

"درمان سرطان پستان"

سرطان پستان بدون احتساب سرطانهای پوستی در سرتاسر جهان، شایع ترین سرطان در زنان است. در سال ۲۰۱۷ بیش از ۲۵۰،۰۰۰ مورد جدید سرطان پستان در ایالات متحده تشخیص داده شده و این سرطان در ۱۲٪ زنان ایالات متحده در طول عمر آنها تشخیص داده می شود.

این مطالعه با رویکرد مبتنی بر شواهد، به درمان سیستماتیک و موضعی سه دسته عمده از سرطان پستان بطور خلاصه می پردازد:

۱. دارای گیرنده هورمونی مثبت / ERBB2 منفی (HR + / ERBB2-)

۲. ERBB2 مثبت (ERBB2 +)

۳. سه گانه منفی (Triple negative)

روش مطالعه

در این مقاله مروری کلیه مقالات انگلیسی که در PubMed در رابطه با درمان سرطان پستان نوشته شده است بررسی شده و تمرکز بیشتر بر روی کارآزمایی های بالینی تصادفی یا متآنالیز و دستورالعمل های سازمان های بزرگ حرفه ای معطوف شده است. شاخص های اصلی شامل مقالات منتشر شده مجلات پزشکی و انکولوژی بوده که از ۱ ژانویه ۲۰۱۳ تا ۱۱ نوامبر ۲۰۱۸ به طور جامع در مورد موضوع درمان سرطان پستان بوده است. مقالاتی که توسط هر دو نویسنده برای انجام یک روش مدرن مورد توافق بوده است نیز منظور شده است که الویت با کارآزمایی های بالینی تصادفی شده آینده نگر و متآنالیزهای بزرگی بوده که اولین و مهمترین شواهد موجود در استاندارد مراقبت های موجود در سرطان پستان را نشان دادند.

معرفی بالینی Clinical Presentation

امروزه بیش از نیمی از سرطان های پستان در ایالات متحده توسط ماموگرام و تقریباً یک سوم آنها بصورت توده قابل لمس تشخیص داده می شوند. توده های زیر بغل قابل لمس، ترشحات نوک پستان، انحراف نوک پستان، عدم تقارن پستان، اریتم پوستی پستان و ضخیم شدن پوست پستان (peau d'orange) از تظاهرات با شیوع کمتر سرطان پستان هستند. در ایالات متحده ۶۲ درصد از سرطانهای پستان در زمان تشخیص محدود به

خود پستان بوده، در حالی که ۳۱٪ دیگر به غدد لنفاوی موضعی گسترش یافته اند. تنها ۶٪ از سرطانهای پستان در زمان تشخیص متاستاتیک هستند به این معنی که بیماری قسمتهای دوردست را درگیر کرده است.

تشخیص و پاتوفیزیولوژی

سرطان پستان یک تشخیص بافت شناسی است که بر اساس معیارهای پاتولوژیک استاندارد شده تعریف می شود. شایع ترین نوع بافت شناسی سرطان پستان بترتیب، کارسینوم مجرای تهاجمی (۷۵٪-۵۰٪ بیماران) است و به دنبال آن کارسینوم لوبولار تهاجمی (۱۵٪-۵٪ بیماران)، کارسینومهای ترکیبی مجرای و لوبولار و بقیه بیماران شامل سایر انواع بافتینادرتر می شوند.

دو دسته مولکولهای هدف در پاتوژنز (بیماریزایی) سرطان پستان شناخته شده اند. یکی از آنها گیرنده استروژنی آلفا ($ER \alpha$) است که در ۷۰٪ از سرطانهای مهاجم پستان بیان می شود. $ER \alpha$ یک گیرنده هورمون استروئیدی است و فاکتور رونویسی است که وقتی فعال می شود، استروژن، مسیرهای رشد سرطانزایی را در سلولهای سرطانی پستان فعال می کند. بیان گیرنده هورمونی پروژسترون (PR) که خیلی وابسته به $ER \alpha$ است نیز نشانگر سیگنال $ER \alpha$ است. تومورهایی که بیان گیرنده استروژنی و یا پروژسترونی در حداقل ۱٪ از سلولهای توموری دارند، تحت عنوان گیرنده هورمونی مثبت ($HR+$) طبقه بندی می شوند. استفاده از ترکیبات هورمونی جهت کاهش سیگنالهای ER درمان سیستمیک اولیه برای تومورهای ER و PR مثبت می باشند.

دومین مولکول هدف اصلی، فاکتور رشد اپیدرمی ۲ ($ERBB2$, $HER2$, $HER2/neu$) است که گیرنده پروتئین غشایی تیروزین کیناز است و در خانواده گیرنده های رشد اپیدرمال قرار دارد. $Her2$ در تقریباً ۲۰٪ سرطان های پستان تقویت شده یا بیش از حد بیان می شود و در نبود درمان سیستمیک T با پیش آگهی ضعیفی همراه می باشد. این تومورها با تقویت و یا بیان بیش از حد $ERBB2$ ، $ERBB2$ مثبت می باشند. بیماران مبتلا به سرطان پستان با بیان بیش از حد $ERBB2$ ، از درمانهای $ERBB2$ که شامل آنتی بادیهای $ERBB2$ هستند مانند داروی $Trastuzumab$ و $Pertuzumab$ و مهار کننده های تیروزین کیناز با مولکولهای کوچک مانند $Lapatinib$ و $Neratinib$ سود خواهند برد.

سرطانهای پستان سه گانه منفی ($Triple\ negative; TN$) تقریباً ۱۵٪ از تومورهای پستان را شامل می شوند که با کمبود بیان مولکولهای هدف گیرنده های استروژنی، پروژسترونی یا $ERBB2$ مشخص می شوند.

تومورهای سه گانه منفی در ۳ تا ۵ سال اول تشخیص، ریسک بالایی از عود به مناطق دوردست دارند. پاتوفیزیولوژی مولکولی خاص سرطان پستان سه گانه منفی هنوز بدرستی درک نشده است.

جدول شماره ۱ شیوع، پیش آگهی و درمان سیستماتیک سه نوع سرطان پستان (ER+, ERBB2+, Triple Negative) را بطور مجزا نشان می دهد.

جدول شماره ۱. شیوع، پیش آگهی و گزینه های درمانی در هر سه نوع سرطان پستان

Table 1. Prevalence, Prognosis, and Therapeutic Options for the 3 Breast Cancer Subtypes

	Hormone Receptor (HR) +/ERBB2-	ERBB2+ (HR+ or HR-)	Triple-Negative
Pathological definition	≥1% Of tumor cells stain positive for estrogen receptor or progesterone receptor proteins	Tumor cells stain strongly (3+) for ERBB2 protein or ERBB2 gene is amplified in tumor cells. Approximately half of ERBB2+ tumors are also HR+	Tumor does not meet any pathologic criteria for positivity of estrogen receptor, progesterone receptor, or ERBB2
Molecular pathogenesis	Estrogen receptor α (a steroid hormone receptor) activates oncogenic growth pathways	The oncogene ERBB2, encoding ERBB2 receptor tyrosine kinase from the epidermal growth factor receptor family, is overactive	Unknown (likely various)
Percentage of breast cancer cases, % ¹²	70	15-20	15
Prognosis			
Stage I (5-y breast cancer-specific survival), % ^{13,a}	≥99	≥94	≥85
Metastatic (median overall survival) ^{14-16,b}	4-5 y	5 y	10-13 mo
Typical systemic therapies for nonmetastatic disease (agents, route, and duration)	<ul style="list-style-type: none"> Endocrine therapy (all patients): <ul style="list-style-type: none"> Tamoxifen, letrozole, anastrozole, or exemestane Oral therapy 5-10 y Chemotherapy (some patients): <ul style="list-style-type: none"> Adriamycin/cyclophosphamide (AC) Adriamycin/cyclophosphamide/paclitaxel (AC-T) Docetaxel/cyclophosphamide (TC) Intravenous therapy 12-20 wk 	<ul style="list-style-type: none"> Chemotherapy plus ERBB2-targeted therapy (all patients): <ul style="list-style-type: none"> Paclitaxel/trastuzumab (TH) Adriamycin/cyclophosphamide/paclitaxel/trastuzumab ± pertuzumab (AC-TH±P) Docetaxel/carboplatin/trastuzumab ± pertuzumab (TCH±P) Intravenous therapy 12-20 wk of chemotherapy; 1 y of ERBB2-targeted therapy Endocrine therapy (if also hormone receptor positive) <ul style="list-style-type: none"> Tamoxifen, letrozole, anastrozole, or exemestane Oral therapy 5-10 y 	<ul style="list-style-type: none"> Chemotherapy (all patients): <ul style="list-style-type: none"> AC AC-T TC Intravenous therapy 12-20 wk

^a Prognosis estimated from nearly 44 000 patients with breast cancer enrolled in the California Cancer Registry (2005-2008); stage I breast cancer defined by the American Joint Committee on Cancer staging manual anatomic staging table, 8th edition. 95% CIs for stage I 5-year breast cancer-specific survival

estimates are as follows: 98%-100% for HR+/ERBB2-, 83%-100% for ERBB2+, and 75%-98% for triple-negative.

^b Prognosis listed is from time of diagnosis of metastatic breast cancer.

تومورهای سه گانه منفی بیشتر در خانمهای جوان، سیاه پوست و یا بومی های آمریکایی رخ می دهند، در حالیکه تومورهای دارای گیرنده هورمونی مثبت HR+ بیشتر در خانمهای مسن دیده می شوند. سرطان پستان به ۴ مرحله I-IV طبقه بندی می شود و مرحله ۴ نشاندهنده گسترش بیماری یا متاستاز به نقاط دوردست است.

مرحله یک سرطان پستان به تومور پستانی که بطور آناتومیک کوچکتر از ۲ سانتی متر باشد و تهاجم به غدد لنفاوی نداشته باشد اطلاق می شود که میزان بقای ۵ ساله آن بترتیب حداقل ۹۹٪، ۹۴٪، و ۸۵٪ در انواع HR+،

ERBB2+ و سه گانه منفی می باشد. میانه کلی بقاء در انواع HR+ یا ERBB2+ که در مرحله چهار IV سرطان پستان هستند ۵ سال و در نوع سه گانه منفی یکسال می باشد.

اصول درمان

در سرطان پستان غیر متاستاتیک، هدف اصلی درمان ریشه کن کردن تومور از پستان و نواحی غدد لنفاوی و جلوگیری از عود متاستاتیک است. درمان موضعی سرطان پستان غیر متاستاتیک شامل برداشتن با جراحی و نمونه برداری و یا برداشتن غدد لنفاوی زیر بغلی با در نظر گرفتن رادیوتراپی پس از عمل می باشد. ممکن است درمان سیستمیک قبل از عمل جراحی (نئوآدجوانت)، بعد از جراحی (ادجوانت) و یا در هر دو زمان در نظر گرفته شود. درمانهای سیستمیک استاندارد انواع مختلف سرطان پستان در جدول ۱ نشان داده شده است، که شامل درمان هورمونی برای همه تومورهای هورمون مثبت HR+ (در برخی بیماران شیمی درمانی هم نیاز می شود)، درمان مستقیم با آنتی بادی ERBB2-directed antibody-based Trastuzumab -based باضافه شیمی درمانی برای همه تومورهای ERBB2+ (به همراه درمان هورمونی در صورتیکه هورمون مثبت هم باشند) و شیمی درمانی تنها در موارد سه گانه منفی می باشد.

در سرطان پستان متاستاتیک، اهداف اصلی درمان افزایش طول عمر و تسکین علائم symptom palliation می باشد. در حال حاضر سرطان متاستاتیک در بیماران مبتلا تقریباً غیر قابل درمان است. خلاصه طبقه بندی درمانهای سیستمیک پایه مبتلایان به سرطان پستان متاستاتیک با رویکردهای نئوآدجوانت و یا ادجوانت در زیر آورده شده است. در بیماران متاستاتیک روشهای موضعی درمان (جراحی و رادیوتراپی) فقط به منظور تسکین علائم استفاده می شوند.

درمان در سرطان پستان غیر متاستاتیک

نوع -ERBB2/HR+

درمان هورمونی که رشد تومور گسترش یافته استروژنی را کند یا متوقف می کند، اولین درمان سیستمیک مبتلایان به سرطان پستان با نوع -ERBB2/HR+ می باشد. در مان هورمونی استاندارد شامل داروی خوراکی ضد استروژن بطور روزانه و به مدت ۵ سال بوده و انتخابها بر اساس وضعیت یائسگی بیمار متفاوت می باشد. تاموکسیفن یک تعدیل کننده گیرنده های استروژنی است که با باند شدن استروژن به رسپتورهای استروژنی رقابت می کند و هم در خانمهای قبل و هم بعد از یائسگی موثر است.

مهارکننده های آروماتاز (Anastrozole, Exemestane, Letrozole) باعث کاهش میزان استروژن در گردش، از طریق مهار تبدیل آندروژنها به استروژن می شوند و فقط در خانمهای پس از یائسگی (شامل آنهایی که بدلیل درمانهای بازدارنده تخمدانی و یا اووهورکتومی یائسه شده اند) موثر می باشند.

عوارض معمول درمانهای اندوکرین در جدول شماره ۲ آورده شده است.

Table 2. Important Toxicities of Common Treatments for Nonmetastatic Breast Cancer

Agent/Regimen	Mechanisms	Common Toxicities (>10%) ^a	Uncommon Toxicities (≤10%) ^a
Endocrine Therapy			
Tamoxifen	<ul style="list-style-type: none"> Selective estrogen receptor modulator Competitively inhibits binding of estrogen to estrogen receptor 	<ul style="list-style-type: none"> Hot flashes (42.9%)¹⁰⁰ 	<ul style="list-style-type: none"> Uterine cancer (0%- 2.7% increase compared with no-tamoxifen control; risk increases with age)^{17,18} Thromboembolic disease (2.5% increase compared with letrozole control)¹⁰⁰
Aromatase inhibitor (letrozole, anastrozole, or exemestane)	<ul style="list-style-type: none"> Inhibit conversion of androgens to estrogen 	<ul style="list-style-type: none"> Hot flashes (37.7%)¹⁰⁰ Arthralgias or myalgias (commonly joint stiffness/discomfort) (34.7%; 3.3% grade 3 and above)¹⁰⁰ 	<ul style="list-style-type: none"> Osteoporosis-related bone fracture (2.7% increase compared with tamoxifen control; risk increases with age)¹⁸
Cytotoxic Chemotherapy			
Docetaxel/cyclophosphamide	<ul style="list-style-type: none"> Docetaxel: disrupts mitosis by inhibiting microtubule function Cyclophosphamide: alkylating agent, disrupts DNA replication 	<ul style="list-style-type: none"> Asthenia (>75%; 3% grade 3 and above)¹⁰¹ Edema (34%)¹⁰¹ Myalgias (33%)¹⁰¹ Myelosuppression (anemia: 5%-6%, neutropenia: 62%, thrombocytopenia: 1%)^{101,b} 	<ul style="list-style-type: none"> Febrile neutropenia (8%)⁴³
Adriamycin/cyclophosphamide (AC)	<ul style="list-style-type: none"> Adriamycin: disrupts DNA replication through multiple mechanisms Cyclophosphamide: alkylating agent, disrupts DNA replication 	<ul style="list-style-type: none"> Asthenia (>75%; 4% grade 3 and above)¹⁰¹ Nausea (82%)¹⁰¹ Myelosuppression (anemia: 8%, neutropenia: 58%, thrombocytopenia: 1%)^{101,b} 	<ul style="list-style-type: none"> Leukemia, adriamycin-related (0.2%)³⁴ Cardiac mortality, eg, adriamycin-related (rate ratio 1.61 compared with no anthracycline; risk increases with age and cardiac risk factors)³⁴ Febrile neutropenia (2.5%)^{101,b}
Adriamycin/cyclophosphamide/paclitaxel (AC-T)	<ul style="list-style-type: none"> As above for AC plus: Paclitaxel: disrupts mitosis by inhibiting microtubule function 	<ul style="list-style-type: none"> As above for AC plus: Sensory neuropathy (15% grade 1) 3%-4% grade 2 and above^{37,43} 	<ul style="list-style-type: none"> As above for AC, with slightly higher risk of febrile neutropenia: Febrile neutropenia (3%-4%)⁴³
Cytotoxic Chemotherapy + ERBB2-Directed Therapy			
Adriamycin/cyclophosphamide/paclitaxel/trastuzumab	<ul style="list-style-type: none"> As above for AC-T plus: Trastuzumab: antibody targeting ERBB2 	<ul style="list-style-type: none"> As above for AC-T 	<ul style="list-style-type: none"> Class III-IV congestive heart failure (1.3%-3.1% increase compared with no-trastuzumab control)^{48,49}
Docetaxel/carboplatin/trastuzumab	<ul style="list-style-type: none"> Docetaxel: disrupts mitosis by inhibiting microtubule function Carboplatin: cross-links DNA and disrupts DNA replication Trastuzumab: antibody targeting ERBB2 	<ul style="list-style-type: none"> Asthenia (all grades not listed; 7.2% grade 3 and above)⁴⁹ Sensory neuropathy (36% any grade)⁴⁹ Myelosuppression (anemia ≥ grade 3: 5.8%, neutropenia ≥ grade 3: 65.9%, thrombocytopenia ≥ grade 3: 6.1%)⁴⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> Febrile neutropenia (9.6%)⁴⁹ Class III-IV congestive heart failure (0.4%)⁴⁹

^a Grading refers to Common Terminology Criteria for Adverse Events, where toxicity is graded on a scale of 1 (least severe) to 5 (most severe). This is not an exhaustive list of toxicities but rather a list of the most common or the most serious toxicities encountered in clinical practice

^b Trials in which no patients received growth factor support to increase neutrophil counts.

استفاده از تاموکسیفن به مدت ۵ سال در بیماران مبتلا به سرطان پستان هورمون مثبت HR+، میزان عود را تا حدود ۵۰٪ در ۵ ساله نخست تشخیص در مقایسه با افرادی که داروی هورمونی دریافت نکردند، کاهش می دهد. سود قطعی تاموکسیفن متناسب با خطر مرتبط با یک تومور است. برای مثال در خانمهایی که در مرحله سوم III سرطان پستان و هورمون مثبت هستند، در معرض خطر عود ۵ ساله ۵۰٪ بدون درمان سیستماتیک در مقایسه با ۲۵٪ با ۵ سال دوره درمانی با تاموکسیفن می باشند. در خانمی که در مرحله اول بیماری و هورمون مثبت می باشد، خطر عود ۵ ساله ۱۰٪ بدون درمان سیستمیک در مقایسه با خطر ۵٪ در افرادی که تاموکسیفن

در دوره ۵ ساله دریافت کرده اند، گزارش شده است. در مقایسه درمان ۵ ساله با تاموکسیفن، درمان با مهارکننده های آروماتاز در خانمهای بعد از یائسگی قدری موثرتر است. در یک مطالعه متآنالیز در ۳۱۹۲۰ خانم، میزان خطر عود ۱۰ ساله سرطان پستان در مصرف کنندگان تاموکسیفن ۲۲/۷٪ در مقایسه با خطر ۱۹/۱٪ در گروه مهارکننده آروماتاز گزارش شده است. در یک استراتژی تعویضی (شروع درمان ۲-۳ ساله با تاموکسیفن و ادامه درمان با مهار کننده آروماتازی برای تکمیل یک دوره ۵ ساله درمان هورمونی)، میزان مرگ و میر ناشی از سرطان پستان در دوره ۵ ساله مساوی با درمان ۵ ساله با مهارکننده های آروماتاز گزارش شده است و یک استراتژی قابل اعتماد برای خانمهایی است که خواهان کاهش عوارض دارویی از هر دو دسته درمان هورمونی هستند. بدلیل اینکه سود قطعی وابسته به میزان خطر است، در بیماران با ریسک پایین، افزودن سود مهارکننده آروماتاز به تاموکسیفن کم است و تصمیمات درمانی باید با در نظر گرفتن عوارض جانبی اتخاذ شود. حتی در خانمهای با ریسک بالا، عدم تحمل مهارکننده های آروماتاز سبب جایگزین کردن با تاموکسیفن می شود.

هنگام درمان با داروهای هورمونی یک خانم قبل از یائسگی، اولین تصمیم این است که آیا با سرکوب تخمدان با استفاده از آگونیست های هورمونی آزاد کننده گنادوتروپین مانند *Goserelin* و *Leuprolide acetate* یا برداشتن تخمدانها (*Oophorectomy*) برای ایجاد یائسگی اقدام شود و تصمیم دوم اینکه در صورت ایجاد یائسگی، از تاموکسیفن یا مهار کننده آروماتاز برای درمان استفاده شود. این رویکردها در ۲ مطالعه کارآزمایی بالینی مقایسه شده است (تعداد = ۵۷۳۸ نفر). میزان بهبودی واضح ولی کمی در بقا ۸ ساله با سرکوب تخمدان به اضافه تاموکسیفن در مقایسه با تاموکسیفن به تنهایی مشاهده شده است (۹۳/۳٪ در مقابل ۹۱/۵٪، بترتیب با وضوح آماری ۰/۰۱). سرکوب تخمدانی بعلاوه مهار کننده های آروماتاز با بهتر شدن بقا در مقایسه با سرکوب تخمدانی بعلاوه تاموکسیفن همراه نمی باشند. اما ترکیب قبلی (آروماتاز و سرکوب تخمدانی) یک بهبودی در رهایی ۸ ساله از عود دوردست در مقایسه با ترکیبات سرکوب کننده تخمدانی بعلاوه تاموکسیفن نشان می دهد (۹۱/۸٪ در مقابل ۸۹/۷٪ بترتیب با وضوح آماری ۰/۰۲). در مجموع اضافه کردن سرکوب تخمدانی بعلاوه تاموکسیفن و یا مهار کننده های آروماتازی در خانمهای قبل از یائسگی خطر زیاد بیماری را نشان می دهد، در افرادی که در معرض خطر بالایی هستند مهار کننده های آروماتازی مطلوب می باشد.

مبتلایان به سرطان پستان هورمون مثبت در معرض خطر عود بیماری حتی دهها سال بعد از تشخیص اولیه هستند. بنابراین مطالعات در مورد تاموکسیفن و مهار کننده های آروماتاز به دوره های ۵ ساله بسط داده می شوند. دو

مطالعه کارآزمایی بالینی به مقایسه درمان ۵ و ۱۰ ساله تاموکسیفن پرداخته اند و یک بهبودی کم ولی واضحی (۲/۸٪ بهبودی قطعی) را در مرگ و میر در دوره درمانی ۱۰ ساله گزارش کردند. همانگونه که انتظار میرفت افزایش میزان سرطان اندومتر(رحم) و بیماریهای ترومبوآمبولیک (لخته شدن خون در وریدها و جابجا شدن لخته ها در سیستم عروقی بدن) با افزایش دوره درمان ملاحظه شد (جدول ۲). یک مطالعه جداگانه در بررسی استفاده ۵ و ۱۰ ساله مهارکننده های آروماتاز به این نتیجه رسیده است که با درمان طولانی تر عود دوردست بیماری کاهش نشان می دهد و هیچ گونه بهبودی در میزان بقاء کلی با طولانی کردن دوره درمان با مهارکننده های آروماتاز دیده نشده، درحالیکه میزان شروع استئوپنی های جدید و شکستگی (عوارض جانبی مهار کننده های آروماتازی) بطور واضحی افزایش داشته است. بنابراین، درمان طولانی مدت هورمونی با سود کم اما افزایش سمیت دارویی همراه بوده که باید در بیماران با خطر بالا مورد توجه قرار گیرد.

تصمیم گیری برای اینکه بیماران HR یا ERBB2 مثبت چه زمانی شیمی درمانی را به هورمون درمانی اضافه کنند، بر عهده متخصصان بالینی است. تظاهرات بالینی پاتولوژیک مانند مرحله آناتومیک و درجه تومور مهم هستند ولی مولفه های ناقصی برای ارزیابی خطر و حساسیت شیمیایی می باشند. اندازه گیری چندگانه ریسک ژنومی مبتنی بر RNA برای تخمین پیش آگهی و پیش بینی مزایای شیمی درمانی ایجاد شده است. جدول شماره ۳ شواهد چاپ شده آینده نگر در مورد ارزش این تستها را بطور خلاصه بیان می کند.

دو علامت مشخصه، نمره عود مجدد ۲۱ ژن (21-gene recurrence score) و بررسی ۷۰ ژن-70 (gene assay) توسط انجمن آمریکایی انکولوژی بالینی به منظور راهنمایی در تصمیم گیری تجویز شیمی درمانی ادجوانت برای بیماران ERBB- /HR+ بدون درگیری غدد لنفاوی بر اساس شواهد با کیفیت بالا توصیه شده است. شواهد محدودتری در این زمینه نشان می دهند که این تستهای ژنومی به طور مشابه در تعیین مزایای شیمی درمانی و پیش آگهی در سرطان پستان ERBB- /HR+ با درگیری غدد لنفاوی مشابه هستند (جدول ۳). با این حال، از آنجا که داده ها در مراحل اولیه هستند و می توانند تکمیل شوند، استفاده از نمرات ریسک ژنومی به عنوان شاخصی از مزایای شیمی درمانی در بیماران با غدد لنفاوی مثبت، مورد پذیرش عمومی نمی باشد.

Table 3. Summary From Prospective Evaluations of Genomic Risk Scores for Chemotherapy Decision Making in Nonmetastatic Breast Cancer^a

	21-Gene Assay				70-Gene Assay				
	TAILORx ^{25,27}	TAILORx ²⁷	TAILORx ²⁷	TAILORx ²⁷	WGSG PlanB ²⁶	RxPONDER ²⁸	RxPONDER ²⁸	MINDACT ²⁹	MINDACT ²⁹
Total patients, No.	1619	6711	6711	1389	348	TBD	TBD	1550	1550
Score category ^b	Low (≤ 10)	Intermediate (11-25)	Intermediate (11-25)	High (≥ 26)	Low (≤ 11)	Low-intermediate (≤ 25)	High (≥ 26)	Clinical high risk/MammaPrint low risk	Clinical high risk/MammaPrint low risk
Long-term outcome	96.8% 9-y Distant recurrence-free interval (± 0.7 SE)	94.5% 9-y Distant recurrence-free interval (± 0.5 SE) ^c	95.0% 9-y Distant recurrence-free interval (± 0.5 SE) ^c	86.8% 9-y Distant recurrence-free interval (± 1.7 SE)	98.4% 3-y Disease-free survival (95% CI, 97.0%-99.8%)	Not yet reported	Not yet reported	94.4% 5-y Distant recurrence-free survival (95% CI, 92.3%-95.9%)	95.9% 5-y Distant recurrence-free survival (95% CI, 94.0%-97.2%)
Chemotherapy receipt of included patients	No	No (by randomization)	Yes (by randomization)	Yes	No	Randomized ^d	Yes	No (by randomization)	Yes (by randomization)
Nodal status of included patients	N0	N0	N0	N0	N0-N1	N1	N1	N0-N1	N0-N1

Abbreviations: HR, hormone receptor; MINDACT, Microarray in Node-Negative and 1 to 3 Positive Lymph Node Disease May Avoid Chemotherapy; NI, 1-3 positive lymph nodes; RxPONDER, Rx for Positive Node, Endocrine Responsive Breast Cancer; TAILORx, Trial Assigning Individualized Options for Treatment; TBD, to be determined; WGSG, West German Study Group.

^a In these prospective studies, genomic biomarkers were used to stratify patients into low risk, intermediate risk, or high risk. None of the low-risk patients received chemotherapy, while all of the high-risk patients received chemotherapy. Those who were at intermediate risk were randomized to chemotherapy or no chemotherapy. Of note, all patients were HR+/ERBB2- except in the MINDACT study, where 9.5% of

patients had other breast cancer subtypes. All HR+ patients received adjuvant endocrine therapy.

^b Scale from 0 to 100, with 0 being the best prognosis and 100 being the worst prognosis.

^c In TAILORx, there was no significant benefit for chemotherapy with scores ≤ 25 in the overall treatment population. However, there was some suggestion of chemotherapy benefit for women ≥ 50 years old with scores 21-25, possibly caused by chemotherapy-mediated ovarian suppression, which should be discussed with patients.

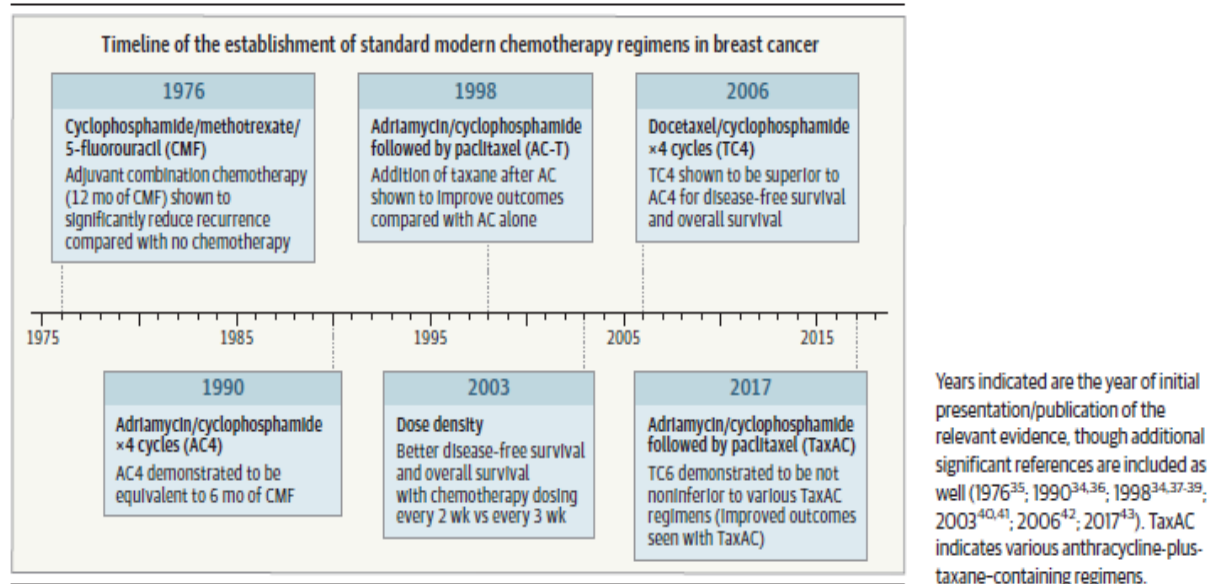
^d Chemotherapy vs no chemotherapy.

انتخاب رژیم شیمی درمانی برای انواع ERBB2-

علیرغم خطرات کوتاه مدت و بلند مدت، شیمی درمانی برای جلوگیری از عود بیماری در بسیاری از بیماران مبتلا به سرطان پستان مرحله I-III همچنان یک درمان ضروری است. شیمی درمانی تنها درمان سیستمیکی است که در سرطان پستان سه گانه منفی اثربخش بوده و یک درمان مهم برای افزودن به درمان هورمونی یا درمان مستقیم ERBB2 در بیماران مبتلا به سرطان پستان هورمون مثبت / ERBB2- و یا ERBB2+ بترتیب می باشد. یک مطالعه متاآنالیز در ۱۰۰۰۰۰ خانمی که در کارآزماییهای بالینی شیمی درمانی در مبتلایان به سرطان پستان زودرس وارد شده اند، نشان داد که رژیم شیمی درمانی حاوی دوز بالای Antracycline (در مقایسه با عدم انجام شیمی درمانی) بطور قابل ملاحظه ای مرگ و میر ۱۰ ساله سرطان پستان را به حدود یک سوم (نسبت ریسک ۰/۶۴ با میزان اشتباه استاندارد ۰/۰۹) کاهش می دهد، که با بیشترین بقای مفید در ۵ ساله اول پس از تشخیص همراه می باشد. مثل درمان هورمونی ادجوانت برای هورمون رسپتور مثبتها، تومورهای با خطر بالاتر از شیمی درمانی قطعاً سود بیشتری خواهند برد.

بسیاری از رژیم‌های مختلف شیمی درمانی نئوادجوانت و ادجوانت ممکن است در سرطان پستان در مراحل اولیه مورد توجه قرار گیرند. مهمترین مطالعات آینده نگری که منجر به ایجاد رژیم های استاندارد جدید شده اند، در شکل ۱ نشان داده شده اند.

Figure 1. The Development of Modern Neoadjuvant/Adjuvant Chemotherapy Regimens in Breast Cancer



بطور کلی رژیم‌های Docetaxel/Cyclophosphamide، Adriamycin/ Cyclophosphamide، و Cyclophosphamide/Methotrexate/5-Fluorouracil همگی انتخاب‌های معقولانه ای برای بیماران با خطر پایین هستند، در جایی که مزایای شیمی درمانی کمتر و سمیت دارویی به ویژه جزء ملاحظات مهم هستند. رژیم های شیمی درمانی که شامل هر دو داروی Anthracycline (مانند Adriamycin) و تاکسان (مانند Adriamycin/cyclophosphamide و پس از آن Taxan) هستند به حداکثر کاهش خطر کمک می کنند و مناسب ترین انتخاب در بیماران با خطر بالا هستند. بخصوص استفاده از Anthracycline به نظر می رسد که مهمترین انتخاب در بیماران با درگیری غدد لنفاوی و بیماری سه گانه منفی TN می باشد. سمیت های داروهای شیمی درمانی در جدول ۲ لیست شده اند. در بیمارانی که یک دوره کامل شیمی درمانی نئوادجوانت با Anthracycline و Taxane دریافت کردند، مشخص نیست که چه زمانی درمان اضافی در صورتیکه باقیمانده بیماری در جراحی یافت شود، باید به بیمار تجویز شود. یک مطالعه اخیر نشان داده است که Capecitabine می تواند میزان عود را کاهش داده و باعث بهبود بقاء در بیمارانی که بیماری آنها پس از

شیمی درمانی نئوآدجوانت باقی مانده است، بشود، اما سوالات بسیاری در مورد این عملکرد بدون جواب باقی مانده اند.

نوع سه گانه منفی TN

با وجود پیش آگهی نسبتاً نامطلوب (جدول ۱)، شیمی درمانی عموماً برای همه بیماران مبتلا به تومورهای سه گانه منفی بزرگتر از ۵ میلیمتر، حتی با غدد لنفاوی زیر بغلی منفی تجویز می شود. داروهای شیمی درمانی تنها داروهای تایید شده توسط FDA برای بیماران سه گانه منفی غیر متاستاتیک می باشند. بدلیل اینکه اصلاح آسیب DNA ناکارآمد به عنوان مشخصه برخی تومورهای سه گانه منفی می باشد، تحقیقات در زمینه شیمی درمانی DNA-crosslinking platinum مورد توجه می باشد. ۲ مطالعه کارآزمایی بالینی راندوم شده در مبتلایان به سرطان پستان سه گانه منفی TN که درمان شیمی درمانی نئوآدجوانت با و بدون Carboplatin دریافت کرده اند، گزارش شده است و هر دو مطالعه بهبودی قابل توجهی را در پاسخ کامل پاتولوژیک Pathologic Complete Response (pCR) جراحی، زمانیکه Carboplatin اضافه شده است گزارش دادند (از ۴۲٪ به ۵۴٪ در یک مطالعه و از ۳۷٪ به ۵۳٪ در مطالعه دیگر). اما فقط یکی از مطالعات بهبودی قابل توجه در بقاء بدون بیماری در گروهی که شامل Carboplatin نشان دادند و در این مورد، سایر اجزاء رژیم شیمی درمانی شامل عامل alkylating agent نبودند. بنابراین نقش نمکهای پلاتینیومی در درمان بیماران مبتلا به سرطان پستان که در مراحل ۱ تا ۳ و سه گانه منفی هستند، نامشخص باقی مانده است.

پاسخ پاتولوژیک کامل به درمان (رفع تومور از پستان و غدد لنفاوی) در زمان جراحی به عنوان یک بیومارکر پیش آگهی، برای تومورهای سه گانه منفی درمان شده با شیمی درمانی نئوآدجوانت بسیار مناسب می باشد. در یک مطالعه متاآنالیز، پیش آگهی در بیماران درمان شده با شیمی درمانی نئوآدجوانت، که پاسخ پاتولوژیک کامل به درمان داشته اند در مقایسه با افرادی که پاسخ نداشتند، بهبود نشان داده است (نسبت خطر ۰/۲۴ برای بقاء بدون عارضه با پاسخ پاتولوژیک کامل به درمان). برای بیماران سه گانه منفی که پاسخ پاتولوژیک کامل به درمان نداشتند، رویکرد درمانی جدید لازم است و شیمی درمانی پلاتینیوم یکی از استراتژیهای است که در چندین مطالعه بالینی بررسی شده است. همانگونه که بحث شد، امروزه بر اساس شواهد، تنها استراتژی آدجوانت در دسترس در این شرایط، درمان تک عاملی Capecitabine می باشد.

نوع ERBB2+

پیشرفت در درمان هدفمند ERBB2 یکی از بزرگترین پیشرفتها در زمینه درمان سرطان پستان است. Trastuzumab به عنوان یک آنتی بادی تک سلولی که دامنه خارج سلولی ERBB2 را مورد هدف قرار می

دهد، اولین بار در دهه ۱۹۹۰ وارد کارآزمایی‌های بالینی شد. ۴ مطالعه کارآزمایی راندوم شده با ادجوانت نشان دادند که افزودن ۱ ساله Trastuzumab به شیمی درمانی ادجوانت استاندارد، میزان بقا بدون بیماری و میزان بقا کلی بیماران مبتلا به سرطان پستان ERBB2+ با نسبت خطر میزان بقا بدون بیماری ۰/۷۵-۰/۴۸ با ارجحیت اضافه کردن Trastuzumab به رژیم درمانی، را بطور واضحی بهبود می بخشد. در حالیکه رژیم‌های مختلف درمانی که به Trastuzumab اضافه شده است در مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفتند، ۲ مورد راهنماهای بالینی رژیم‌های شیمی درمانی نئوادجوانت و ادجوانت ترکیب شده را در مراحل ۲ و ۳ ERBB2+ سرطان پستان ترجیح می دهند که در آمریکا شامل Docetaxel/Carboplatin و Adriamycin/Cyclophosphamide Paclitaxel می باشند (سمیت قابل توجه داروها را در جدول شماره ۲ ملاحظه نمایید). مقایسه های آینده نگر نشان دادند که دوره ۲ ساله نئوادجوانت/ ادجوانت Trastuzumab بهتر از دوره ۱ ساله نیستند، در حالیکه در بیشتر مطالعات و نه همه آنها درمان کمتر از یکسال به بیش از یکسال ارجحیت دارد. حتی درمان ۹ هفته ای با ادجوانت Trastuzumab به عدم درمان در بیماران ERBB2+ سرطان پستان ارجحیت دارد.

در ادامه تاثیرات بارز Trastuzumab در پیشگیری از عود و مرگ در سرطان پستان ERBB2+، مطالعات بعدی بر روی ۲ مورد تمرکز کرده اند: (۱) کاهش تعداد عوامل شیمی درمانی در بیماران با ریسک پایین (۲) افزودن عوامل جدید در بیماران با ریسک بالا. در یک مطالعه تک گروهی با تعداد ۴۰۶ بیمار که اغلب تومورهای بزرگتر از ۲ سانتی متر و غده لنفاوی منفی داشتند، با ادجوانت Paclitaxel به مدت ۱۲ هفته و ادجوانت Trastuzumab به مدت ۱ سال درمان شده اند. دوره عدم عود بیماری در مدت ۷ سال ۹۷/۵٪، ۵ مورد عود موضعی و ۴ مورد عود بیماری در دوره پیگیری ۷ ساله گزارش شده است. با در نظر گرفتن پیامدهای عالی طولانی مدت و کاهش سمیت همراهی شیمی درمانی تک دارویی، Paclitaxel/Trastuzumab در حال حاضر یک درمان استاندارد برای بیماران با تومورهای کوچک نود منفی ERBB2+ می باشد.

در مبتلایان به سرطان پستان ERBB2+ با ریسک بالا، استفاده از Trastuzumab و Neratinib سبب کاهش بیشتر ریسک عود در مقایسه با رژیم‌های استاندارد حاوی Trastuzumab شده است. Pertuzumab یک آنتی بادی تک سلولی است که دامنه دیمشدن ERBB2 را مورد هدف قرار می دهد. در فاز ۳ کارآزمایی راندوم شده ۴۸۰۴ بیمار با مراحل ۱ تا ۳ سرطان پستان، Pertuzumab سبب بهبودی کم ولی واضح در بقا ۳ ساله بدون بیماری تهاجمی (۹۴/۱٪) با Trastuzumab در مقابل ۹۳/۲٪ در مقابل پلاسبو، نسبت خطر: ۰/۸۱ با دامنه اطمینان ۱-۰/۶۶، با وضوح آماری ۰/۰۴۵) شده است. در آنالیز زیر گروهها،

کاهش خطر با Pertuzumab در زیر گروه HR- با نود مثبت دیده شد اما در بیماران HR+ با نود منفی دیده نشده است. اگرچه از نظر آماری قدرت Power این مطالعه در حدی نبود که بتواند ارزیابی درستی در زیر گروهها داشته باشد و دوره پیگیری نسبتاً کوتاه بوده است. در حال حاضر، در بیماران با ریسک بالا که با اندازه تومور و موقعیت نودها مشخص می شوند، رژیمهای درمانی که شامل Pertuzumab باشند معقولانه است، در حالیکه در بیماران با ریسک کم افزودن سمیت و هزینه ها به سختی قابل توجیه می باشد.

Neratinib یک مولکول کوچک خوراکی مهارکننده تیروزین کینازی از اعضای خانواده HER چندگانه که شامل ERBB است، می باشد. فاز ۳ کارآزمایی تصادفی شده با ۲۸۴۰ بیمار به مقایسه درمان ادجوانت با Neratinib روزانه بمدت یکسال با پلاسبو متعاقب تکمیل شیمی درمانی نئوادجوانت/ ادجوانت با Trastuzumab برای بیماران مبتلا به سرطان پستان ERBB2+ پرداخته اند. بقاء ۵ ساله بدون بیماری تهاجمی به نفع مصرف Neratinib (۹۰/۲٪) با Neratinib در مقابل ۸۷/۷٪ با پلاسبو، نسبت خطر: ۰/۷۳ با دامنه اطمینان ۰/۹۲-۰/۵۷ با وضوح آماری ۰/۰۰۸) بوده است. برخلاف مطالعه ادجوانت با Pertuzumab، سود بقاء بدون بیماری پیشرفته فقط در زیر گروه HR+ و نه HR- دیده شد، اگرچه دلایل این نتیجه واضح نمی باشد. در حال حاضر هیچگونه شواهد مستقیمی به نفع استفاده از ادجوانت Neratinib در بیماری که با Pertuzumab درمان شده باشد یا برعکس آن، مشاهده نشده است و کارآزماییهای بزرگی که یکی را مورد بررسی قرار دادند استفاده از دیگری را مدنظر قرار ندادند. در نهایت تا به امروز در هیچ کدام از این داروها زمانیکه به عنوان درمان ادجوانت استفاده شدند، سودی برای بقاء کلی دیده نشده است.

درمان موضعی برای بیماران مبتلا به سرطان پستان غیر متاستاتیک

جراحی:

درمان جراحی سرطان پستان در دهه های گذشته به طور قابل ملاحظه ای پیشرفت کرده است و پیشرفت هایی برای به حداقل رساندن عوارض زیبایی و عملکردی درازمدت در درمان موضعی به وجود آمده است. بر اساس دهها سال تحقیق، رویکرد استاندارد، یا انجام ماستکتومی توتال و یا خارج کردن حاشیه آزاد همراه با رادیوتراپی است که فرض می کنیم مارژینهای آزاد به ما می دهد. این ۲ رویکرد از لحاظ عدم عود و بقاء کلی یکسان می باشند. کنتراندیکاسیونهای جراحی محافظه کارانه یا Conservative شامل موارد زیر می باشد:

۱) وجود میکروکلسیفیکاسیونهای منتشر مشکوک در تصویربرداری پستان

۲) مثبت شدن مارژینها پس از انجام لامپکتومی

۳) بیماری که با خارج کردن یک ناحیه از بافت پستان نتایج رضایتمندی به لحاظ زیبایی نخواهد داشت، مگر در بیمارانی که با وسواس انتخاب شده باشند.

۴) بعضی بیماریهای کلاژن - عروقی مانند اسکلوئودرمی

۵) سابقه رادیوتراپی قبلی

مدیریت جراحی غدد لنفاوی زیر بغل بطور جداگانه از جراحی پستان باید مورد توجه قرار گیرد. برداشتن غدد لنفاوی هم به منظور تشخیص (تعیین میزان گسترش آناتومیکی سرطان پستان) و هم به منظور درمان (حذف سلولهای سرطانی) انجام می شود. تصمیم گیری جراحی منوط به این است که آیا درگیری غدد لنفاوی بصورت واضح در زمان تشخیص وجود دارد و آیا درمان سیستمیک با نئوادجوانت تجویز شده است.

برداشتن غدد لنفاوی زیر بغلی (Axillary lymph node dissection; ALND)، در هر بیماری که در زمان تشخیص، درگیری بالینی آشکار زیر بغلی داشته باشد و به عنوان درمان اولیه تحت عمل جراحی قرار می گیرد، به عنوان یک مراقبت استاندارد شناخته شده است. در رویکرد عمومی کارآزماییهای بالینی نشان دادند که در خانمهای مبتلا به سرطان پستان نود منفی (cNO)، هیچگونه تفاوت آماری واضحی بین عود موضعی یا پیامدهای بقاء در خانمهایی که تحت عمل کامل ALND قرار گرفتند در مقایسه با خانمهایی که تحت بیوپسی غده لنفاوی نگهبان (Sentinel Lymph node; SLN) با تبدیل به ALND فقط در بیمارانی که SLN مثبت داشتند، مشاهده نشده است. توجه داشته باشید که نتیجه منفی کاذب در بیوپسی SLN در مواردی که از نظر بالینی غدد لنفاوی منفی هستند (cNO) و جراحی به عنوان درمان اول انجام می شود، ۵-۱۰٪ است، که اشاره به این دارد که باقیماندن بیماری در محل زیر بغل پیامدهای طولانی مدت ندارد.

مطالعات بعدی نشان دادند که انجام ALND حتی در همه بیماران SLN مثبت ضروری نیست. نقطه عطف گروه جراحان انکولوژی کالج آمریکایی (American College of Surgeons Oncology Group; ACOSOG) در کارآزمایی Z0011 بود که ۸۹۱ مورد بیمار با سرطان پستان cNO که ابعاد تومور آنها کمتر از ۵ سانتی متر بود و ۱ تا ۲ SLN مثبت داشتند (بیمارانی که گسترش خارج غددی بزرگ داشتند از مطالعه خارج شدند)، را تحت عمل لامپکتومی و رادیوتراپی پستان قرار دادند. بیماران بصورت تصادفی به دو گروه ALND و یا بیوپسی SLN تقسیم شدند که تفاوتی در بقاء بدون عود موضعی و یا دوردست و بقاء کلی گزارش نشد.

در کارآزمایی AMAROS (After Mapping of the Axilla: Radiotherapy or Surgery) طراحی مشابهی انجام گرفت بجز اینکه تعدادی از بیماران تحت عمل ماستکتومی قرار گرفتند و بیماران با

SLNs مثبت، بصورت تصادفی تحت عمل ALND و یا رادیوتراپی زیر بغل قرار گرفتند. همانند مطالعه ACOSOG Z0011 در این مطالعه نیز هر دو گروه non-ALND و یا بیوپسی SLN از نظر پیامدهای طولانی مدت یکسان بودند. در هر دو مطالعه ادم لنفاوی در گروهی که تحت عمل ALND قرار گرفتند شایعتر بود (۲۳٪ در مقابل ۱۱٪ در گروه غیر ALND).

بنابراین در بیماران cno که تحت عمل حفظ پستان قرار گرفته اند و سایز تومور زیر ۵ سانتی متر و قبل از درمان سیستمیک فقط ۱ یا ۲ SLN مثبت دارند، در بیشتر موارد بیوپسی SLN به تنهایی با اضافه کردن رادیوتراپی زیر بغل در بیماران انتخاب شده، جهت درمان زیر بغل کافی است. درمان جراحی بیمارانی که درمان سیستماتیک نئوآدجوانت دریافت کرده اند در حال تغییر و تحول است. چندین کارآزمایی تصادفی شده و یک متا آنالیز اخیر، نشان دادند که درمان شیمی درمانی نئوآدجوانت باعث افزایش واجد شرایط بودن بیماران برای جراحی حفظ پستان، بدون به خطر انداختن پیامدهای طولانی مدت می شود. برخی شواهد نشان می دهند که در بیمارانی که از نظر بالینی نود مثبت هستند (cn1) و بعد از درمان نئوآدجوانت به cno تبدیل می شوند، میزان منفی کاذب بیوپسی SLN مشابه بیمارانی است که ابتدا تحت عمل جراحی قرار گرفتند به این شرط که برای شناسایی SLN حداکثر تلاش انجام شود (مانند استفاده از روش Dual SLN mapping، قرار دادن کلیپس برای نودی که در بیوپسی درگیر تشخیص داده شده و بازیابی نود کلیپس شده در زمان SLND و بازیابی حداقل ۳ SLNs). بنابراین دستورالعملها و راهنماهای بالینی فعلی عموماً از انجام بیوپسی SLN در شرایط تبدیل cn1 به cno با حذف ALND در بیمارانی که SLN منفی با معیارهای دقیق دارند، حمایت می کنند. اما درمان بهینه بیماری غدد لنفاوی پس از درمان با نئوآدجوانت یک حوزه تحقیقاتی فعال می باشد.

رادیوتراپی

پرتودرمانی (رادیوتراپی) در سرطان پستان ممکن است به همه پستان و یا قسمتی از آن (بعد از لامپکتومی)، به قفسه سینه (بعد از ماستکتومی) و به منطقه غدد لنفاوی داده شود. پرتودرمانی پس از لامپکتومی به عنوان جزئی از درمان استاندارد حفظ پستان می باشد. یک متاآنالیز با ۱۰۸۰۱ بیمار نشان داده است که پرتودرمانی متعاقب لامپکتومی با کاهش عود سرطان پستان (موضعی یا دوردست) به حدود نصف (از ۳۵٪ به ۱۹/۳٪) و میزان مرگ ناشی از سرطان پستان به یک سوم (از ۲۵/۲٪ به ۲۱/۴٪) بترتیب در طی ۱۰ و ۱۵ سال همراه بوده است. همانند درمانهای سیستمیک ادجوانت نسبت سود حاصل از پرتودرمانی صرف نظر از ریسک کلی سرطان پستان تقریباً ثابت

است. بنابراین سود قطعی در بیمارانی که بیماری با ریسک بالا دارند زیاد است و برعکس فاصله اطمینان از میزان مرگ و میر در بیماران با کمترین خطر در تومورهای نود منفی صفر می باشد.

کارآزماییهای آینده نگر میزان سودمندی دوره پرتودرمانی را پس از عمل لامپکتومی و اینکه چگونه بیماران از یک میزان اشعه سود می برند را مورد بررسی قرار دادند. در حالیکه دوزهای استاندارد قبلی پس از لامپکتومی ۵۰ گری روی ۲۵ فراکشن بود، شواهد بیشتر اخیر نشان دادند که برنامه هیپوفراکشن (حدوداً ۴۲/۵ گری روی ۱۶ فراکشن) در کاهش خطر عود موضعی موثر و از نظر زیبایی اگر موثرتر نباشد، مساوی است.

بنابراین در راهنماهای بالینی فعلی یک برنامه هیپوفراکشن برای کل پستان ارجحیت دارد. پرتو درمانی به قسمتی از پستان بعد از لامپکتومی در مقابل پرتودرمانی تمام پستان، رویکردی است که در بیماران با ریسک پایین ۵۰ ساله و بالاتر بطور عمده مورد مطالعه قرار گرفته است. اگرچه برخی مطالعات، پرتودرمانی به بخشی از پستان را با افزایش ریسک عود موضعی و به لحاظ ظاهری با کمی بدشکلی همراه می دانند، اما داده های در حال ظهور با این نتایج مغایرت دارند و اجماع راهنماهای بالینی از انجام پرتودرمانی قسمتی از پستان در زمان غیر جراحی در بیماران با ریسک پایین حمایت می کند. تجویز یک بوست اشعه بخصوص به بستر تومور به کنترل موضعی و نه بقاء کلی کمک می کند و باید در بیماران با ریسک بالا مورد توجه قرار گیرد. کارآزماییهای بالینی تصادفی شده بیشتری نشان دادند که در خانمهای مبتلا به سرطان پستان ۶۰ ساله و بالاتر یا ۷۰ ساله و بالاتر که ریسک کمی دارند و HR+/ERBB2- هستند، انجام پرتودرمانیکل پستان پس از عمل لامپکتومی بر روی عود دوردست و میزان کلی بقاء هیچگونه تاثیری ندارد (هرچند حذف پرتودرمانی منجر به کمی افزایش میزان خطر مشکلات موضعی می شود). انجام پرتودرمانی برای تمام پستان باید بطور فردی بر اساس مشخصات خانمهای مسن تر مورد بحث قرار گیرد.

پرتودرمانی پس از ماستکتومی شامل تابش اشعه به قفسه سینه می باشد، که برخی اوقات با یک بوست به محل اسکار ماستکتومی و یا پرتودرمانی غدد موضعی ادغام می شود. یک متآنالیز (تعداد ۸۱۳۵ نفر) حاصل از مطالعات کارآزماییهای بالینی تصادفی شده که در مورد پرتودرمانی متعاقب ماستکتومی با ALND می باشد نشان داده است که در بیمارانی که غدد لنفاوی منفی دارند، دریافت اشعه پس از عمل ماستکتومی با عود و یا پیامدهای بقاء همراه نمی باشد. اما در بیمارانی که غدد لنفاوی مثبت دارند، پرتودرمانی پس از ماستکتومی سبب بهبود در ریسک عود کلی و موضعی و مرگ و میر سرطان پستان می شود. توجه داشته باشید که این متآنالیز فاصله سالهای ۱۹۶۴ تا ۱۹۸۶ را در بر می گیرد و احتمال دارد که مزایای پرتودرمانی پس از ماستکتومی در رژیم های مدرن درمان سیستمیک اساساً کمتر باشد. افزودن پرتودرمانی به غدد موضعی (شامل زیر بغل، پاراکلاویکولار، و

یا به غدد داخلی پستان (internal mammary) متعاقب لامپکتومی و یا ماستکتومی با بهبودی واضحی در میزان بقاء بدون بیماری همراه می باشد ولی با بقاء کلی رابطه ای ندارد و ممکن است که باعث افزایش سمیت اشعه مانند ذات الریه و ادم لنفاوی شود. مزایای پرتودرمانی موضعی غدد لنفاوی در خانمهایی که تحت عمل ALND قرار گرفتند دیده شده است. با توجه به نداشتن سود کلی بقاء، پرتودرمانی غدد لنفاوی حتی در بیماران دارای غدد لنفاوی مثبت، برای همه تجویز نمی شود اما باید در بیمارانی که وسعت بیشتری از درگیری غدد دارند و یا از نظر بیولوژی ریسک بالایی دارند، مورد توجه قرار گیرد.

درمان سیستمیک در مبتلایان به سرطان پستان متاستاتیک

بیش از ۱۵۰ هزار خانم با تشخیص سرطان پستان متاستاتیک در آمریکا زندگی می کنند. حدود ۴۱۰۰۰ مرگ در اثر سرطان پستان بطور سالانه اتفاق می افتد، که به علت بیماری متاستاتیک می باشند. میانه بقاء کلی بیماران مبتلا به انواع سرطان پستان در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. فاکتورهای مرتبط با تومور و سطح بیماری از نظر پیش آگهی بسیار مهم هستند: درگیری احشایی، درگیری مغز، و مناطق درگیر چندگانه همگی پیش آگهی را بدتر می کنند، درحالیکه وضعیت عملکردی بهتر، سن جوانتر در زمان تشخیص، درگیری فقط استخوانی، و فاصله زمانی طولانی تر از زمان تشخیص تا عود متاستاتیک همگی پیش آگهی را بهبود می بخشد. یک مرور کلی در مورد رویکردهای درمان سیستمیک در بیماران متاستاتیک در زیرگروههای سرطان پستان شامل: رژیم استاندارد که در اوایل درمان استفاده می شود (early line) بعلاوه داروهایی که در دوره های درمانی بعدی مورد توجه قرار می گیرند (Later lines خط درمانهای بعدی) در شکل ۲ نشان داده شده اند. چند اصل کلی مهم هستند. در بیماران مبتلا به سرطان پستان نوع -ERBB2/HR+، درمان اولیه باید بر اساس هورمون درمانی بخصوص با ادغام با یک مهار کننده Cyclin dependent Kinase (CDK)4/6 مانند Palbociclib، Abemaciclib یا Ribociclib در خط اول و یا دوم درمان باشد. بعد از اینکه مقاومت به درمانهای هورمونی در دسترس به وجود آمد، بیمار به درمان با شیمی درمانی انتقال داده می شود. کارآزماییهای بالینی تصادفی شده متعددی نشان دادند که بقاء کلی با درمان تک دارویی single agent در برابر شیمی درمانی ترکیبی در بیماران متاستاتیک یکسان می باشد و با سمیت کمتر و بهبود کیفیت زندگی بیماران همراه است. بنابراین مراقبت استاندارد شامل درمان تک دارویی بدنال شیمی درمانی است.

همین مطلب در مورد بیماران متاستاتیک سه گانه منفی درست است که شیمی درمانی سیتوتوکسیک تنها گزینه درمانی در بیماران بدون موتاسیون BRCA1/2 می باشد (جائیکه با مهار کننده های آنزیمهای poly

[PARP] [adenosine diphosphate-ribose] polymerase تایید شده باشند). در بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک ERBB2+ ، خط اول درمان استاندارد تاکسان باضافه Trastuzumab و Pertuzumab است و اغلب به عنوان خط دوم درمان از Antibody-drug conjugate trastuzumab استفاده می شود. متعاقب درمان معمولاً یک داروی جدید شیمی درمانی (یا درمان هورمونی اگر HR+ باشد) با یک دارویی که ERBB2- را هدف قرار دهد ترکیب می شود و ادامه درمان با دارویی که- ERBB2 را هدف قرار می دهد حتی بعد از پیشرفت با درمان قبلی ضد ERBB2 با بهبود پیامدها همراه است.

جدول شماره ۴ داروهای جدیدی را که توسط FDA برای بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک در طی ۶ سال گذشته به تایید رسیده ، خلاصه کرده است.

Figure 2. Standard Approach to Therapy of Metastatic Breast Cancer

Breast cancer receptor subtype	Therapeutic approach		Notes
Hormone receptor positive (HR+) and ERBB2-	<p>Serial endocrine therapy-based regimens until disease is endocrine resistant, then transition to single-agent chemotherapy</p> <p>Initial line(s) of therapy Aromatase Inhibitor plus CDK4/6 inhibitor^a Median progression-free survival = 24.8 mo Overall response rate = 53%-59%</p> <p>In some patients, CDK4/6 inhibitor may be reserved for second line</p> <p>Later lines of therapy Hormonal and/or targeted therapy Fulvestrant ± everolimus Exemestane + everolimus Tamoxifen Abemaciclib^b (if ≥1 line prior hormonal therapy and ≥1 line prior chemotherapy) Olaparib or talazoparib (if germline BRCA1/2 mutation) If resistant to multiple lines of hormonal therapy, transition to single-agent chemotherapy.</p>		In general, premenopausal women with HR+ metastatic breast cancer should undergo treatment to achieve medical or surgical menopause.
ERBB2+	<p>ERBB2-targeted agent combined with chemotherapy, or combined with endocrine therapy if HR+</p> <p>Initial line(s) of therapy Taxane^c + trastuzumab + pertuzumab^d Median progression-free survival = 18.5 mo Overall response rate = 80%</p> <p>Selected patients with HR+/ERBB2+ disease can receive endocrine therapy plus ERBB2-targeted therapy</p> <p>Ado-trastuzumab emtansine^e Median progression-free survival = 9.6 mo Overall response rate = 47%</p> <p>Later lines of therapy ERBB2-targeted agent plus chemotherapy or endocrine therapy if HR+ Trastuzumab + chemotherapy Trastuzumab + endocrine therapy Lapatinib + capecitabine</p>		ERBB2+ brain metastases are common (eventually occurring in up to 50% of patients with metastatic disease) and may be treated with both local (radiation, surgery) and systemic therapies. ^f
Triple-negative	<p>Single-agent chemotherapy</p> <p>Initial line(s) of therapy Single-agent chemotherapy^g Taxane Median progression-free survival = 4.5 mo Overall response rate = 36%</p> <p>Platinum Median progression-free survival = 3.1 mo Overall response rate = 31%</p> <p>Anthracycline</p> <p>Later lines of therapy Single-agent chemotherapy^h Capecitabine Eribulin Vinorelbine Gemcitabine Olaparib or talazoparib (if germline BRCA1/2 mutation)</p>		There is no single recommended first-line chemotherapy regimen.

This approach to treatment represents the authors' institution, has not been evaluated in a randomized trial, and may not reflect all reasonable approaches to treatment. For patients with metastatic disease recurrence, the approach should be tailored based on therapies received in the neoadjuvant/adjuvant setting. In all patients, treatment should be tailored based on individual tolerability. Major phase 3 trials supporting initial line(s) of therapy are referenced. Available clinical trials should also be considered at all points. Local treatment modalities (surgery and radiation) may be indicated to palliate localized symptoms. Denosumab or bisphosphonate should be added in patients with bony metastases. A comprehensive list of recommended therapies for each breast cancer subtype can be found in National Comprehensive Cancer Network Guidelines: Breast Cancer. Adapted in part from the National Comprehensive Cancer Network Guidelines: Breast Cancer, Version 3.2018.⁵⁰ CDK indicates cyclin-dependent kinase.

^a Fulvestrant is preferable if the patient had recent progression while taking an aromatase inhibitor. PALOMA-2⁷⁸; MONARCH 3⁷⁹; and MONALEESA-2 trials.⁸⁰

^b There are no data to support abemaciclib after progression with prior CDK4/6 inhibitor use.

^c If taxane contraindicated, can substitute vinorelbine.

^d CLEOPATRA trial.⁸¹

^e EMILIA trial.⁸²

^f Kabraji et al.⁸³

^g TNT trial.⁸⁴

^h Other agents not administered in initial lines are also acceptable options.

برای بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک سه گانه منفی درمانهای موثرتری مورد نیاز است. داده های اخیر نشان دادند که antibody-drug conjugated در بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک سه گانه منفی که قبلا درمان گرفته اند فعالیت های امیدوار کننده ای دارند و فازهای نهایی کارآزماییهای بالینی آنها در حال اجرا می باشند. یک کارآزمایی اخیر فاز ۳ (تعداد ۹۰۲) با Nab-paclitaxel به علاوه مهار کننده برنامه ریزی شده (PD-L1) programmed death ligand 1 (PD-L1) و یا پلاسبو سبب بهبود بقاء بدون پیشرفت بیماری برای ترکیب شیمی درمانی و ایمونوتراپی می شود. این مطالعه منجر به یک رویکرد استاندارد جدید برای حداقل برخی بیماران با سرطان پستان متاستاتیک می شود. درگیری مغز تقریبا در ۱۰ تا ۲۰٪ مبتلایان به سرطان پستان

متاستاتیک تشخیص داده می شود و درمان آنها همچنان یک چالش درمانی است. خانمهای با بیماری نوع ERBB2+ و سه گانه منفی در معرض خطر بالاتری از درگیری مغزی هستند. نفوذپذیری ضعیف بسیاری از درمانهای سیستمیک به علت مانع خونی-مغزی، ویژگیهای متمایز محیط مغزی و تفاوتهای ژنومیک در مغز در مقابل توده های غیر متاستاتیک مغزی، ممکن است بهبودی را محدود سازد.

Table 4. New Metastatic Breast Cancer Drug Approvals by the US Food and Drug Administration in the Past 6 Years (2013-Present)

Drug Name	Drug Class	Drug Mechanism	MBC Indication ^a	Notable Toxicities ^b
Hormone Receptor+/ERBB2-				
Abemaciclib ^{79,88,89}	CDK4/6 inhibitor	Inhibit progression through the cell cycle	With aromatase inhibitor; as first-line endocrine therapy	<ul style="list-style-type: none"> Myelosuppression (anemia: 29%, neutropenia: 46%, thrombocytopenia: 16%) Transaminase elevation (12%-13%) Diarrhea (86%; 13% grade 3 and above) Fatigue (40%)
			With fulvestrant; ≥1 prior line of endocrine therapy for MBC	
			≥1 Prior line of endocrine therapy and ≥1 prior line of chemotherapy for MBC	
Palbociclib ^{78,102}	CDK4/6 inhibitor		With aromatase inhibitor; as first-line endocrine therapy	<ul style="list-style-type: none"> Myelosuppression (anemia: 24%, neutropenia: 80%, thrombocytopenia: 16%) Fatigue (37%)
			With fulvestrant; ≥1 prior line of endocrine therapy for MBC	
Ribociclib ^{80,103}	CDK4/6 inhibitor		With aromatase inhibitor; as first-line endocrine therapy	<ul style="list-style-type: none"> Myelosuppression (anemia: 19%, neutropenia: 74%, thrombocytopenia: <15%) Transaminase elevation (15%-16%) Fatigue (37%)
			With fulvestrant; as first-line endocrine therapy or after ≥1 prior line of endocrine therapy for MBC	
ERBB2-				
Olaparib ⁹²	PARP inhibitor	Interfere with normal cellular DNA damage repair	Patients with deleterious germline BRCA mutation; ≥1 prior line of chemotherapy (and ≥1 prior line of endocrine therapy if HR+) for MBC	<ul style="list-style-type: none"> Myelosuppression (anemia: 40%, neutropenia: 27%, thrombocytopenia: <15%) Fatigue (29%) Nausea (58%)
Talazoparib ¹⁰⁴	PARP inhibitor		Patients with deleterious germline BRCA mutation	<ul style="list-style-type: none"> Myelosuppression (anemia: 53%, neutropenia: 35%, thrombocytopenia: 27%) Fatigue (50%) Nausea (49%)
ERBB2+				
Trastuzumab-emtansine ⁸²	ERBB2-targeted antibody-drug conjugate	Delivery of cytotoxic chemotherapy specifically to ERBB2+ tumor cells	Following prior therapy with trastuzumab and taxane	<ul style="list-style-type: none"> Thrombocytopenia (28%) Transaminase elevation (17%-22%) Fatigue (35%) Nausea (39%)

Abbreviations: CDK, cyclin-dependent kinase; MBC, metastatic breast cancer; PARP, poly-ADP ribose polymerase.

^a Indications for use are summaries only and further details are available in original trial publications as referenced.

^b Notable toxicities are those that are common and/or clinically relevant in standard clinical practice. Grading refers to Common Terminology Criteria for Adverse Events, where toxicity is graded on a scale of 1 (least severe) to 5 (most severe).

نقش ژنوم در تصمیم گیری درمان

جهش ژنتیکی در BRCA1 و BRCA2 تنها تغییرات DNA هستند که با درمان هدفمندی که تأثیرات بالقوه ای در سرطان پستان نشان داده اند، همراه است. تقریباً ۵٪ از بیماران مبتلا به سرطان پستان حامل جهشهای ژنتیکی BRCA1 و یا BRCA2 هستند که ژنهای سرکوبگر توموری هستند که عملکرد ترمیم خرابیهای DNA را سبب می شوند. =

مهار آنزیمهای PARP بطور خاص سلولهای فاقد BRCA را در بخش مرگ مصنوعی هدف قرار می دهد. در سال ۲۰۱۸، FDA مهار کننده های PARP مانند Olaparib و Talazoparib را برای بیماران با سرطان متاستاتیک مقاومی که جهش ژنتیکی BRCA1/2 دارند، مورد تایید قرار داد (جدول ۴). اختلال در ترمیم عدم ه.خوانیها (mismatch repair) یا میزان بالای عدم ثبات میکروساتلایتها، از نظر FDA اندیکاسیونهای مورد تایید استفاده از ایمونوتراپی با Pembrolizumab (آنتی بادی ضد برنامه ریزی مرگ سلولی PD-1) در هر بدخیمی مقاوم می باشد، اگرچه تعداد کمی از تومورهای پستانی (۱-۲٪) این تغییرات را دارند.

در غیر این صورت و در خارج از یک کارآزمایی بالینی، میزان توالی DNA تومور در تصمیم گیری درمانی مبتلایان به سرطان پستان تعیین کننده نمی باشد. جهش فعال کننده سلولهای سوماتیک در ERBB2 و ژن گیرنده استروژن ESR1 در برخی بیماران مبتلا به سرطان پستان دیده شده است و شواهد بالینی کاملتری نشان میدهند که هر دو جهش ممکن است پاسخ و مقاومت به درمانهای استاندارد را پیش بینی کنند: جهش های فعال کننده ERBB2 امکان حساسیت به Neratinib و جهشهای ESR1 مقاومت به مهارکننده های آروماتاز و تا حد زیادی حفظ حساسیت به Fluvestrant را سبب می شوند. کارآزماییهای آینده نگر برای بیماران که جهشهای مخصوصی دارند در حال اجراست و در حال حاضر خارج از مطالعات بالینی هیچ یک از جهشها دلالتی برای درمان ندارند.

نابرابری در سرطان پستان

مقدار قابل توجهی از مرگ و میرهای سرطان پستان ناشی از نابرابریهای بهداشتی است. میزان مرگ و میر ناشی از سرطان پستان در سیاهپوستان آمریکایی ۴۱٪ بیشتر از سفیدپوستان آمریکایی است و این نابرابری از دهه ۱۹۹۰ بطور پیوسته ای افزایش یافته است. مطالعه ای توسط پایگاه داده های مرکز ملی سرطان آمریکا که در ۵۶۳۴۹۷ نفر از زنان سفید پوست و سیاهپوست مبتلا به سرطان پستان انجام شده، نشان داده است که زنان سیاهپوست با

احتمال بیشتر بدون بیمه هستند و یا بیمه حداقل درمان را دارند (۲۲/۷٪ در مقابل ۸/۴٪)، تومورهای HR- (۳۵/۲٪ در مقابل ۱۹/۳٪) و تومورهای بزرگتر دارند (۱۶/۴٪ در مقابل ۹/۸٪) می باشد. ۴ عامل اساسی که سبب اختلاف در میزان مرگ و میر زنان سیاهپوست مبتلا به سرطان پستان در مقایسه با زنان سفید پوست می شود برترتیب کاهش اهمیت شامل وضعیت بیمه، ویژگیهای تومور (مثل سایز تومور و موقعیت گیرنده ها)، بیماریهای همراه و درمان سرطان پستان (مانند جراحی، رادیوتراپی و شیمی درمانی) می باشد. مستقل از نژاد و قومیت، وضعیت اجتماعی و اقتصادی پایینتر به پیامدهای ضعیف تری منجر می شود. تعهد به مطالعه و ریشه کن کردن نابرابریها در کل جوامع دارای بیماران سرطان پستان ضروری است.

محدودیت ها

این مقاله مروری دارای محدودیتهای متعددی می باشد. اول اینکه، جنبه های درمانی سرطان پستان ممکن است مختص یک موسسه باشد و برخی از الگوهایی که در این مقاله توصیف شده انعکاسی از نظرات نویسندگان این موسسه (پژوهشکده سرطان Dana-Farber ، دانشکده پزشکی هاروارد) است. دوم اینکه داروهایی که در مورد آنها صحبت شده داروهایی هستند که مورد تایید و دسترس در آمریکا هستند و در سطح بین المللی متفاوت هستند. سوم اینکه آمارهای تشخیصی و پیش آگهی مربوط به خانمهای آمریکایی است که تحت غربالگری ماموگرافی قرار گرفتند و ممکن است در جمعیتهای سایر ملل و جاهایی که غربالگری ندارند مورد استفاده نباشد.

نتیجه گیری

سرطان پستان شامل ۳ زیر گروه اصلی است که بر اساس گیرنده های استروژنی و پروژسترونی و تقویت ژن ERBB2 طبقه بندی می شوند. این ۳ نوع دارای پروفایل خطرات متمایز و استراتژیهای درمانی مختلفی هستند. درمان بهینه برای هر بیمار بستگی به نوع تومور، مرحله آناتومیک سرطان، و ترجیحات بیمار دارد.

منبع:

Adrienne G Waks, Eric P Winer. Breast Cancer Treatment: A Review. JAMA. 2019; 321(3): 288-300.

مترجم:

بینا اسلامی، دکترای تخصصی بهداشت باروری، مرکز تحقیقات بیماریهای پستان، دانشگاه علوم پزشکی تهران.