασθενή με καρκίνο του πνεύμονα. Σε μια πιλοτική μελέτη 20 φυσιολογικών ιστών με RT-PCR, ο ιστός των όρχεων ήταν ο μόνος που εξέφραζε το CXorf6. Αργότερα, δύο ανεξάρτητες προσεγγίσεις, μία με τη χρήση MPSS (Massively Parallel Signature Sequencing), και η άλλη με την επισκόπηση των CTAs στα σύνολα δεδομένων RNA-atq του γονιδιώματος στον Άτλαντα του Καρκίνου (TCGA) αποκάλυψαν την έκφραση των μεταγραφών CXorf61 στον βασικό υπότυπο του καρκινώματος του μαστού. Το γονίδιο κωδικοποίησης CXorf61 βρίσκεται στο χρωμόσωμα Xq22 και αποτελείται από 113 αμινοξέα. Η λειτουργία και η δομή του είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστες. Ωστόσο, φαίνεται να είναι συχνή έκφραση του CXorf61 mRNA σε δείγματα TNBC, ενώ απουσιάζουν από την πλειοψηφία των φυσιολογικών κυττάρων των ανθρώπινων ιστών.

Μέχρι τώρα, η αντίληψη ότι η έκφραση σε φυσιολογικούς ιστούς περιορίζεται στους όρχεις βασίζεται σε ένα στενό σύνολο ιστών, οι οποίοι ερευνήθηκαν με RT-PCR όπως περιγράφεται ανωτέρω. Επιπλέον, η έκφραση σε καρκινώματα του μαστού έχει δειχθεί μόνο στο επίπεδο μεταγραφής και σε silico.

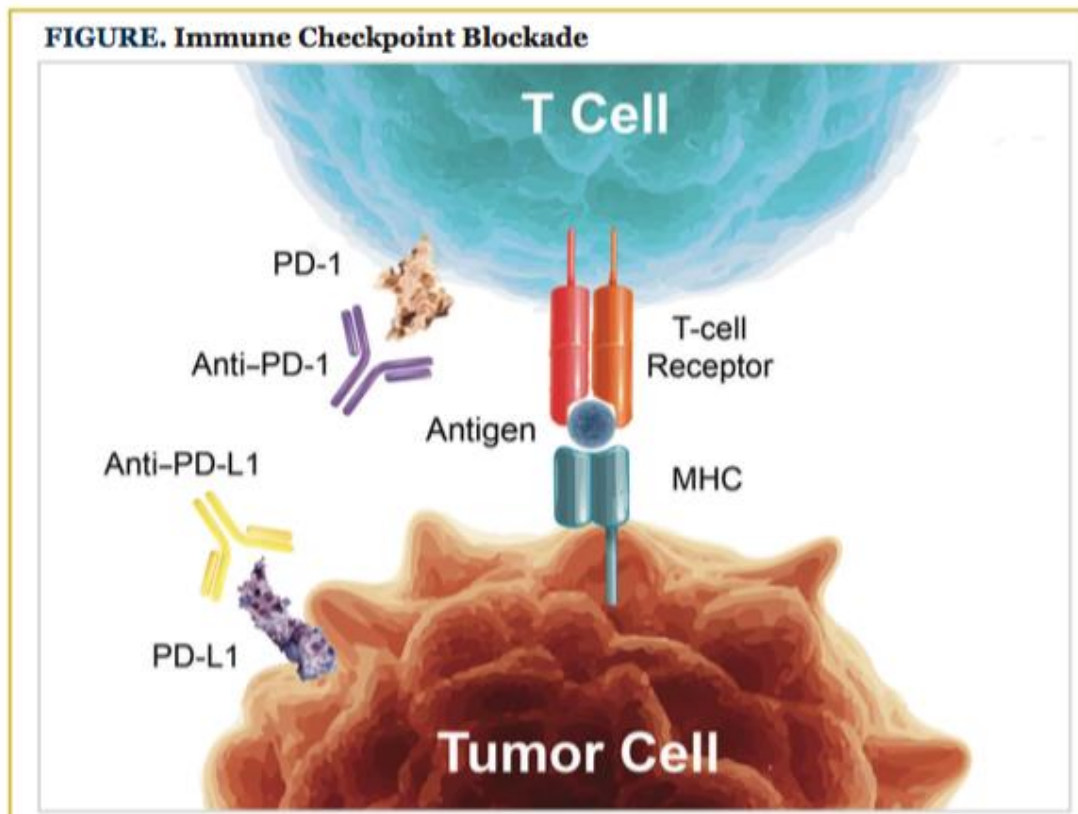
Τα μέχρι τώρα ευρήματα υποστηρίζουν έντονα τη χρησιμότητα του CXorf61 για προσεγγίσεις βασισμένες σε αντιγόνο που βασίζονται σε T κύτταρα και δικαιολογούν περαιτέρω διερεύνηση. Το CXorf61 πληροί τις απαιτήσεις ενός ιδανικού στόχου για την ανοσοθεραπεία του καρκίνου καθώς είναι επιλεκτικό για τα καρκινικά κύτταρα, ανοσογόνο και εκφρασμένο σε υψηλό επίπεδο και συχνότητα σε όγκους TNBC. Ως εκ τούτου, περαιτέρω διερεύνηση του CXorf61 είναι επιβεβλημένη. (Paret C. et al, 2015)

2.8 Πλεονεκτήματα της ανοσοθεραπείας στο TNBC

Η χρήση της ανοσοθεραπείας έχει ορισμένα βασικά πλεονεκτήματα στη θεραπεία του καρκινώματος του μαστού έναντι των παραδοσιακών χημειοθεραπειών και των μοριακών στοχευμένων παραγόντων. Οι στοχευμένες θεραπείες εξαρτώνται από την ογκογόνο εξάρτηση του κυττάρου από συγκεκριμένες οδούς. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι πολλά κύτταρα μπορούν να ενεργοποιήσουν την αντισταθμιστική σηματοδότηση για να τα καταστήσουν ανθεκτικά σε αυτές τις θεραπείες. Έχουν ξεκινήσει προσπάθειες για να συνδυαστούν πολλαπλοί αναστολείς του υποδοχέα τυροσινικής κινάσης για να αποφευχθεί αυτή η εμφάνιση αντοχής, αλλά με αυτούς τους συνδυασμούς υπάρχουν μεγαλύτερες τοξικότητες. Αντίθετα, η ικανότητα της ανοσοθεραπείας να στοχεύσει και να εξαλείψει την μικρομεταστατική νόσο εξαρτάται από την έκφραση πρωτεϊνών των κυττάρων των όγκων. Αυτό καθιστά δύσκολο για τα μεμονωμένα κύτταρα να ξεπεράσουν μια ισχυρή ανοσοαπόκριση. Η αποφυγή του

ανοσοποιητικού μπορεί να συμβεί σε πληθυσμιακό επίπεδο, με ορισμένα κύτταρα που καθορίζουν προς τα κάτω την έκφραση των στόχων ή των MHC, που διαφεύγουν της εξάλειψης. (εικόνα 14) Σε αντίθεση με την πρόσθετη τοξικότητα που παρατηρείται όταν συνδυάζονται πολλαπλοί αναστολείς κινάσης της τυροσίνης, επιπρόσθετοι επίτοποι μπορούν εύκολα να συμπεριληφθούν σε εμβόλια κατά του καρκίνου για να μειωθεί η πιθανότητα της αποφυγής του ανοσοποιητικού.

Ένα άλλο πλεονέκτημα με μερικές ανοσοθεραπείες, όπως τα εμβόλια είναι ότι μπορούν να χορηγηθούν σε πολύ μεγαλύτερες περιόδους ως ανοσοενισχυτικά. Η καθυστερημένη υποτροπή της νόσου μετά από τυποποιημένη θεραπεία με επικουρική φαρμακευτική θεραπεία είναι ένα σημαντικό πρόβλημα. Μια ενεργοποιημένη ανοσοαπόκριση που διατηρείται μέσω ενισχυτικών εμβολίων μπορεί να περιπολεί το σώμα για υπολειμματική ασθένεια σε μια παρατεταμένη περίοδο, χωρίς σημαντική τοξικότητα στον ασθενή ή μακροχρόνια δέσμευση χρόνου. Τα αρχικά αποτελέσματα των μελετών εμβολίου HER2 E75 πεπτιδίου έδειξαν αρχική προστασία κατά τη διάρκεια των πρώτων ετών, αλλά αυτή η προστασία μειώθηκε καθώς η ανοσοαπόκριση μειώθηκε. Αυτό το εύρημα οδήγησε τους ερευνητές να ενσωματώσουν ένα αναμνηστικό πρόγραμμα στην τρέχουσα δοκιμή επικουρικού φάσματος III E75. (Soliman H. 2013).



Εικόνα 14. Το MHC είναι το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας. Ένα σημαντικό σημείο ανοσολογικού ελέγχου, το οποίο διαμεσολαβείται από την αλληλεπίδραση μεταξύ PD-1 στα T- κύτταρα και το συνδέτη του PD-L1 στα καρκινικά κύτταρα έχει γίνει το σημείο ενδιαφέροντος σε πολλές κλινικές μελέτες. Η αναστολή των ανοσολογικών σημείων ελέγχου φαίνεται να μεταβάλλει το τοπίο στη θεραπεία πολλών συμπαγών όγκων, συμπεριλαμβανομένου και του TNBC. (Εικόνα από Drake CG et al, 2014).

ΚΑΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το τριπλά αρνητικό καρκίνωμα μαστού (triple negative breast cancer, TNBC), όπως περιγράφηκε παραπάνω, χαρακτηρίζεται από την απουσία οιστρογονικών υποδοχέων (estrogen receptors, ER), υποδοχέων προγεστερόνης (progesterone receptors, PR) και έκφρασης του HER2/neu. Αν και το TNBC δεν είναι η πλέον συχνή μορφή καρκινώματος του μαστού στις γυναίκες (υπολογίζεται στο 15-20% του συνόλου), χαρακτηρίζεται συνήθως από μεγάλο μέγεθος, υψηλό βαθμό κακοήθειας, μεγάλο ποσοστό υποτροπών και απομακρυσμένες μεταστάσεις. Εμφανίζει μοριακή ετερογένεια και γενικά πτωχή πρόγνωση, γεγονός που αποτελεί πρόκληση για τη σύγχρονη θεραπευτική.

Η κυριότερη μορφή θεραπείας για το TNBC παραμένει ακόμα και σήμερα η χημειοθεραπεία. Ωστόσο, νέες και περισσότερο αποτελεσματικές προσεγγίσεις στη θεραπεία του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου αποτελούν το αντικείμενο έρευνας εδώ και κάποια χρόνια.

Η παράκαμψη της ανοσολογικής παρακολούθησης είναι ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά της κακοήθειας του TNBC. Παρά την υψηλή πυκνότητα TILs στο μικροπεριβάλλον του όγκου, το TNBC παραμένει μία από τις λίγες ασθένειες με ανεπαρκή απάντηση στην ανοσοθεραπεία.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι το ανοσοποιητικό σύστημα αποτελείται από συγκεκριμένα σημεία ελέγχου ζωτικής σημασίας για τη λειτουργία του, η χειραγώγηση των επιδράσεων αυτών των φυσικών σημείων ελέγχου, χρησιμοποιώντας θεραπευτικά αντισώματα θα υποσχόταν είτε να ελέγξει είτε να εξαλείψει τους όγκους. Επομένως, μια υπό μελέτη θεραπευτική προσέγγιση θα μπορούσαν να αποτελούν τα αντισώματα που στοχεύουν και αποκλείουν αυτά τα ανοσοποιητικά σημεία ελέγχου (Salimi M., 2018).

Επί του παρόντος, επιτυγχάνεται συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης της τάξης του 18% στην κλινική δοκιμή φάσης Ib με το αντίσωμα έναντι του PD-1, το pembrolizumab, για το TNBC. Σε αυτή τη δοκιμή, η θετικότητα για τον PD-L1 αποδόθηκε στα καρκινικά κύτταρα που εξέφραζαν το PD-L1 κατά περισσότερο από 1% και η αντίδραση του αντι-PD-1 αντισώματος συσχετίστηκε με την αυξανόμενη έκφραση του PD-L1. Επιπλέον, ελήφθη μια γενική ανταπόκριση 33% για το αντίσωμα αντι-PD-L1, atezolizumab σε μία δοκιμή φάσης I για μεταστατικό TNBC. Μια πρόσθετη μελέτη, που διεξήχθη για το atezolizumab πρότεινε ότι η ανταπόκριση του όγκου στον φαρμακευτικό παράγοντα σχετίζεται με υψηλά επίπεδα έκφρασης του PD-L1, όχι σε καρκινικά κύτταρα, αλλά σε ανοσοκύτταρα, τα οποία διεισδύουν στον όγκο.

Άλλη θεραπευτική στρατηγική, που έχει μελετηθεί σε μικρή όμως κλίμακα είναι η λεγόμενη επαγωγική ανοσοθεραπεία. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της ανοσοθεραπείας που περιλαμβάνουν την ενδοφλέβια

χορήγηση καρκινικών T-λεμφοκυττάρων ειδικών για τον όγκο είναι μάλλον μη ικανοποιητικά, ενώ αντίθετα τα αποτελέσματα των δοκιμών των εμβολίων κατά του καρκίνου είναι «ενθαρρυντικά». (Finn OJ, 2008). Παρόλα αυτά, η μονοθεραπεία με ένα εμβόλιο σε ασθενείς με βαριά συννοσηρότητα ή που έχουν υποβληθεί σε πολλές προηγούμενες χημειοθεραπείες δεν είναι πιθανό να παράγει σημαντικό κλινικό όφελος. Ωστόσο, το πιο αισιόδοξο σενάριο περιλαμβάνει το ότι τα εμβόλια ενδέχεται να οδηγήσουν σε βραδύτερη εξέλιξη της νόσου ή και αυξημένη ευαισθησία σε επακόλουθες γραμμές χημειοθεραπείας διάσωσης. Οι γενικότεροι περιορισμοί που παρατηρούνται με αυτό τον τύπο θεραπείας σε όλες τις μορφές καρκίνου, φαίνεται να εμφανίζονται και στη μορφή του TNBC.

Παρότι ο συνδυασμός της ανοσοθεραπείας με άλλες μορφές συμβατικών θεραπειών όπως η χημειοθεραπεία, η στοχευμένη θεραπεία ή ακτινοβολία αξιολογούνται σε κλινικές δοκιμές, η λογική του συνδυασμού παραμένει σε προκαταρκτικό στάδιο. Με δεδομένο τους μηχανισμούς που αποτελούν τη βάση της μετα-μεταφραστικής ρύθμισης του PD-L1, πολλές συνδυαστικές στρατηγικές μπορούν να σχεδιαστούν ορθολογικά και να μελετηθούν στο κλινικό επίπεδο. Επιπλέον, επειδή περίπου το ήμισυ των ασθενών με TNBC τελικά εμφανίζουν υποτροπή της νόσου, η ενίσχυση της αντικαρκινικής ανοσίας των ασθενών μειώνοντας την έκφραση του PD-L1 μπορεί να φέρει επίσης πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα στη θεραπεία του TNBC. (Li CW et al. 2017)

Μια πιο λεπτομερής κατανόηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των διαφόρων συστατικών του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως για παράδειγμα της αλληλεπίδρασης κυτοκινών-όγκου-ανοσοκυττάρων παρέχει νέες ευκαιρίες για τη βελτίωση της ανοσοθεραπείας του καρκίνου. (Dranoff G., 2004)

Η τρέχουσα κατανόηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ κυττάρων όγκου, ανοσολογικών κυττάρων και μικροανεπάρκειας του όγκου έχει επεκταθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Ένας σημαντικός περιοριστικός παράγοντας στην αποτελεσματικότητα των προηγούμενων προσπαθειών στην ανοσοθεραπεία είναι το ανοσοκατασταλτικό περιβάλλον, που δημιουργείται από τα καρκινικά κύτταρα και τα περιβάλλοντα στρωματικά στοιχεία. Πολλαπλοί μηχανισμοί χρησιμοποιούνται από τα καρκινικά κύτταρα για την πρόληψη της κυτταροτοξικής δραστηριότητας των T-κυττάρων και τη διευκόλυνση της μεταστατικής εξάπλωσης του όγκου. Για παράδειγμα, ο μη φυσιολογικός καταβολισμός των αμινοξέων όπως η τρυπτοφάνη από την 2,3-διοξυγενάση της ινδολαμίνης (IDO) είναι μια βασική οδός στην πρόκληση δυσλειτουργίας στα T-κύτταρα στον καρκίνο. Τα προκλινικά δεδομένα έδειξαν ότι η χρήση αναστολέων της IDO μπορεί να συνεργάζεται με τη χημειοθεραπεία για τη θανάτωση των όγκων. Οι δοκιμές που χρησιμοποιούν αυτόν τον παράγοντα σε συνδυασμό με εμβόλια και δοσεταξέλη είναι σε εξέλιξη, ενώ γίνεται προσπάθεια και άλλοι αναστολείς της IDO να προχωρήσουν στην κλινική ανάπτυξη.

Μια άλλη οδός που κερδίζει ενδιαφέρον είναι το CSF-1 και ο ρόλος του στην προσέλκυση μακροφάγων που σχετίζονται με όγκους (TAMs). Τα δεδομένα που δημοσιεύτηκαν από τους DeNardo και συν. (2011) κατέδειξαν ότι τα TAM ήταν αναπόσπαστα στην μεταστατική εξέλιξη των όγκων σε μοντέλα ποντικού MMTV-PyMT. Επιπλέον, ο αποκλεισμός του CSF-1 ανέστειλε όχι μόνο τον σχηματισμό μεταστάσεων σε αυτά τα ποντίκια αλλά συγχρόνως συνέργησε με χημειοθεραπεία, που βασίζεται σε πακλιταξέλη ως προς τη θανάτωση αναπτυγμένων όγκων. Αυτά τα δεδομένα οδήγησαν στην έναρξη κλινικών δοκιμών φάσης I / II με αναστολέα μικρού μορίου έναντι του CSF-1 (PLX3397) σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Η πρόκληση θα είναι να βρεθούν οι κατάλληλες ρυθμίσεις και τα χρονοδιαγράμματα δόσεων για αυτούς τους παράγοντες, ώστε να μεγιστοποιήσουν τα οφέλη τους και να ελαχιστοποιήσουν τους κινδύνους μακροχρόνιας τοξικότητας. (Soliman H., 2013)

Κινητοποιώντας κάθε δυνατό μηχανισμό του ανοσιακού συστήματος εναντίον των όγκων παρέχεται η ευκαιρία ανάπτυξης νέων και βελτιωμένων πρακτικών, που δίνουν στην άμυνα του οργανισμού ένα πλεονέκτημα έναντι της νεοπλασματικής νόσου. Νέες έρευνες και κλινικές δοκιμές διεξάγονται καθημερινά ώστε να ανακαλυφθούν και να δοκιμαστούν πρωτότυπα ανοσοθεραπευτικά σχήματα, που θα δώσουν ελπιδοφόρες προοπτικές στην αντιμετώπιση και ενδεχομένως στη θεραπεία του τριπλά αρνητικού καρκινώματος του μαστού. Καθώς αναπτύσσεται περαιτέρω ο τομέας της ανοσοθεραπείας του καρκίνου, θα προκύψουν νέες δυνατότητες για τη δημιουργία θεραπευτικών παραγόντων χωρίς να προστεθούν οι ήδη σημαντικές τοξικότητες που παρατηρούνται με τις τρέχουσες θεραπείες στους ασθενείς υψηλού κινδύνου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το τριπλά αρνητικό καρκίνωμα του μαστού αποτελεί κακοήθεια με επιθετικό κλινικό φαινότυπο που χαρακτηρίζεται από απουσία έκφρασης (ή ελάχιστη έκφραση) των οιστρογονικών και προγεστερονικών υποδοχέων, καθώς και απουσία υπερέκφρασης του υποδοχέα του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2). Εμφανίζει σημαντική αλληλοεπικάλυψη με το καρκίνωμα βασικού τύπου και χαρακτηρίζεται συνήθως από υψηλό βαθμό κακοήθειας, μεγάλο ποσοστό υποτροπών, απομακρυσμένες μεταστάσεις και γενικά πτωχή πρόγνωση. Τα τελευταία χρόνια γίνονται προσπάθειες να εφαρμοστεί η ανοσοθεραπεία και σε αυτόν τον τύπο καρκινώματος μαστού. Στην παρούσα ανασκόπηση περιγράφονται κάποιοι από τους παράγοντες που μελετώνται σε προκλινικό και κλινικό επίπεδο και υπάγονται στις μορφές της ενεργητικής, παθητικής και επαγωγικής ανοσοθεραπείας. Από τους πλέον μελετημένους είναι οι αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου, όπως για παράδειγμα τα αντισώματα έναντι του PD-1 (nivolumab και pembrolizumab), και έναντι του συνδέτη του PD-L1 (atezolizumab, avelumab και durvalumab), που χορηγούνται είτε ως μονοθεραπεία είτε σε διάφορους συνδυασμούς. Ωστόσο, το TNBC παραμένει μία από τις λίγες νεοπλασματικές μορφές με ανεπαρκή απάντηση στην ανοσοθεραπεία., κάτι που μπορεί να οφείλεται μεταξύ άλλων και στην παράκαμψη της ανοσολογικής παρακολούθησης, που αυτός εμφανίζει. Μέχρι σήμερα, η συστηματική του θεραπεία βασίζεται στην κυτταροτοξική χημειοθεραπεία αλλά συνεχίζεται η έντονη προσπάθεια για πληρέστερη κατανόηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ του TNBC και του ανοσοποιητικού συστήματος με απώτερο στόχο την ανάπτυξη ανοσολογικών παραγόντων, που θα δώσουν νέες και πολλά υποσχόμενες θεραπευτικές επιλογές για το συγκεκριμένο τύπο καρκινώματος του μαστού.

SUMMARY

Triple negative breast cancer (TNBC) is an aggressive clinical phenotype characterized by lack of expression (or minimal expression) of estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) as well as the absence of human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) overexpression. It shows substantial overlap with basal-type and it is usually characterized by a high degree of malignancy, a high rate of relapses, distant metastases, and generally poor prognosis. In recent years, efforts have been made to apply immunotherapy to this type of breast cancer. The present study describes some of the factors studied at preclinical and clinical level and belong to the types of active, passive and inductive immunotherapy. The blockade of immune checkpoints is considered as a critical part of cancer immunotherapy and there are many molecules such as anti-PD-1 antibodies (nivolumab and pembrolizumab), and anti- PD-L1 antibodies (atezolizumab, avelumab and durvalumab) given as either monotherapy or in various combinations that seem promising. However, TNBC remains one of the few neoplastic forms with an inadequate response to immunotherapy, which may be due, among other things, to the circumvention of the immunological monitoring that it displays. Its systemic treatment options are currently limited to cytotoxic chemotherapy, but there is an ongoing attempt to better understand the interactions between TNBC and the immune system with the ultimate goal of developing immunological agents that will provide new and promising therapeutic options for this type of breast cancer.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Abdulkareem IH. (2013) 'Aetio-pathogenesis of breast cancer'. *Niger Med J*,54(6), pp. 371–375.

Aboud-Pirak E., Hurwitz E., Pirak M.E., Bellot F., Schlessinger J. and Sela M. (1988) 'Efficacy of antibodies to epidermal growth factor receptor against KB carcinoma in vitro and in nude mice'. *J Natl Can Inst*, 80, pp.1605–1611.

Abramson V.G., Lehmann B.D., Ballinger T.J. and Pietenpol J.A. (2015) 'Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy'. *Cancer*, 121(1), pp. 8–16.

Abramson V.G. and Mayer I.A. (2014) 'Molecular Heterogeneity of Triple Negative Breast Cancer', *Curr Breast Cancer Rep.*, 6(3), pp.154–8.

Ademuyiwa F.O., Ellis M.J. and Ma C.X. (2013) 'Neoadjuvant Therapy in Operable Breast Cancer: Application to Triple Negative Breast Cancer', *J Oncol*, pp. 1–8.

Agosti J.M. and Goldie S.J. (2007) 'Introducing HPV vaccine in developing countries – key challenges and issues', *N Engl J Med*, 356, pp. 1908–1910.

Ahn S.G., Kim S.J., Kim C. and Jeong J. (2016) 'Molecular Classification of Triple-Negative Breast Cancer', *J Breast Cancer*, 19(3), pp. 223–30.

Anders C.K., Winer E.P., Ford J.M., Dent R., Silver D.P., Sledge G.W. and Carey L.A. (2010), 'Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibition: "Targeted" Therapy for Triple-Negative Breast Cancer', *Clin Cancer Res.* 16(19), pp. 4702-10.

Anders C.K., Zagar T.M. and Carey L.A. (2013), 'The Management of Early-Stage and Metastatic Triple-Negative Breast Cancer', *Hematol Oncol Clin North Am.*, 27(4), pp.737–49.

Anderson B.O., Calhoun K.E., Rosen E.L. (2006), 'Evolving concepts in the management of lobular neoplasia', *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*, 4(5), pp. 511–22.

Andre F. and Zielinski C.C. (2012), 'Optimal strategies for the treatment of metastatic triple-negative breast cancer with currently approved agents', *Ann Oncol.*, 23(suppl 6), pp. 46-51.

Aranda F., Vacchelli E., Eggermont A., Galon J., Sautès-Fridman C., Tartour E., Zitvogel L., Kroemer G. and Galluzzi L. (2013) 'Trial Watch: Peptide vaccines in cancer therapy', *Oncoimmunology*, 2 (12), e26621.

Bertucci F. and Gonçalves A. (2017) 'Immunotherapy in Breast Cancer: The Emerging Role of PD-1 and PD-L1'. *CurrOncol Rep.*,19(10), pp. 64.

Birkenfeld A. and Kase N.G. (1994) 'Functional anatomy and physiology of the female breast. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 21(3), pp. 433–44.

Bocker W., Denk H. and Heitz Ph. U. (2007) *Παθολογική Ανατομική*. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης ΕΠΕ.

Borges U.S., Costa-Silva D.R., da Silva-Sampaio J.P., Escórcio-Dourado C.S., Conde A.M., Campelo V., Gebrim L.H., da Silva B.B. and Lopes-Costa P.V. (2017), 'A comparative study of Ki-67 antigen expression between luminal A and triple-negative subtypes of breast cancer', *Med Oncol Northwood Lond Engl.*, 34(9), pp. 156.

Bonifaz L.C., Bonnyay D.P., Charalambous A., Darguste D.I., Fujii S., Soares H., Brimnes M.K., Moltedo B., Moran T.M. and Steinman R.M. (2004), 'In vivo targeting of antigens to maturing dendritic cells via the DEC-205 receptor improves T cell vaccination', *J Exp Med*, 199, pp. 815–824.

Bosly A., Keating M.J., Stasi R. and Bradstock K. (2002), 'Rituximab in B-cell disorders other than non-Hodgkin's lymphoma', *Anticancer Drugs*, 13 (Suppl 2), pp. 25–33.

Brenner MK. (2013), 'CAR T cells for acute myeloid leukemia: The LeY of the land'. *Mol Ther*, 21, pp. 1983–1984.

Bridgeman J.S., Hawkins R.E., Hombach A.A., Abken H. and Gilham D.E. (2010) 'Building better chimeric antigen receptors for adoptive T cell therapy', *Curr Gene Ther*, 10 (2), pp. 77–90.

Brockwell N.K., Owen K.L., Zanker D., Spurling A., Rautela J., Duivenvoorden H.M., Baschuk N., Caramia F., Loi S., Darcy P.K., Lim E. and Parker B.S. (2017), 'Neoadjuvant Interferons: Critical for Effective PD-1-Based Immunotherapy in TNBC', *Cancer Immunol Res.* 5(10), pp. 871-884.

Cameron F., Whiteside G. and Perry C. (2011), 'Ipilimumab: First global approval', *Drugs*, 71, pp. 1093–1104.

Chacón R.D. and Costanzo M.V. (2010), 'Triple-negative breast cancer', *Breast Cancer Res.*, 12 (Suppl 2), pp. 3.

Chiorean R., Braicu C. and Berindan-Neagoe I. (2013) 'Another review on triple negative breast cancer. Are we on the right way towards the exit from the labyrinth? ', *The Breast*, 22(6), pp. 1026–33.

Clark O., Botrel T., Paladini L. and Ferreira M. (2014), 'Targeted therapy in triple-negative metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis', *Core Evid.*, 9, pp. 1–11.

Cleator S., Heller W. and Coombes R.C. (2007) 'Triple-negative breast cancer: therapeutic options', *Lancet Oncol.*, 8(3), pp. 235–44.

Cobleigh M.A. (2011), 'Other options in the treatment of advanced breast cancer', *Semin Oncol*, 38 (Suppl 2), pp.11-16.

Coley W.B. (1893), 'The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of Erysipelas: With a report of ten original cases', *Am J Med Sci*, 105, pp. 487–511.

Corsini C., Henouda S., Nejima D.B., Bertet H., Toledano A., Boussen H. et. al. (2017), 'Early onset breast cancer: differences in risk factors, tumor phenotype, and genotype between North African and South European women', *Breast Cancer Res Treat.*,166(2), pp. 631-639.

Costa R., Shah A.N., Santa-Maria C.A., Cruz M.R., Mahalingam D., Carneiro B.A., et al. (2017), 'Targeting Epidermal Growth Factor Receptor in triple negative breast cancer: New discoveries and practical insights for drug development', *Cancer Treat Rev.*, 53, pp. 111–9.

Crown J., O'Shaughnessy J. and Gullo G. (2012), 'Emerging targeted therapies in triple-negative breast cancer', *Ann Oncol.*, 23(suppl 6), pp. 56-65.

Dai W., Yang F., Ma L., Fan Y., He B., He Q., et al. (2014), 'Combined mTOR inhibitor rapamycin and doxorubicin-loaded cyclic octapeptide modified liposomes for targeting integrin $\alpha 3$ in triple-negative breast cancer', *Biomaterials*, 35 (20), pp. 5347–58.

Davis S.L., Eckhardt S.G., Tentler J.J. and Diamond J.R. (2014), 'Triple-negative breast cancer: bridging the gap from cancer genomics to predictive biomarkers', *Ther Adv Med Oncol.*, 6(3), pp.88–100.

Delaloge S. and DeForceville L. (2017), 'Targeting PI3K/AKT pathway in triple-negative breast cancer', *Lancet Oncol.*,18(10), pp. 1293–1294.

DeNardo D.G., Brennan D.J., Rexhepaj E., et al (2011), 'Leukocyte complexity predicts breast cancer survival and functionally regulates response to chemotherapy', *Cancer Discov.*, 1(1), pp. 54-67.

Di Gaetano N., Cittera E., Nota R., Vecchi A., Grieco V., Scanziani E., Botto M. et al. (2003), Complement activation determines the therapeutic activity of rituximab in vivo. *J Immunol*, 171, pp. 1581–1587.

Drake C.G., Lipson W.J. and Brahmer J.R. (2014), 'Breathing new life into immunotherapy', *Nat Rev Clin Oncol.*, 11 (1), pp. 24-37.

Dranoff G. (2004), 'Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy', *Nat Rev Cancer*, 4, pp.11–22.

Dua I. and Tan A. (2017), 'Immunotherapy for Triple-Negative Breast Cancer: A Focus on Immune Checkpoint Inhibitors', *AJHO*,13(4), pp. 20-27.

Dudley M.E., Wunderlich J.R., Robbins P.F., et al. (2002), 'Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with anti-tumor lymphocytes', *Science*, 298, pp. 850-854.

Duffy M.J., McGowan P.M. and Crown J. (2012), 'Targeted therapy for triple-negative breast cancer: where are we?', *Int J Cancer*, 131(11), pp. 2471–7.

Dunn G.P., Bruce A.T., Ikeda H., Old L.J. and Schreiber R.D. (2002), 'Cancer immunoediting: From immunosurveillance to tumor escape', *Nat Immunol*, 3, pp. 991–998.

Dunn G.P., Old L.J. and Schreiber R.D. (2004), 'The three Es of cancer immunoediting', *Annu Rev Immunol*, 22, pp. 329–360.

Dunn G.P., Old L.J. and Schreiber R.D. (2004), 'The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting', *Immunity*, 21, pp.137–148.

Elias A.D. (2010), 'Triple-negative breast cancer: a short review', *Am J Clin Oncol*. 33(6), pp. 637–45.

Eliassen AH, Missmer SA, Tworoger SS, et al. (2006) 'Endogenous steroid hormone concentrations and risk of breast cancer among premenopausal women'. *J Natl Cancer Inst*, 98(19):1406–1415. [PubMed: 17018787]

Emens L.A. (2017) 'Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes', *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*,24(3), pp. 511-520.

Emens L.A., Asquith J.M., Leatherman J.M., et al. (2009), 'Timed sequential treatment with cyclophosphamide, doxorubicin, and an allogeneic granulocyte- macrophage colony-stimulating factor-secreting breast tumor vaccine: a chemotherapy dose-ranging factorial study of safety and immune activation', *J Clin Oncol.*,27(35), pp. 5911-5918.

Escórcio-Dourado C.S., Martins L.M., Simplício-Revoredo C.M., Sampaio F.A., Tavares C.B., da Silva-Sampaio J.P., et al. (2017), 'Bcl-2 antigen expression in luminal A and triple-negative breast cancer', *Med Oncol Northwood Lond Engl.*, 34(9), pp. 161.

Fiederling J., Shams A.Z. and Haug U. (2016), 'Validity of self-reported family history of cancer: A systematic literature review on selected cancers', *Int J Cancer*,139(7), pp. 1449-60.

Finn O.J. (2008), 'Tumor Immunology top 10 list', *Immunological Reviews*, 222, pp. 5-8.

Finn O.J. (2008), 'Cancer immunology', *N Engl J Med*, 358, pp. 2704–2715.

Finn R.S., Dering J., Ginther C., Wilson C.A., Glaspy P., Tchekmedyian N., et al. (2007), 'Dasatinib, an orally active small molecule inhibitor of both the src and abl

kinases, selectively inhibits growth of basal-type/“triple-negative” breast cancer cell lines growing in vitro’, *Breast Cancer Res Treat.*, 105(3), pp. 319–26.

Friedrich M., Felberbaum R., Krämer S., Axt-Fliedner R. and Diedrich K. (2003), ‘Ductal carcinoma in situ of the breast: diagnosis and management’, *Onkologie*, 26(6), pp. 588–95.

Friend S. and Royce M. (2016) ‘The Changing Landscape of Breast Cancer: How Biology Drives Therapy’, *Med Basel Switz.*, 3(1), pp. 2.

Garrido P., Shalaby A., Walsh E.M., Keane N., Webber M., Keane M., et al. (2017), ‘Impact of inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression on triple negative breast cancer outcome and activation of EGFR and ERK signaling pathways’, *Oncotarget*, 8(46), pp. 80568–80588.

Geoffroy M., Kleinclaus A., Grandemange S., Hupont S., Boisbrun M., Flament S., et al. (2017), ‘Pro-apoptotic effect of $\Delta 2$ -TGZ in “claudin-1-low” triple-negative breast cancer cells: involvement of claudin-1’, *Breast Cancer Res Treat.*, 165(3), pp. 517-527.

Gerber B., Loibl S., Eidtmann H., Rezai M., Fasching P.A., Tesch H., et al. (2013), ‘Neoadjuvant bevacizumab and anthracycline-taxane-based chemotherapy in 678 triple-negative primary breast cancers; results from the geparquinto study (GBG 44)’, *Ann Oncol.*, 24(12), pp. 2978–84.

Grigoriadis A., Caballero O.L., Hoek K.S., da Silva L., Chen Y.T., Shin S.J., Jungbluth A.A., Miller L.D., et al. (2009), ‘CT-X antigen expression in human breast cancer’, *Proc Natl Acad Sci*, 106, pp. 13493–13498.

Hanahan D. and Weinberg R.A. (2000), ‘The hallmarks of cancer’, *Cell.*, 100(1), pp. 57-70.

Hanks B.A. and Morse M.A. (2010), ‘Pharmacological inhibition of TGF β as a strategy to augment the antitumor immune response’, *Curr Opin Investig Drugs*, 11, pp. 1342–1353.

Hiller D.J. and Chu Q.D. (2012), ‘Current Status of Poly(ADP-ribose) Polymerase Inhibitors as Novel Therapeutic Agents for Triple-Negative Breast Cancer’, *Int J Breast Cancer*, 2012, pp. 1–6.

Hodi F.S., O’Day S.J., McDermott D.F., et al. (2010), ‘Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma’, *N Engl J Med*, 363, pp. 711–723.

Hong C.W. and Zeng Q. (2012), ‘Awaiting a new era of cancer immunotherapy’, *Cancer Res*, 72, pp. 3715–3719.

Howland R., Mycek M., Harvey R. and Champe P. (2007), *Φαρμακολογία. 3η έκδοση. Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα, σελ.526–528.*

Hudis C.A. and Gianni L. (2011) 'Triple-negative breast cancer: an unmet medical need', *Oncologist*, 16, pp. 1–11.

Huppa J.B. and Davis M.M. (2003), 'T cell-antigen recognition and the immunological synapse', *Nat Rev Immunol*, 3, pp. 973–983.

Hurvitz S. and Mead M. (2016), 'Triple-negative breast cancer: advancements in characterization and treatment approach', *Curr Opin Obstet Gynecol.*, 28(1), pp. 59–69.

Ishikawa Y., Horiguchi J., Toya H., Nakajima H., Hayashi M., Tagaya N., et al. (2011), 'Triple-negative breast cancer: Histological subtypes and immunohistochemical and clinicopathological features', *Cancer Sci.*, 102(3), pp. 656–62.

Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D., Berger E.R., Small E.J., Penson D.F. et al. (2010), 'Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer', *N Engl J Med*, 363, pp. 411–422.

Katz H. and Alsharedi M. (2017) 'Immunotherapy in triple-negative breast cancer', *Med Oncol.*, 35(1), pp. 13.

Kiakou M., Tolia M. and Tsoukalas N. (2015), 'Cancer immunotherapy: A different approach to the treatment of neoplastic disease', *Archives of Hellenic Medicine*, 32(4):461-466.

Kim E.M.H., Mueller K., Gartner E. and Boerner J. (2013), 'Dasatinib is synergistic with cetuximab and cisplatin in triple-negative breast cancer cells', *J Surg Res.*, 185(1), pp. 231–9.

Kim S.B., Dent R., Im S.-A., Espié M., Blau S., Tan A.R. et al. (2017), 'Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial', *Lancet Oncol.*, 18(10), pp.1360-1372.

Kochenderfer J.N., Dudley M.E., Feldman S.A., Wilson W.H., Spaner D.E., Maric I. et al. (2012), 'B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells', *Blood*, 119, pp. 2709–2720.

Kochenderfer J.N., Yu Z., Frasheri D., Restifo N.P., and Rosenberg S.A. (2010), 'Adoptive transfer of syngeneic T cells transduced with a chimeric antigen receptor that recognizes murine CD19 can eradicate lymphoma and normal B cells', *Blood*, 116, pp.3875–3886.

Kuerer H.M., Smith B.D., Chavez-MacGregor M., Albarracin C., Barcnas C.H., Santiago L. et al. (2017), 'DCIS Margins and Breast Conservation: MD Anderson Cancer Center Multidisciplinary Practice Guidelines and Outcomes', *J Cancer*, 8(14), pp. 2653–62.

Kurozumi S., Padilla M., Kurozumi M., Matsumoto H., Inoue K., Horiguchi J. et al. (2016), HER2 intratumoral heterogeneity analyses by concurrent HER2 gene and protein assessment for the prognosis of HER2 negative invasive breast cancer patients', *Breast Cancer Res Treat.*, 158(1), pp. 99-111.

Li C.W., Lim S.O., Hsu J.L. and Hung M.C. (2017), 'Rational combination of immunotherapy for triple negative breast cancer treatment', *Chin Clin Oncol*, 6(5), pp.54.

Li C.W., Lim S.O., Xia W. et al. (2016), 'Glycosylation and stabilization of programmed death ligand-1 suppresses T-cell activity', *Nat Commun*, 7, pp. 12632.

Liao N., Hunt K.K. and Balch C.M. (2016), 'Management of invasive and non-invasive breast cancer in the United States and China', *Chin Clin Oncol.*, 5(3), pp.30.

Liu C.Y., Huang T.T., Chu P.Y., Huang C.T., Lee C.H., Wang W.L. et al. (2017), 'The tyrosine kinase inhibitor nintedanib activates SHP-1 and induces apoptosis in triple-negative breast cancer cells', *Exp Mol Med.*, 49(8): e366.

Liu S., Lachapelle J., Leung S., Gao D., Foulkes W.D. and Nielsen T.O. (2012), 'CD8+ lymphocyte infiltration is an independent favorable prognostic indicator in basal-like breast cancer', *Breast Cancer Res.*14:R48.

Lehmann B.D. and Pietenpol J.A. (2014), 'Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple-negative breast cancer subtypes', *J Pathol.*, 232(2), pp.142–50.

Lemaine V. and Simmons P.S. (2013) The adolescent female: Breast and reproductive embryology and anatomy. *Clin Anat N Y N.*, 26(1), pp.22–8.

Locatelli M.A, Curigliano G.and Eniu A. (2017), 'Extended Adjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer.', *Breast Care Basel Switz.* 12(3):152–8.

Mangia A., Scarpi E., Partipilo G., Schirosi L., Opinto G., Giotta F. et al. (2017), 'NHERF1 together with PARP1 and BRCA1 expression as a new potential biomarker to stratify breast cancer patients', *Oncotarget*, 8(39), pp. 65730–65742.

Markopoulos C.J. (2010), 'Minimizing early relapse and maximizing treatment outcomes in hormone-sensitive postmenopausal breast cancer: Efficacy review of AI trials', *Cancer Metastasis Rev*, 29, pp. 581–594.

Mayer I.A., Abramson V.G, Lehmann B.D. and Pietenpol J.A. (2014), 'New strategies for triple-negative breast cancer--deciphering the heterogeneity', *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.*, 20(4), pp. 782–90.

Mittendorf E.A., Philips A.V., Meric-Bernstam F. et al. (2014), 'PDL1 expression in triple-negative breast cancer', *Cancer Immunol Res*, 2, pp. 361-370.

Morgan R.A., Dudley M.E., Wunderlich J.R., et al. (2006), 'Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes', *Science*, 314, pp. 126-129.

Murphy C.G. and Morris P.G. (2012), 'Recent advances in novel targeted therapies for HER2-positive breast cancer', *Anticancer Drugs*, 23, pp.765–776.

Nanda R., Chow L.Q., Dees E.C. et al. (2016), 'Pembrolizumab in Patients with Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study', *J Clin Oncol.*, 34, pp. 2460-7.

O'Rorke M.A., Murray L.J., Brand J.S. and Bhoo-Pathy N. (2016), 'The value of adjuvant radiotherapy on survival and recurrence in triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis of 5507 patients.', *Cancer Treat Rev.*, 47, pp. 12–21.

Ocana A. and Pandiella A. (2017), 'Targeting oncogenic vulnerabilities in triple negative breast cancer: biological bases and ongoing clinical studies', *Oncotarget*, 8(13), pp. 22218-22234.

Oh Y.J., Seo Y.H. (2017) 'A novel chalcone-based molecule, BDP inhibits MDA-MB-231 triple-negative breast cancer cell growth by suppressing Hsp90 function', *Oncol Rep.*, 38(4), pp. 2343–50.

Osborne C., Challengalla J.D., Eisenbeis C.F., Holmes F.A., Neubauer M.A., Koutrelakos N.W. et al. (2017), 'Ixabepilone and Carboplatin for Hormone Receptor Positive/HER2-neu Negative and Triple Negative Metastatic Breast Cancer', *Clin Breast Cancer*, 18(1), e89-e95.

Paavonen J., Naud P., Salmerón J., Wheeler C.M., Chow S.N., Apter D., Kitchener H., Castellsague X., Teixeira J.C., Skinner S.R., Hedrick J. et al. (2009), 'Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04- adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): Final analysis of a double-blind, randomised study in young women', *Lancet*, 374, pp. 301–314 .

Pal S.K., Childs B.H. and Pegram M. (2010), 'Triple negative breast cancer: unmet medical needs', *Breast Cancer Res Treat.*, 125(3), pp. 627–36.

Pal S.K. and Mortimer J. (2009), 'Triple-negative breast cancer: Novel therapies and new directions', *Maturitas*, 63 (4), pp. 269–274.

Palma G., Frasci G., Chirico A., Esposito E., Siani C., Saturnino C. et al. (2015), 'Triple negative breast cancer: looking for the missing link between biology and treatments', *Oncotarget*, 6(29), pp. 26560–74.

Paret C., Simon P., Vormbrock K., Bender C., Kölsch A., Breitkreuz A. et al (2015), 'CXorf61 is a target for T cell based immunotherapy of triple-negative breast cancer', *Oncotarget*, 6(28), pp. 25356-67.

Penault-Llorca F. and Viale G. (2012), 'Pathological and molecular diagnosis of triple-negative breast cancer: a clinical perspective'. *Ann Oncol*, 23(suppl 6), pp.19-22.

Pinder S.E. and Ellis I.O. (2003), 'The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: ductal carcinoma in situ (DCIS) and atypical ductal hyperplasia (ADH)-current definitions and classification', *Breast Cancer Res BCR.*, 5(5), pp. 254–7.

Plichta J.K., Campbell B.M., Mittendorf E.A. and Hwang E.S. (2018), 'Anatomy and Breast Cancer Staging: Is It Still Relevant?', *Surg Oncol Clin N Am.*, 27(1), pp. 51–67.

Rampurwala M., wisinski K., O' Regan R. (2016) 'Role of the Androgen Receptor in Triple- Negative Breast Cancer'. *Clin Adv Hematol Oncol.*, 14(3): 186-193.

Robbins and Cotran. (2008). *Παθολογοανατομική Βάση των Νοσημάτων με Στοιχεία Παθογένειας*. Από τους Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Nelson Fausto. Αθήνα, Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης ΕΠΕ. [Μετάφραση από το πρωτότυπο *Pathologic Basis of Disease* (2005), 7th edition].

Rosenberg S.A. (2011), 'Cell transfer immunotherapy for metastatic solid cancer – what clinicians need to know', *Nat Rev Clin Oncol*, 8, pp. 577–585.

Rosenberg S.A., Yang J.C. and Restifo N.P. (2004), 'Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines', *Nat Med*, 10, pp. 909-915.

Rosenberg S.A., Yannelli J.R., Yang J.C. et al. (1994), 'Treatment of patients with metastatic melanoma using autologous tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin 2', *J Natl Cancer Inst*, 86, pp. 1159-1166.

Ruijter T.C., Veeck J., Hoon J.P.J., Engeland M. and Tjan-Heijnen V.C. (2010), 'Characteristics of triple-negative breast cancer', *J Cancer Res Clin Oncol.*, 137(2), pp. 183–92.

Rüter J., Barnett B.G., Kryczek I., Brumlik M.J., Daniel B.J., Coukos G., Zou W., and Curiel T.J. (2009), 'Altering regulatory T cell function in cancer immunotherapy: A novel means to boost the efficacy of cancer vaccines', *Front Biosci* (Landmark Ed), 14, pp. 1761–1770.

Salimi M. 'Future of Triple Negative Breast Cancer: Can Immunotherapy Treat This Deadly Subtype of Breast Cancer?', *Iran. Biomed. J.* 22 (2): 76-77. (Downloaded January 25th 2018).

Schmadeka R., Harmon B.E. and Singh M. (2014), 'Triple-negative breast carcinoma: current and emerging concepts', *Am J Clin Pathol.* 141(4), pp. 462–77.

Schreiber R.D. (2005), 'Cancer vaccines 2004 opening address: The molecular and cellular basis of cancer immunosurveillance and immunoediting'. *Cancer Immun* 5(Suppl 1), pp. 1.

Sedlacek H.H., Hagmayer G. and Seiler F.R. (1986), 'Tumor therapy of neoplastic diseases with tumor cells and neuraminidase. Further experimental studies on chessboard vaccination in canine mammary tumors', *Cancer Immunol Immunother*, 23, pp. 192–199.

Soliman H. (2013), 'Immunotherapy Strategies in the Treatment of Breast Cancer', *Cancer Control*, 20(1), pp. 17-21.

SR Gordon Maute R.L., Dulken B.W. , Hutter G., George B.M., McCracken M.N. et al. (2017), 'PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity', *Nature*, 545, pp. 495-499.

Stagg J. and Bertrand A. (2013), 'Immunotherapeutic approaches in triple-negative breast cancer: latest research and clinical prospects', *Ther Adv Med Oncol*, 5(3), pp. 169-181.

Sulpher J., Dent R. and Dent S. (2014), 'Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: what questions remain?', *Curr Opin Support Palliat Care*. 8(1), pp. 59-63.

Tacken P.J., De Vries I.J., Torensma R. and Figdor C.G. (2007), 'Dendritic-cell immunotherapy: From ex vivo loading to in vivo targeting', *Nat Rev Immunol*, 7, pp. 790–802.

Thike A.A., Cheok P.Y., Jara-Lazaro A.R., Tan B., Tan P. and Tan P.H. (2009), 'Triple-negative breast cancer: clinicopathological characteristics and relationship with basal-like breast cancer', *Mod Pathol.*, 23(1), pp. 123–33.

Thakur K.K., Bordoloi D. and Kunnumakkara A.B. (2017) 'Alarming Burden of Triple-negative Breast Cancer in India', *Clin Breast Cancer*, 18(3): pp. 393-399.

Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., et al. (2012), 'Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer', *N Engl J Med*, 366, pp. 2443-54.

Tryfonopoulos D., Walsh S., Collins D.M., Flanagan L., Quinn C., Corkery B., et al. (2011), 'Src: a potential target for the treatment of triple-negative breast cancer', *Ann Oncol.*, 22(10), pp. 2234–40.

Ugel S., Delpozzi F., Desantis G., Papalini F., Simonato F., Sonda N. et al. (2009), 'Therapeutic targeting of myeloid-derived suppressor cells', *Curr Opin Pharmacol*, 9, pp. 470–481.

von Minckwitz G. and Martin M. (2012), 'Neoadjuvant treatments for triple-negative breast cancer (TNBC)', *Ann Oncol.*, 23(suppl 6), pp. 35-39.

Vredenburgh J.J., Desjardins A., Herndon J.E. 2nd, Dowell J.M., Reardon D.A., Quinn J.A., Rich J.N., et al. (2007), 'Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma', *Clin Cancer Res*, 13, pp. 1253–1259.

Wells A. (2000), 'Tumor invasion: Role of growth factor-induced cell motility', *Adv Cancer Res*, 78, pp.31–10.

Wong YC, Xie B. (2001) 'The role of androgens in mammary carcinogenesis'. *Ital J Anat Embryol.*, 106(2 suppl 1):111–125. [PubMed: 11729946]

Yu L.Y., Tang J., Zang C.M. et al. (2017), 'New Immunotherapy Strategies in Breast Cancer', *Int J Environ Res Public Health*, 14(1), pp.68.

Zhou Z., Kennell C., Jafari M., Lee J.Y., Ruiz-Torres S.J., Waltz S.E., et al. (2017), 'Sequential delivery of erlotinib and doxorubicin for enhanced triple negative Breast cancer treatment using polymeric nanoparticle', *Int J Pharm.*, 530(1–2), pp. 300–7.

Zitvogel L., Kepp O. and Kroemer G. (2011), 'Immune parameters affecting the efficacy of chemotherapeutic regimens', *Nat Rev Clin Oncol.*, 8(3), pp. 151-160.



Colors of hope

Jessilyn Park, 2012