

Τα ΝΕΑ της ΕΧΕΜ



Ελληνική Χειρουργική
Εταιρεία Μαστού
Hellenic Society of Breast Surgeons

ΤΕΥΧΟΣ 10

ΜΑΡΤΙΟΣ-ΑΠΡΙΛΙΟΣ

2020

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος

Βασίλειος Βενιζέλος

Αντιπρόεδρος

Μιχαήλ Κοντός

Γεν. Γραμματέας

Κορνηλία Αναστασάκου

Ταμίας

Ελευθερία Ιγνατιάδου

Μέλη

Ιωάννης Νατσιόπουλος

Θεόδωρος Κοντούλης

Σοφοκλής Λανίτης

Τα ΝΕΑ της
ΕΧΕΜ

Διανέμεται δωρεάν

Ιδιοκτησία

Ελληνική Χειρουργική

Εταιρεία Μαστού

Εκδότης

Β. Βενιζέλος

Υπεύθυνη Σύνταξης

Κ. Αναστασάκου

Συντακτική Επιτροπή

Α Γιαννοπούλου, Θ. Κοντούλης,
Σ. Λανίτης, Α. Μανίκα, Ι. Νατσιόπουλος,
Μ. Σταθουλοπούλου, Β. Σταφυλά,
Ε. Φαλιάκου

Χαιρετισμός προέδρου ΕΧΕΜ



Αγαπητά μέλη,

Μετά από ένα μεγάλο διάστημα όπου η Πανδημία του νέου Κορωνοϊού έθεσε όλο τον πλανήτη σε τεράστια δοκιμασία, ευχή όλων μας είναι να επιστρέψουμε επιτέλους στην περιβόητη κανονικότητα.

Θεωρώ ότι η περίοδος που ακολουθεί θα είναι ακόμα πιο δύσκολη και για το λόγο αυτό, όλοι εμείς που ανήκουμε στους φορείς της δημόσιας Υγείας θα πρέπει να κατευθύνουμε σωστά τις ασθένειες μας ώστε να αποφύγουν την άσκοπη έκθεση καθώς πολλές από αυτές ανήκουν σε ευπαθείς ομάδες.

Αυτό σημαίνει ότι θα πρέπει πιθανόν να τροποποιηθούν κάποιες συνθήκες τόσο στη διαχείριση των Follow up όσο και στους θεραπευτικούς χειρισμούς και τα χειρουργεία. Ήδη σε προηγούμενη αλληλογραφία μας, σας έχουν αποσταλεί οδηγίες σύμφωνα με τους διεθνείς Οργανισμούς και Κέντρα διαχείρισης των παθήσεων του Μαστού.

Με μεγάλη χαρά επίσης δημοσιεύουμε το νέο τεύχος του ηλεκτρονικού περιοδικού της ΕΧΕΜ το οποίο όπως πάντα περιλαμβάνει σπουδαία άρθρα αξιόλογων συναδέλφων που είμαι σίγουρος ότι θα τα ευχαριστηθείτε.

Θα ήθελα να σας επισημάνω ότι το φετινό συνέδριο της ΕΧΕΜ λόγω των ειδικών συνθηκών της πανδημίας και της αβεβαιότητας που επικρατεί, αναβάλλεται οριστικά, μετά από ομόφωνη απόφαση του Δ.Σ. για τις 19-21 Νοεμβρίου 2021.

Επίσης το τριήμερο "Advanced Master Class of Breast Surgery" με ομιλητές από το εξωτερικό και live χειρουργεία που απευθυνόταν σε ειδικευμένους χειρουργούς μαστού μεταφέρεται για του χρόνου.

Φέτος αντί του συνεδρίου προγραμματίζουμε, και θα ενημερωθείτε στην πορεία, μια σειρά Webinar συνεδριάσεις με πολύ ενδιαφέροντα θέματα.

Εύχομαι σε όλους σας και στις οικογένειές σας υγεία, υπομονή και σύνεση για να ξεπεράσουμε αυτή τη δύσκολη περίοδο

Βασίλης Βενιζέλος

Περιεχόμενα

Θέμα	Σελ.	Θέμα	Σελ.
• Διαχείριση των B3 αλλοιώσεων του μαστού	4	• Η συμβολή των υπερήχων στην διάγνωση του DCIS.	14
• Χειρουργική διαχείριση της τοπικής υποτροπής στο μαστό, μετά από ευρεία εκτομή του όγκου και ακτινοβολήση ολόκληρου του μαστού	8	• Θηλώδεις αλλοιώσεις του μαστού	33
• Μεταστατικός καρκίνος μαστού (de novo)- Νεότερα δεδομένα και μελλοντικές κατευθύνσεις.	10	• Ανακατασκευή Μαστού με χρήση ελεύθερων κρημών: Μια σύνοψη της σύγχρονης πρακτικής	37



Χαιρετισμός από την υπεύθυνη Σύνταξης



Αγαπητοί Συνά-
δελφοι,

Χριστός Ανέστη!
Χρόνια πολλά!

Όταν δημοσιεύ-
θηκε το τελευταίο
τεύχος προ τριμή-
νου δύσκολα θα
μπορούσαμε να

φανταστούμε τα δεινά που περίμεναν
τον πλανήτη μας. Ο ύπουλος κορωνοϊ-
ός μπήκε στη ζωή μας και ανέτρεψε τα
πάντα σε διεθνές επίπεδο. Η χώρα μας
έκανε ως τώρα καλή δουλειά, ο ορθός
λόγος θριάμβευσε και ελπίζω να συνε-
χίσει να θριαμβεύει, γιατί είμαστε ακό-
μη στην αρχή του δρόμου. Οι γιατροί
και νοσηλευτές που βρίσκονται δίπλα
στους πάσχοντες, όπως και όσοι στηρί-
ζουν τις ζωτικές ανάγκες της κοινωνίας
μας είναι άξιοι πολλών συγχαρητηρίων
και έμπρακτης στήριξης.

Εμείς, ως μαστολόγοι και χειρουργοί

μαστού, στεκόμαστε δίπλα στις ασθε-
νείς μας, παλιές και νέες. Με τη νέα
κατάσταση πολλά τακτικά χειρουργεία
και επεμβατικές πράξεις ανεβλήθησαν.
Γι' αυτό και είναι σημαντικό να υπάρχει
ένας αλγόριθμος για το χειρισμό των
ασθενών με κάποιο μαστολογικό πρό-
βλημα, ιδιαίτερα δε με καρκίνο του
μαστού ή κάποιο ύποπτο εύρημα κατά
τη διάρκεια της πανδημίας. Για αυτό το
λόγο η EXEM είχε αποστείλει στα μέλη
της στις αρχές Απριλίου σχετικές οδη-
γίες της Society of Surgical Oncology
και της American Society of Breast
Surgeons.

Το τεύχος αυτό είναι αποτέλεσμα της
συνεργασίας δύο πολύ αξιόλογων συ-
ναδέλφων, του κου Στέργιου Δουβετζέ-
μη από την Αθήνα και του κου Σταύρου
Χατζόπουλου από τη Θεσσαλονίκη.
Περιέχει άρθρα σχετιζόμενα με τη δι-
αχείριση των Β3 βλαβών όπως και την
αντιμετώπιση της τοπικής υποτροπής
μετά από χειρουργείο διατήρησης και

ακτινοθεραπεία από τον κο Δουβετζέ-
μη, άρθρο του κου Χατζόπουλου για
την αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς
όγκου στον δε νονο μεταστατικό καρκί-
νο του μαστού, άρθρο του κου Γιώργου
Κυρόπουλου για την απεικόνιση του
DCIS, άρθρο των κκ Ηλέκτρας Αθανασί-
ου και Εύας Μιχαλοπούλου για τα νεό-
τερα δεδομένα σχετικά με τις θηλώδεις
βλάβες και την κατάταξή τους, και- τέ-
λος- άρθρο του πλαστικού χειρουργού
κυρίου Ιωάννη Κωνσταντινίδη για την
ανακατασκευή του μαστού με χρήση
αυτόλογων κρημνών.

Ελπίζω να το απολαύσετε.

Κλείνοντας, θα ήθελα να ευχηθώ υγεία
σε σας και στις οικογένειές σας και ελ-
πίζω η ανθρωπότητα με αλληλεγγύη
και κυρίως σύνεση να μπορέσει να
αντιμετωπίσει αυτόν τον ύπουλο και εν
πολλοίς άγνωστο εχθρό.

Κορνηλία Αναστασάκου



Χαιρετισμός **Στέργιος Ε. Δουβετζέμης** | MD, PhD, FRCS, FEBS, Χειρουργός Μαστού, Διευθυντής Χειρουργός Μαστού, Νοσοκομείο Metropolitan General, Consultant Oncoplastic & Reconstructive Breast Surgeon, Guy's & St Thomas' NHS FT London, Senior Lecturer, School of Medicine, King's College London



Αγαπητοί συνάδελφοι,

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον

πρόεδρο της EXEM, κύριο Βενιζέλο, το ΔΣ της EXEM και την υπεύθυνη σύνταξης του ηλεκτρονικού περιοδικού, κυρία Αναστασάκου, για την τιμή της ανάθεσης της επιμέλειας σύνταξης του 10ου τεύχους του ηλεκτρονικού περιοδικού της εταιρείας μας, ως Guest Editors, μαζί με τον φίλο και συνάδελφο κύριο Σταύρο Χατζόπουλο. Στο σημείο αυτό θέλω κι εγώ με τη σειρά μου να επικροτήσω την πολύ αξιόλογη προσπάθεια που γίνεται όλο αυτό το διάστημα με το περιοδικό, το οποίο μέχρι στιγμής έχει φιλοξενήσει υψηλού επιπέδου αρθρογραφία.

Και στο παρόν τεύχος ζητήσαμε από καταξιωμένους συνάδελφους που ερ-

γάζονται στην Ελλάδα και το εξωτερικό να μας αναπτύξουν θέματα τα οποία ελπίζουμε ότι θα βρείτε ενδιαφέροντα. Προσωπικά επέλεξα να αναφερθώ σε δύο θέματα, τα οποία θεωρώ ότι έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Το πρώτο είναι η διαχείριση των λεγόμενων B3 αλλοιώσεων του μαστού και το δεύτερο είναι η χειρουργική διαχείριση της τοπικής υποτροπής στο μαστό, μετά από ευρεία εκτομή του όγκου και ακτινοβολήση ολόκληρου του μαστού.

Επίσης, ο καλός φίλος και συνάδελφος κύριος Ιωάννης Κωνσταντινίδης, Πλαστικός και Επανορθωτικός Χειρουργός, θα μας αναπτύξει την ανακατασκευή του μαστού με τη χρήση ελεύθερων κρημνών.

Κλείνοντας, θα ήθελα να ευχηθώ μέσα από την καρδιά μου σε όλες και όλους υγεία και δύναμη. Ο κορωνοϊός

SARS-CoV-2 και η επακόλουθη νόσος COVID-19 που προκαλεί ήρθε να μας υπενθυμίσει κάτι που, λόγω και της φύσης του λειτουργήματος που ασκούμε, το γνωρίζουμε ήδη πολύ καλά. Ότι δεν υπάρχει πιο πολύτιμο αγαθό από την υγεία, η οποία σε καμία περίπτωση δεν είναι δεδομένη. Είναι αυτονόητο, δυστυχώς, ότι οι γυναίκες δεν έπαψαν και δε θα πάψουν να νοσούν από καρκίνο μαστού για όσο διαρκεί η πανδημία. Συνεπώς, όλοι όσοι εμπλεκόμαστε στη διάγνωση και τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, καλούμαστε να προσαρμόσουμε την πρακτική μας στις τροποποιημένες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες και συστάσεις, ώστε να συνεχίσουμε να ασκούμε το λειτούργημά μας με τον καλύτερο δυνατό τρόπο, διαφυλάσσοντας τόσο την υγεία των ασθενών μας, όσο και τη δική μας.

Χαιρετισμός **Σταύρος Ε. Χατζόπουλος** | MD, MSc, FEBS, Χειρουργός Μαστού.

Αγαπητοί συνάδελφοι



Θα ήθελα να ευχαριστήσω το ΔΣ της EXEM και την κα Αναστασάκου, υπεύθυνη σύνταξης του ηλεκτρονικού περιοδικού, για την ανάθεση της

επιμέλειας του 10ου τεύχους μαζί με τον αγαπητό συνάδελφο και φίλο κο Δουβετζέμη. Για editorial διάλεξα

τον μεταστατικό καρκίνο μαστού, ένα θέμα που προσωπικά πιστεύω ότι θα μας απασχολήσει περισσότερο τα επόμενα χρόνια και θα κεντρίσει περισσότερο χειρουργικό ενδιαφέρον. Επίσης ο κος Κυρόπουλος (Ακτινοδιαγνώστης) θα μας αναλύσει την απεικονιστική συμπεριφορά του πάντα επίκαιρου DCIS ενώ η κα Αθανασίου με την κα Μιχαλοπούλου θα αναπτύξουν τις θηλώδεις βλάβες με τα νεότερα δεδομένα στην κατάταξή τους.

Την περίοδο που γράφονται αυτές οι

σειρές, η ανθρωπότητα βιώνει πρωτόγνωρες στιγμές με τα περισσότερα κράτη να έχουν μπει σε «καραντίνα» λόγω της πανδημίας του κορονοϊού. Πολλοί συνάδελφοι δίνουν καθημερινές μάχες στις εντατικές με ιδιαίτερο σθένος κρατώντας «Θερμοπύλες». Θα θέλαμε να αφιερώσουμε αυτή την προσπάθεια σε αυτούς τους συναδέλφους εκφράζοντας έτσι τις ευχαριστίες και την εκτίμησή μας.



Διαχείριση των B3 αλλοιώσεων του μαστού.



Στέργιος Ε. Δουβετζίμης | MD, PhD, FRCS, FEBS, Χειρουργός Μαστού,
Διευθυντής Χειρουργός Μαστού, Νοσοκομείο Metropolitan General,
Consultant Oncoplastic & Reconstructive Breast Surgeon,
Guy's & St Thomas' NHS FT London,
Senior Lecturer, School of Medicine, King's College London

Η επιλογή του θέματος αυτού οφείλεται στο γεγονός ότι το τελευταίο εξάμηνο που επεστρεψα από το Λονδίνο παρατήρησα ότι η πρακτική στην Ελλάδα διαφέρει κατά πολύ, σε σχέση με την αντίστοιχη στο Ηνωμένο Βασίλειο. Στην Ελλάδα η συντριπτική πλειοψηφία των B3 αλλοιώσεων αντιμετωπίζεται χειρουργικά (ενώ δεν είναι λίγες και οι περιπτώσεις όπου ασθενείς με κλινικά ή απεικονιστικά ευρήματα δεν υποβάλλονται καν σε προεγχειρητική βιοψία core και καταλήγουν απευθείας στο χειρουργείο για βιοψία εκτομής), εν αντιθέσει με τα περισσότερα κέντρα μαστού στην Αγγλία, όπου η χειρουργική εκτομή για τις B3 αλλοιώσεις προτιμάται μόνον όταν το Vacuum-Assisted Excision (VAE) αντενδείκνυται (π.χ. όταν πρόκειται για Cellular Fibroepithelial Lesions ή Papillary Lesions με ατυπία), όταν δεν είναι πρακτικά εφικτό (π.χ. όταν η βλάβη βρίσκεται πολύ κοντά στο δέρμα ή είναι μεγάλη) ή όταν το VAE δεν είναι διαθέσιμο. Αυτή η διαφορά στην αντιμετώπιση οφείλεται σε διάφορους παράγοντες, όπως το πολύ υψηλό κόστος του VAE, η περιορισμένη διαθεσιμότητά του, η ιδεοληψία πολλών ασθενών ή και χειρουργών ότι η εκτομή με VAE δεν είναι ογκολογικά ασφαλής κλπ.

Παρά τις πιθανές επιπλοκές του VAE, με κυριότερη την πιθανότητα δημιουργίας αιματώματος, είναι δεδομένο πλέον ότι πρόκειται για μια

ασφαλή μέθοδο, εφόσον εκτελείται από έμπειρα χέρια και όταν χρησιμοποιείται επί ενδείξεων. Η διαχείριση των B3 αλλοιώσεων απαιτεί στενή συνεργασία εξειδικευμένου χειρουργού μαστού (μαστολόγου) και εξειδικευμένου ακτινοδιαγνώστη μαστού, ενώ το VAE μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε από τον ακτινολόγο είτε από το μαστολόγο, με απαραίτητη προϋπόθεση την ύπαρξη ανάλογης εκπαίδευσης για την τεχνική αυτή. Συστήνεται η απόφαση για VAE ή χειρουργική βιοψία να βασίζεται σε ενδείξεις και να είναι αποτέλεσμα συζήτησης ογκολογικού συμβουλίου, ενώ είναι αναγκαίο τα αποτελέσματα της χειρουργικής βιοψίας ή του VAE να συζητούνται στο ογκολογικό συμβούλιο, το οποίο και θα αποφασίζει εάν η δειγματοληψία είναι επαρκής καθώς και για την περαιτέρω διαχείριση της εκάστοτε ασθενούς, εφόσον αυτό κρίνεται απαραίτητο.

Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα του VAE προφανώς είναι ότι δίνει τη δυνατότητα εκτενούς δειγματοληψίας της βλάβης, χωρίς την ανάγκη διαγνωστικής βιοψίας εκτομής, γεγονός που σημαίνει ότι αποφεύγεται μια μη αναγκαία χειρουργική επέμβαση, καθώς και η δημιουργία τομής στο μαστό. Η ύπαρξη μιας επιπλέον τομής για μια διαγνωστική εκτομή, η οποία δεν είναι αναγκαία, μπορεί σε πρώτο χρόνο να φαντάζει επουσιώδης, όμως εάν η ασθενής αυτή αναπτύξει καρκίνο μαστού στο μέλλον, η θέση

της τομής αυτής μπορεί να επηρεάσει τη χειρουργική προσέγγιση και να περιορίσει τις διαθέσιμες επιλογές.

Τα περισσότερα στοιχεία που παρατίθενται είναι από τα NHS Breast Screening multidisciplinary working group guidelines for the diagnosis and management of breast lesions of uncertain malignant potential on core biopsy (B3 lesions), που δημοσιεύθηκαν το 2018, για τη διαγνωστική προσέγγιση των B3 αλλοιώσεων, δηλαδή των βλαβών με ασαφές δυναμικό κακοήθειας στη βιοψία core [1]. Το B3 προφανώς αναφέρεται στο αποτέλεσμα πρωτογενούς εκτίμησης, δηλαδή της ιστολογικής από τη βιοψία core ή το Vacuum-Assisted Biopsy (VAB). Εξ' ορισμού, όταν μια αλλοίωση είναι B3, σημαίνει ότι είναι απαραίτητη επιπλέον δειγματοληψία, είτε γιατί πρόκειται για ετερογενείς βλάβες οι οποίες πρέπει να ελεγχθούν περαιτέρω ή γιατί πρόκειται για βλάβες οι οποίες ενίοτε σχετίζονται με κακοήθεια. Η επιπλέον δειγματοληψία παραδοσιακά γινόταν με την ανοιχτή βιοψία εκτομής. Πλέον, το VAE είναι η μέθοδος εκλογής για τη λεπτομερή δευτερογενή εκτίμηση της συντριπτικής πλειοψηφίας των βλαβών αυτών. Το VAE πρέπει να αποσκοπεί σε ευρεία δειγματοληψία του συνόλου της βλάβης, ενώ απαραίτητη είναι και η εναπόθεση marker clips στα σημεία δειγματοληψίας. Η σωστή θέση των clips πρέπει πάντοτε να επιβεβαιώνεται μετά το πέρας της διαδικασίας.



Η δειγματοληψία πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον 12 x 7 gauge cores, το οποίο αντιστοιχεί σε περίπου 4gr ιστού. Επίσης συστήνεται να ζυγίζεται το συνολικό βάρος του ιστού που αφαιρείται, μετά το πέρας της διαδικασίας. Η πιθανότητα αναβάθμισης της ιστολογικής σε κακοήθεια για το σύνολο των B3 αλλοιώσεων είναι περίπου 17% [1-4]. Είναι αυτονόητο ότι το άρθρο αυτό αναφέρεται στη δευτερογενή εκτίμηση της B3 αλλοίωσης, μετά τη βιοψία core και ότι εάν από το VAE προκύψει αναβάθμιση της ιστολογικής σε κακοήθεια, η ενδεδειγμένη θεραπευτική χειρουργική προσέγγιση παραμένει η παραδοσιακή χειρουργική εκτομή της βλάβης. Τέλος, όπως προαναφέρθηκε, ακόμη και για τη δευτερογενή εκτίμηση, σε συγκεκριμένες περιπτώσεις B3 αλλοιώσεων η χειρουργική βιοψία εκτομής παραμένει η μέθοδος εκλογής, ενώ εξακολουθεί να είναι η μοναδική επιλογή, όπου το VAE δεν είναι διαθέσιμο ή δεν είναι πρακτικά εφικτό.

Ο όρος B3 περιλαμβάνει τις εξής αλλοιώσεις (τα ονόματα των B3 αλλοιώσεων έχουν διατηρηθεί και στα αγγλικά, για την ακριβέστερη απόδοση του νοήματος):

- **Atypical intraductal epithelial proliferation (AIDEP) ή άτυπη ενδοπορική υπερπλασία.** Περιλαμβάνει τις αλλοιώσεις που παλαιότερα αναφέρονταν ως **ADH**. Αυτές συνήθως προκύπτουν από τη δειγματοληψία μικροαποτιτανώσεων. Η πιθανότητα αναβάθμισης σε κακοήθεια είναι 18%-87% για δειγματοληψία με βελόνα 14g, ενώ η αντίστοιχη πιθανότητα αναβάθμισης σε κακοήθεια είναι μόνο 10-39% για δειγματοληψία με βελόνα 11g ή 9g, γεγονός που σημαίνει ότι η εκτενέστερη δειγματοληψία με VAE έχει μια επιπλέον θετική προγνωστική αξία της τάξης του 20.9% (pooled value) [5-7].

- **Lobular Neoplasia (LN) ή λοβιακή νεοπλασία.** Περιλαμβάνει τις βλά-

βες που παλαιότερα αναφέρονταν ως **atypical lobular hyperplasia** (άτυπη λοβιακή υπερπλασία) και **lobular carcinomas in situ (LCIS)**. Φυσικά εξαιρείται το **Pleomorphic lobular carcinoma in situ** (πλειόμορφο LCIS) που θεωρείται ανάλογο του DCIS, συνεπώς θεωρείται βλάβη B5a και όχι B3. Η LN σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου μαστού (KM) και στους δύο μαστούς, αλλά και με αναβάθμιση της B3 ιστολογικής σε DCIS ή διηθητικό KM. Σε πολλές περιπτώσεις οι αλλοιώσεις αυτές είναι τυχαία ευρήματα σε βιοψία και είναι απεικονιστικά occult. Το συνολικό ποσοστό αναβάθμισης της ιστολογικής για τη LN είναι 27%. Συστήνεται η εκτενής δειγματοληψία με VAE [8-14].

- **Flat epithelial atypia (FEA) ή επίπεδη επιθηλιακή ατυπία.** Περιλαμβάνει τις αλλοιώσεις columnar cell (κυλινδρικών κυττάρων) με ατυπία. Αυτές συχνά προκύπτουν από τη δειγματοληψία μικροαποτιτανώσεων. Το συνολικό ποσοστό αναβάθμισης της ιστολογικής για τις βλάβες αυτές είναι 13-21%. Συστήνεται η εκτενής δειγματοληψία με VAE. Οι columnar cell αλλοιώσεις με ή χωρίς υπερπλασία είναι καλοήθεις και δεν συμπεριλαμβάνονται στις B3 βλάβες [15, 16].

- **Radial Scar (RS)/Complex sclerosing lesion (CSL) ή ακτινωτή ουλή/σύνθετη σκληρυντική αλλοίωση.** Η διαφορά ανάμεσα στις δύο αυτές βλάβες έγκειται στο μέγεθός τους, με τις RS να είναι μικρότερες των 10mm και τις CSL να είναι μεγαλύτερες. Απεικονιστικά χαρακτηρίζονται από διαταραχή της αρχιτεκτονικής ή δορυφόρες βλάβες. Η πιθανότητα αναβάθμισης της ιστολογικής σε κακοήθεια σχετίζεται στενά με την ύπαρξη ατυπίας. Επί απουσίας ατυπίας η πιθανότητα αναβάθμισης της ιστολογικής είναι χαμηλή (<10%), ενώ εάν συνυπάρχει ατυπία, το ποσοστό αυτό αυξάνεται σε 36%. Συστήνεται η εκτενής δειγματοληψία με VAE [17-20].

- **Papillary lesions ή θηλωματώδεις**

αλλοιώσεις. Το εύρος της ιστολογικής τους μπορεί να είναι από B2 έως B5a. Η κλινική τους εικόνα περιλαμβάνει έκκριμα θηλής, πορεκτασία ή παρουσία σαφώς περιεγραμμένης μάζας στο υπερηχογράφημα μαστών. Και σε αυτήν την περίπτωση η πιθανότητα αναβάθμισης της ιστολογικής σε κακοήθεια σχετίζεται στενά με την ύπαρξη ατυπίας. Επί απουσίας ατυπίας η πιθανότητα αναβάθμισης της ιστολογικής είναι χαμηλή, της τάξης του 9%, ενώ εάν συνυπάρχει ατυπία, το ποσοστό αυτό αυξάνεται σε 36%. Εάν συνυπάρχει ατυπία ή αν το μέγεθος της βλάβης είναι μεγάλο το VAE δε θεωρείται ιδανική μέθοδος δειγματοληψίας, και συστήνεται η χειρουργική εκτομή της βλάβης, χωρίς τον κατακερματισμό της [21-23].

- **Cellular fibroepithelial lesions ή ινοεπιθηλιακοί όγκοι.** Οι βλάβες αυτές είναι καλώς περιεγραμμένες. Το 37% των βλαβών αυτών είναι **φυλλοειδείς όγκοι**, αλλά η πιθανότητα αυτοί να είναι κακοήθεις είναι λιγότερο από 2%. Συστήνεται η χειρουργική εκτομή τους, ενώ εάν από την ιστολογική του χειρουργείου προκύψει φυλλοειδής όγκος είναι η απαραίτητη η ύπαρξη υγιών ορίων [24-27].

- **Mucocoele-like lesions ή βλεννώδεις αλλοιώσεις μαστού (αλλοιώσεις τύπου βλεννοκήλης).** Μπορεί να σχετίζονται με κύστες, ADH, DCIS και διηθητικό KM. Η πιθανότητα αναβάθμισης της ιστολογικής σε κακοήθεια είναι χαμηλή, επί απουσίας ατυπίας στην core biopsy. Συστήνεται η εκτενής δειγματοληψία με VAE [28].

- **Άλλες σπάνιες βλάβες** που κατηγοριοποιούνται ως B3 στην core βιοψία: **adenomyoepithelioma, microglandular adenosis, spindle cell lesions κλπ.** Οι βλάβες αυτές τυπικά παρουσιάζονται ως μάζες. Η πιθανότητα αναβάθμισης της ιστολογικής για τις βλάβες αυτές δεν έχει προσδιοριστεί, καθώς δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα. Συστήνεται η χειρουργική εκτομή τους [1].



Follow up: Μετά το πέρας της διαγνωστικής διαδικασίας για μια B3 αλλοίωση και εφόσον έχει αποκλεισθεί η ύπαρξη κακοήθειας, συστήνεται ετήσιο follow up με μαστογραφία σε κάθε περίπτωση όπου υπάρχει επιθηλιακή ατυπία, καθώς οι ασθενείς αυτές είναι μετρίου κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου μαστού στο μέλλον [1].

B3 αλλοίωση διαγνωσθείσα με βελόνα 14g ή με Vacuum-Assisted Biopsy (VAB)	Συνολική πιθανότητα αναβάθμισης της ιστολογικής	Σύσταση για επιπλέον διερεύνηση με	Σύσταση για follow up εάν τελικά δεν προκύψει κακοήθεια
Atypical intraductal epithelial proliferation (AIDEP)	21% (pooled value)	Εκτενής δειγματοληψία με VAE, περίπου 4gr ιστού (12 x 7g cores). Εάν η περιοχή των μικροαποτιτανώσεων είναι μεγάλη, συστήνεται η δειγματοληψία και από άλλα σημεία	Ετήσιος μαστογραφικός έλεγχος
Classical (not pleomorphic) lobular neoplasia (LN)	27% (pooled value)	Εκτενής δειγματοληψία με VAE, περίπου 4gr ιστού (12 x 7g cores)	Ετήσιος μαστογραφικός έλεγχος
Flat epithelial atypia (FEA)	13-21% (για την αμιγή FEA). Εάν συνυπάρχει με AIDEP +/- LN η πιθανότητα είναι μεγαλύτερη	Εκτενής δειγματοληψία με VAE, περίπου 4gr ιστού (12 x 7g cores). Εάν η περιοχή των μικροαποτιτανώσεων είναι μεγάλη, συστήνεται η δειγματοληψία και από άλλα σημεία	Ετήσιος μαστογραφικός έλεγχος
Radial scar ή papillary lesion χωρίς ατυπία	<10%	Εκτενής δειγματοληψία με VAE, περίπου 4gr ιστού (12 x 7g cores)	Μαστογραφία ανά 2 ή 3 χρόνια*
Radial scar με ατυπία	36%	Εκτενής δειγματοληψία με VAE, περίπου 4gr ιστού (12 x 7g cores)	Ετήσιος μαστογραφικός έλεγχος
Papillary lesion με ατυπία	36%	Χειρουργική εκτομή	Ετήσιος μαστογραφικός έλεγχος
Cellular fibroepithelial lesion	37% είναι Φυλλοειδείς όγκοι (εύρος 16-76%), αλλά πολύ σπάνια κακοήθεις (<2%)	Χειρουργική εκτομή	Μαστογραφία ανά 2 ή 3 χρόνια*
Mucocele-like lesion	Χωρίς ατυπία <5% Με ατυπία 21%	Εκτενής δειγματοληψία με VAE, περίπου 4gr ιστού (12 x 7g cores)	Ετήσιος μαστογραφικός έλεγχος εάν συνυπάρχει ατυπία, διαφορετικά μαστογραφία ανά 2 ή 3 χρόνια*
Άλλες σπάνιες βλάβες: Spindled cell lesion, microglandular adenosis, myofibroblastoma, adenomyo-epithelioma κλπ.	Αναλόγως της βλάβης	Χειρουργική εκτομή	Μαστογραφία ανά 2 ή 3 χρόνια*

*ανάλογα με το πρόγραμμα screening της κάθε χώρας



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pinder SE, Shaaban A, Deb R, et al. NHS Breast Screening multidisciplinary working group guidelines for the diagnosis and management of breast lesions of uncertain malignant potential on core biopsy (B3 lesions). *Clin Radiol* 2018 Aug;73(8):682-692.
2. Bianchi S, Caini S, Renne G, et al, VANCb Study Group. Positive predictive value for malignancy on surgical excision of breast lesions of uncertain malignant potential (B3) diagnosed by stereotactic vacuum-assisted needle core biopsy (VANCb): a large multi-institutional study in Italy. *Breast* 2011 Jun;20(3):264e70.
3. El-Sayed ME, Rakha EA, Reed J, et al. Predictive value of needle core biopsy diagnoses of lesions of uncertain malignant potential (B3) in abnormalities detected by mammographic screening. *Histopathology* 2008 Dec;53(6):650e7.
4. Maclean GM, Courtney SP, Umeh H, et al. Is mode of presentation of B3 breast core biopsies (screen-detected or symptomatic) a distinguishing factor in the final histopathologic result or risk of diagnosis of malignancy? *World J Surg* 2013 Nov;37(11):2607e12.
5. Lee AHS, Anderson N, Carder P, et al. Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening. Royal Coll Pathol June 2016. Available at: <https://www.rcpath.org/resourceLibrary/g150-non-op-reporting-breast-cancer-screening-jun16-pdf.html>.
6. Rakha EA, Lee AH, Jenkins JA, et al. Characterization and outcome of breast needle core biopsy diagnoses of lesions of uncertain malignant potential (B3) in abnormalities detected by mammographic screening. *Int J Canc* 2011 Sep 15;129(6):1417e24.
7. Yu YH, Liang C, Yuan XZ. Diagnostic value of vacuum-assisted breast biopsy for breast carcinoma: a meta-analysis and systematic review. *Breast Canc Res Treat* 2010 Apr;120(2):469e79.
8. Canas-Marques R, Schnitt SJ. E-cadherin immunohistochemistry in breast pathology: uses and pitfalls. *Histopathology* 2016 Jan;68(1):57e69.
9. Carder PJ, Shaaban A, Alizadeh Y, et al. Screen-detected pleomorphic lobular carcinoma in situ (PLCIS): risk of concurrent invasive malignancy following a core biopsy diagnosis. *Histopathology* 2010 Sep;57(3):472e8.
10. Menon S, Porter GJ, Evans AJ, et al. The significance of lobular neoplasia on needle core biopsy of the breast. *Virchows Arch* 2008 May;452(5):473e9.
11. Buckley ES, Webster F, Hiller JE, et al. A systematic review of surgical biopsy for LCIS found at core needle biopsy: do we have the answer yet? *Eur J Surg Oncol* 2014 Feb;40(2):168e75.
12. Hussain M, Cunnick GH. Management of lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia of the breast - a review. *Eur J Surg Oncol* 2011 Apr;37(4):279e89.
13. Hwang H, Barke LD, Mendelson EB, et al. Atypical lobular hyperplasia and classic lobular carcinoma in situ in core biopsy specimens: routine excision is not necessary. *Mod Pathol* 2008 Oct;21(10):1208e16.
14. Murray MP, Luedtke C, Liberman L, et al. Classic lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia at percutaneous breast core biopsy: outcomes of prospective excision. *Cancer* 2013;119:1073e9.
15. Fraser JL, Raza S, Chorny K, et al. Columnar alteration with prominent apical snouts and secretions: a spectrum of changes frequently present in breast biopsies performed for microcalcifications. *Am J Surg Pathol* 1998 Dec;22(12):1521e7.
16. Verschuur-Maes AH, van Deurzen CH, Monnikhof EM, et al. Columnar cell lesions on breast needle biopsies: is surgical excision necessary? A systematic review. *Ann Surg* 2012 Feb;255(2):259e65.
17. Jackman RJ, Nowels KW, Rodriguez-Soto J, et al. Stereotactic, automated, large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions: false-negative and histologic underestimation rates after long-term follow-up. *Radiology* 1999 Mar;210(3):799e805.
18. Brenner RJ, Jackman RJ, Parker SH, et al. Percutaneous core needle biopsy of radial scars of the breast: when is excision necessary? *AJR Am J Roentgenol* 2002 Nov;179(5):1179e84.
19. Donaldson AR, Sieck L, Booth CN, Calhoun BC. Radial scars diagnosed on breast core biopsy: frequency of atypia and carcinoma on excision and implications for management. *Breast* 2016 Jun 29, <https://doi.org/10.1016/j.breast.2016.06.007>. pii: S0960e9776(16)30081-9.
20. Li Z, Ranade A, Zhao C. Pathologic findings of follow-up surgical excision for radial scar on breast core needle biopsy. *Hum Pathol* 2016 Feb;48:76e80. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2015.06.028>.
21. Page DL, Salhany KE, Jensen RA, et al. Subsequent breast carcinoma risk after biopsy with atypia in a breast papilloma. *Cancer* 1996;78:258e66.
22. Eida R, Chong J, Kulkarni S, et al. Papillary lesions of the breast: MRI, ultrasound, and mammographic appearances. *AJR Am J Roentgenol* 2012 Feb;198(2):264e71.
23. Bianchi S, Bendinelli B, Saladino V, et al. Non-malignant breast papillary lesions: B3 diagnosed on ultrasound-guided 14-gauge needle core biopsy: analysis of 114 cases from a single institution and review of the literature. *Pathol Oncol Res* 2015 Jul;21(3):535e46. <https://doi.org/10.1007/s12253-014-9882-7>.
24. Wiratkapun C, Piyapan P, Lertsithichai P, et al. Fibroadenoma versus phylloides tumor: distinguishing factors in patients diagnosed with fibroepithelial lesions after a core needle biopsy. *Diagn Interv Radiol* 2014;20:27e33.
25. Evans AJ, Wilson ARM, Blamey RW, et al. Phylloides tumour. In: *Atlas of breast disease management: 50 illustrative cases*. London: W B Saunders; 1998. p. 69e70.
26. Abdulcadir D, Nori J, Meattini I, et



al. Phylloides tumours of the breast diagnosed as B3 category on image-guided 14-gauge core biopsy: analysis of 51 cases from a single institution and review of the literature. Eur J Surg Oncol 2014 Jul;40(7):859e64.

27.Rakha EA, Ho BC, Naik V, et al.

Outcome of breast lesions diagnosed as lesion of uncertain malignant potential (B3) or suspicious of malignancy (B4) on needle core biopsy, including detailed review of epithelial atypia. Histopathology 2011 Mar;58(4):626e32.

28.Rakha EA, Shaaban AM, Haider SA, et al. Outcome of pure mucocoele-like lesions diagnosed on breast core biopsy. Histopathology 2013;62:894e8.

Χειρουργική διαχείριση της τοπικής υποτροπής στο μαστό, μετά απο ευρεία εκτομή του όγκου και ακτινοβόληση ολόκληρου του μαστού.

Στέργιος Ε. Δουβετζέμης | MD, PhD, FRCS, FEBS, Χειρουργός Μαστού, Διευθυντής Χειρουργός Μαστού, Νοσοκομείο Metropolitan General, Consultant Oncoplastic & Reconstructive Breast Surgeon, Guy's & St Thomas' NHS FT London, Senior Lecturer, School of Medicine, King's College London

Αφορμή για την επιλογή του θέματος αυτού στάθηκε ένα πολύ ενδιαφέρον άρθρο που δημοσιεύθηκε πρόσφατα στο JAMA Oncology, με τα αποτελέσματα της NRG Oncology/RTOG 1014 φάσης 2 προοπτικής πολυκεντρικής κλινικής μελέτης [1]. Τα ερωτήματα στα οποία κλήθηκε να απαντήσει αυτή η μελέτη ήταν εάν η μερική ακτινοβόληση του μαστού, μετά από μια δεύτερη ευρεία τοπική εκτομή για τοπική υποτροπή στο μαστό στον οποίον είχε προηγηθεί χειρουργική διατήρησης του μαστού και ακτινοβόληση ολόκληρου του μαστού μπορεί να προσφέρει επαρκή τοπικό έλεγχο σε βάθος χρόνου καθώς και εάν η τοξικότητα που προκύπτει μετά από τη δεύτερη ακτινοβόληση του μαστού είναι σε αποδεκτά επίπεδα.

Στις ημέρες μας τα ποσοστά τοπικής υποτροπής μετά από μια αρχική ευρεία εκτομή του όγκου και ακτινοθεραπεία ολόκληρου του μαστού είναι της τάξης του 5-10%, ενώ οι προσπάθειες διατήρησης του μαστού μετά από τοπική υποτροπή έως σήμερα είχαν στεφθεί με απόλυτη αποτυχία, καθώς τα ποσοστά δεύτερης τοπικής

υποτροπής ήταν πολύ υψηλά και κυμαίνονταν από 20% έως 30% [2, 3].

Τα αποτελέσματα της NRG Oncology/RTOG 1014 μελέτης δείχνουν πως το 90% των ασθενών μπορεί με ασφάλεια να αποφύγει τη μαστεκτομή, η οποία έως και σήμερα στα μεγαλύτερα κέντρα μαστού στον κόσμο αποτελεί ουσιαστικά «μονόδρομο» για τις ασθενείς που υποτροπιάζουν [1].

Συνολικά στη μελέτη εντάχθηκαν 65 ασθενείς, εκ των οποίων οι 7 αποκλείστηκαν για διάφορους λόγους και απέμειναν 58 ασθενείς κατάλληλες για ανάλυση. Η μέση ηλικία τους ήταν 65,12 χρόνια και το μέσο follow up ήταν 5,5 χρόνια. Από το σύνολο των τοπικών υποτροπών το 40% ήταν DCIS και 60% ήταν διηθητικός καρκίνος μαστού (KM), ενώ το 91% ήταν όγκοι έως 2cm και όλες οι ασθενείς είχαν κλινικά αρνητική μασχάλη. Το 76% των υποτροπών είχαν θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς, το 57% είχαν θετικούς προγεστερινικούς υποδοχείς και το 17% ήταν HER2 θετικοί όγκοι.

Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η τοπική υποτροπή στην πενταετία ήταν 5%,

καθώς 4 από τις 58 ασθενείς υποτροπίασαν ξανά (οι 2 υποτροπές ήταν εντός του πεδίου της μερικής ακτινοβόλησης του μαστού και οι άλλες 2 ήταν εκτός). Το 10% (7 στις 58) των ασθενών κατέληξαν σε μαστεκτομή στο διάστημα αυτό (αυτές ήταν οι 4 ασθενείς που υποτροπίασαν εκ νέου, ακόμη 2 ασθενείς λόγω αδυναμίας επούλωσης της τομής και 1 ασθενής που υποβλήθηκε σε αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή επειδή ανέπτυξε ετερόπλευρο KM). Τόσο η ελεύθερη μεταστατικής νόσου επιβίωση, όσο και η συνολική επιβίωση ήταν 95%.

Για τη μερική ακτινοβόληση του μαστού χρησιμοποιήθηκε υποκλασματοποιημένο σχήμα 1.5Gy δις ημερησίως για 30 ημέρες (συνολικά 45Gy). Το 25% των ασθενών εμφάνισε grade 1 τοξικότητα, το 26% εμφάνισε grade 2 τοξικότητα, μόνον το 7% των ασθενών εμφάνισε grade 3 τοξικότητα, ενώ καμία ασθενής δεν εμφάνισε grade 4 ή 5 τοξικότητα από τη μερική ακτινοβόληση του μαστού [1]. Όλες οι ασθενείς έλαβαν επιπλέον συστηματική θεραπεία με βάση τη βιολογία της νόσου τους και τα τοπικά θεραπευτικά πρωτόκολλα.



Αξίζει να σημειωθεί πως στη βιβλιογραφία, εκτός από αυτήν την προοπτική μελέτη, υπάρχουν επίσης κάποιες μικρές αναδρομικές μελέτες με ενθαρρυντικά αποτελέσματα για ευρεία εκτομή της τοπικής υποτροπής και μερική ακτινοβολήση του μαστού, μετά από προηγηθείσα χειρουργική διατήρησης του μαστού και ακτινοθεραπεία ολόκληρου του μαστού [4-8]. Εκτός της Groupe Européen de Curiothérapie and the European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO) πολυκεντρικής αναδρομικής μελέτης, όλες οι υπόλοιπες έχουν περιορισμένο αριθμό ασθενών και μικρό follow up. Η GEC-ESTRO μελέτησε αναδρομικά

217 ασθενείς από 8 ευρωπαϊκά ινστιτούτα. Το μέσο follow up ήταν 3,9 χρόνια. Η μελέτη αυτή ανέδειξε ότι η εκ νέου τοπική υποτροπή ήταν της τάξης του 4,1% μετά από δεύτερη ευρεία εκτομή και μερική ακτινοβολήση του μαστού, ενώ το ποσοστό απομακρυσμένων μεταστάσεων ήταν 10,6% και η grade 3 και 4 τοξικότητα κυμαινόταν στα επίπεδα του 11% [9].

Αναμφίβολα τα αποτελέσματα της NRG Oncology/RTOG 1014 προοπτικής μελέτης είναι ενθαρρυντικά και έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς φαίνεται ότι το 90% των ασθενών ενδέχεται να μπορεί με ασφάλεια να απο-

φύγει τη μαστεκτομή [1]. Φυσικά πρέπει να σημειωθεί ότι αυτό προκύπτει από τα δεδομένα μιας μόνο μελέτης, με πολύ περιορισμένο αριθμό ασθενών και χωρίς μακροχρόνιο follow up. Συμπερασματικά, είναι απαραίτητη η διεξαγωγή τυχαιοποιημένων προοπτικών μελετών και μακροχρόνιο follow up, για την τεκμηρίωση της ασφάλειας της αντιμετώπισης της τοπικής υποτροπής ή ενός νέου καρκίνου στον ίδιο μαστό με εκ νέου χειρουργική διατήρησης του μαστού και μερική ακτινοβολήσή του.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1.Arthur D, Winter K, Kuerer H, et al. Effectiveness of Breast-Conserving Surgery and 3-Dimensional Conformal Partial Breast Reirradiation for Recurrence of Breast Cancer in the Ipsilateral Breast. The NRG Oncology/RTOG 1014 Phase 2 Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019 Nov 21. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4320. [Epub ahead of print]
- 2.Halperin E, Wazer D, Perez C, Brady L. Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 6th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
- 3.Kurtz J, Jacquemier J, Amalric R, et al. Is breast conservation after local recurrence feasible? Eur J Cancer. 1991;27(3):240-244.
- 4.Maulard C, Housset M, Brunel P, Delanian S, Taurelle R, Baillet F. Use of perioperative or split-course interstitial brachytherapy techniques for salvage irradiation of isolated local recurrences after conservative management of breast cancer. Am J Clin Oncol. 1995;18(4):348-352.
- 5.Resch A, Fellner C, Mock U, et al. Locally recurrent breast cancer: pulse dose rate brachytherapy for repeat irradiation following lumpectomy: a second chance to preserve the breast. Radiology. 2002;225(3):713-718.
- 6.Deutsch M. Repeat high-dose external beam irradiation for in-breast tumor recurrence after previous lumpectomy and whole breast irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;53(3):687-691.
- 7.Chadha M, Trombetta M, Boolbol S, Osborne MP. Managing a small recurrence in the previously irradiated breast: is there a second chance for breast conservation? Oncology (Williston Park). 2009;23(11):933-940.
- 8.Trombetta M, Hall M, Julian TB. Long-term follow up of breast preservation by re-excision and balloon brachytherapy after ipsilateral breast tumor recurrence. Brachytherapy. 2014;13(5):488-492.
- 9.Hannoun-Levi JMRA, Resch A, Gal J, et al; GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group. Accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy as second conservative treatment for ipsilateral breast tumour recurrence: multicentric study of the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group. Radiother Oncol. 2013;108(2): 226-231.



Πρόβλεψη = Βεβαιότητα

Για μια έγκυρη απάντηση
στην επιλογή εξατομικευμένης θεραπείας
στον πρώιμο Καρκίνο του Μαστού!

Ξεκάθαρη
πρόβλεψη
οφέλους από τη
χημειοθεραπεία με
Oncotype DX®
test1-4

Σύμφωνα με τη μελέτη *Tailor X*
Η χρήση του Oncotype DX®
μείωσε τη σύσταση χημειοθεραπείας κατά:
60% σε ασθενείς με όγκους σταδίου 2
34% σε ασθενείς με όγκους σταδίου 3
&
ανέδειξε όφελος από τη χρήση χημειοθεραπείας
στο 7% των ασθενών με όγκους σταδίου 1

Για τις ασθενείς με:
HR+
HER2-
Αρνητικούς Λεμφαδένες
ή
Θετικούς Λεμφαδένες 1-3

ΝΑΙ
Χημειοθεραπεία

ΟΧΙ
Χημειοθεραπεία

HER2=human epidermal growth factor
receptor 2 negative;
HR+=hormone receptor positive

1. Paik et al. *J Clin Oncol*. 2006.
2. Sparano et al. *N Engl J Med*. 2015.
3. Geyer et al. *npj Breast Cancer*. 2018.
4. Sparano et al. *N Engl J Med*. 2018.



Genekor

oncotype DX®
Breast Recurrence Score

Συστήνεται
στις κατευθυντήριες οδηγίες
ASCO® & NCCN®

www.genekor.com info@genekor.com
Λεωφ. Σπάτων 52, Γέρακας. Τηλ: 2106032138



Μεταστατικός καρκίνος μαστού (de novo)- Νεότερα δεδομένα και μελλογοντικές κατευθύνσεις.



Σταύρος Χατζόπουλος | MD, MSc, FEBS Χειρουργός Μαστού

Παρά τις συντονισμένες προσπάθειες που γίνονται παγκοσμίως για την πρώιμη διάγνωση γυναικών με καρκίνο μαστού (Κ.Μ), περίπου το 5% -10% των περιστατικών θα διαγνωστούν εξ'αρχής με απομακρυσμένες μεταστάσεις (de novo Μ.Κ.Μ)1.

Παραδοσιακά αυτές οι ασθενείς αντιμετωπίζονται μόνο με συστηματική θεραπεία καθώς ο μεταστατικός καρκίνος μαστού (Μ.Κ.Μ) θεωρείται μια μη ιάσιμη κατάσταση παρόλο δυνητικά θεραπεύσιμη. Θεραπευτικά, στόχος μας είναι να επιμηκύνουμε την επιβίωση τους χωρίς όμως να θυσιάσουμε την ποιότητα ζωής τους. Ο τοπικός έλεγχος της νόσου (μαστεκτομή «τουαλέτας») περιορίζεται σε κάποιες συμπτωματικές μόνο περιπτώσεις (πχ εξελκωμένο νεόπλασμα) και αυτό γιατί η χειρουργική εξαίρεση δεν προσφέρει κάποιο όφελος στην επιβίωση.

Οι υποστηρικτές της χειρουργικής επιχειρηματολογούν υπέρ της αφαίρεσης της πρωτοπαθούς εστίας γιατί η μείωση του ογκολογικού φορτίου συνεπάγεται μείωση της πηγής για επιπλέον μεταστατικά κύτταρα. Η πρωτοπαθής εστία αναπαριστά μια συνεχή πηγή καρκινικών κυττάρων τα οποία στην διάρκεια της εξέλιξης τους αποκτούν «μεταστασιογόνο» δυναμική. Ακόμη σύμφωνα με προκλινικά μοντέλα που υποστηρίζουν την υπόθεση του «cancer self seeding», καρκινικά κύτταρα από τις μεταστατικές εστίες μπορούν να επανέλθουν στην πρωτοπαθή εστία προωθώντας την νόσο τόσο συστηματικά όσο και τόπικο-περιοχικά. Επιπρόσθετα η χειρουργική θα μπορούσε να αποκαταστήσει την επάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος καθώς η πρωτοπαθής εστία με την παραγωγή διαφόρων ογκοκατασταλτικών

παραγόντων εξασθενεί την φυσιολογική αντικαρκινική οργανική απόκριση. Η συστηματική θεραπεία μπορεί να είναι αποτελεσματικότερη σε ένα περιβάλλον μειωμένου ογκολογικού φορτίου αφού αυτό θα σημαίνει αφενός την μείωση των «χήμειο-άντοχων» κυτταρικών κλώνων και αφετέρου την αφαίρεση νεκρωτικού υλικού μη προσβάσιμου σε φάρμακα1.

Στον αντίποδα οι επικριτές της χειρουργικής υποστηρίζουν ότι η αφαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας θα μπορούσε να επισπεύσει την πρόοδο της νόσου διαταράσσοντας την ισορροπία, από τη μία στερώνοντας από τον οργανισμό μια πηγή ογκοκατασταλτικών παραγόντων και από την άλλη ενισχύοντας την παραγωγή αυξητικών παραγόντων από την χειρουργική και την αναισθησία μαζί. Τέλος η μετεγχειρητική νοσηρότητα (μετεγχειρητικές φλεγμονές, συλλογές κ.α) θα μπορούσε να καθυστερήσει την έναρξη της συστηματικής θεραπείας με αρνητικές ασφαλώς συνέπειες.

Οι δύο αυτές αντικρουόμενες απόψεις αποτέλεσαν την θεωρητική βάση για τις μελέτες που τροφοδοτούν την σχετική βιβλιογραφία τις τελευταίες δεκαετίες. Το 2002 η S.Chan, στο 59ο συνέδριο του Central Surgical Association, παρουσίασε μια αναδρομική μελέτη με όφελος συνολικής επιβίωσης γυναικών με de novo Μ.Κ.Μ που υποβλήθηκαν σε χειρουργική αντιμετώπιση έναντι εκείνων με συστηματική μόνο θεραπεία (HR:0,61

0,58-0,65, 95% C.I.)2. Παρόμοια αποτελέσματα ανέδειξαν και άλλες μελέτες που ακολούθησαν με όφελος συνολικής επιβίωσης στις γυναίκες που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά. Στις παραπάνω μελέτες ο αναδρομικός σχεδιασμός, ευνοϊκοί προγνωστικοί παράγοντες καθώς και συστηματικά σφάλματα επιλογής περιορίζουν την ισχύ των συμπερασμάτων (πχ η μικρή ηλικία, το μικρό μέγεθος πρωτοπαθούς εστίας, ο περιορισμένος αριθμός μεταστατικών εστιών, η καλή ανταπόκριση στην αρχική συστηματική θεραπεία). Η ομάδα του Harvard ήταν η πρώτη που βρέθηκε στην αντίθετη όχθη μη διαπιστώνοντας κάποιο όφελος από την χειρουργική εξαίρεση των πρωτοπαθών βλαβών και προτείνοντας ως πιθανή εξήγηση των αντίθετων αποτελεσμάτων τους διάφορους συγχυτικούς παράγοντες (confounding) όπως την χρονική επιλογή του χειρουργείου, τον τύπο της συστηματικής θεραπείας, λάθη κωδικοποίησης κ.α. Πχ σε μια μελέτη το όφελος περιοριζόταν σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε χειρουργική αφαίρεση πριν την διάγνωση τους με μεταστατική νόσο. Ασθενείς που υποβάλλονταν σε χειρουργείο μετά την διάγνωση με de novo Μ.Κ.Μ δεν παρουσίαζαν σημαντικό όφελος επιβίωσης3.

Μία μέτα-ανάλυση 15 αναδρομικών μελετών προσπάθησε να λειτουργήσει ως η συνισταμένη των δύο αντικρουόμενων απόψεων αναδεικνύοντας και αυτή όφελος στην συνολική



επιβίωση των γυναικών με χειρουργική αντιμετώπιση αλλά ξανά ο αναδρομικός χαρακτήρας των συμπεριλαμβανομένων σε αυτήν μελετών ήταν περιοριστικός για την ευρύτερη αποδοχή των αποτελεσμάτων της4.

Το επόμενο βήμα ήταν ο σχεδιασμός

αρκετών τυχαιοποιημένων προοπτικών μελετών που θα μας έδιναν ισχυρότερα σχετικά δεδομένα. Δυστυχώς η μικρή συχνότητα του Μ.Κ.Μ ήταν η αιτία για την ανεπιτυχή συλλογή του απαραίτητου μεγέθους δείγματος και το πρόωρο κλείσιμο δύο εξ'αυτών

(SUBMIT & POSYTIME). Μέχρι σήμερα 2 τυχαιοποιημένες μελέτες ολοκληρώθηκαν και ανακοίνωσαν αποτελέσματα, η Ινδική (αρνητική) και η Τουρκική (θετική), ενώ αναμένουμε τα αποτελέσματα τουλάχιστον από 3 ακόμα (Πιν 1).

Πιν.1 Προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες

ΜΕΛΕΤΗ	ClinicalTrials.gov Identifier	Αριθμ Ασθεν	Σχεδιασμός Μελέτης	Κατάσταση	Χώρα
SUBMIT	NCT01392586	516	Phase 3 study upfront LRT (S)* + ST ** vs ST	Terminated	Ολλανδία
POSITIVE ABCSG 28	NCT01015625	254	Phase 3, 2-arm study LRT (S) +/- LRT (Rt) vs ST (surgery on demand)	Terminated	Austria
Tata Memorial Hospital	NCT00193778	350	Phase 3, 2-arm study ST +LRT (S) vs ST only	Completed Follow up	India (Mumbai)
Protocol MF 07-01	NCT00557986	281	Phase 3, 2-arm study ST +LRT (S) vs ST only	Completed Follow up	Turkey
HENAN Cancer	NCT04199520	155	Phase 2 2-arm study LRT (S)* + ST ** vs ST	ActiveNot Recruitment	China
Hospital ECOG - E2108	NCT01242800	391	Phase 3, 2-arm study ST vs LRT (S) +/- LRT (Rt)	Active Not Recruitment	Multi Centered
JCOG1017 PRIM-BC	UMIN00005586	410	Phase 3, 2-arm study ST vs LRT (S) +/- LRT (Rt)	Active Not Recruitment	Japan

Σύνολο

*LRT (S): Loco Regional Treatment (Surgery), **ST: Systemic Therapy, LRT (Rt): Loco Regional Treatment (RadioTherapy)***

Η Ινδική μελέτη συμπεριέλαβε 350 γυναίκες ηλικίας <65ετών, με de novo Μ.Κ.Μ όχι αρχικά χειρουργήσιμο, δηλαδή περιστατικά με προχωρημένη τόπικο-περιοχικά νόσο. Όλες οι γυναίκες έλαβαν αρχικά συστηματική θεραπεία και στη συνέχεια τυχοποιήθηκαν (1:1) σε δύο γκρουπ. Στο 1ο γκρουπ (173 ασθενείς) υποβλήθηκαν συμπληρωματικά σε τό-

πικο-περιοχικό χειρισμό (χειρουργική +/- ακτινοθεραπεία) ενώ στο 2ο γκρουπ δεν έλαβαν περαιτέρω θεραπεία (177 ασθενείς). Ο κύριος στόχος της μελέτης (primary endpoint) ήταν η διερεύνηση πιθανού οφέλους της χειρουργικής στην συνολική επιβίωση (OS - overall survival) και επιπλέον (secondary endpoints) η σύγκριση της ελεύθερης τοπικής & απομακρυ-

σμένης νόσου επιβίωσης (local PFS & distant PFS αντίστοιχα). Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν κάποια σημαντική διαφορά στην συνολική επιβίωση μεταξύ των 2 ομάδων (19,2 vs 20,5 μήνες ,HR: 1,04, 95% CI 0,81-1,34, p=0.79)5.

Αρνητικά της μελέτης ήταν ο μικρός χρόνος μετεγχειρητικής παρακολούθησης (Μ.Ο 23μήνες, IQR 12,2-38,7)



και η επιλογή λιγότερο αποτελεσματικής συστηματικής θεραπείας. Το 5% των γυναικών έλαβαν χημειοθεραπευτικά σχήματα με ταξάνες ενώ παρόλο που 31% των γυναικών (107/350) είχαν HER2 (+) νόσο μόνο 8% αυτών (9/107) έλαβαν τρανστοζουμάπη. Τέλος περιέλαβε ασθενείς χειρότερης πρόγνωσης με πιο προχωρημένη τοπικά νόσο (εξελκωμένο Ca, μεγάλο φορτίο περιοχικής νόσου), παρατήρηση που επιβεβαιώθηκε από την μικρή συνολική επιβίωση τους (Μ.Ο OS~20 μήνες) συγκριτικά με άλλες μελέτες.

Η τούρκικη (MF 07-01 protocol) ήταν μια πολυκεντρική μελέτη 274 γυναικών με de novo M.K.M που διαγνώστηκαν από Νοε/2007 έως Δεκ/2012. Σε αυτήν οι γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν εξ αρχής (1:1) σε δύο ομάδες. Οι ασθενείς του 1ου γκρουπ (LRT group, n=138) υποβλήθηκαν αρχικά σε χειρουργική εξαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας (μαστεκτομή ή ογκεκτομή) ακολουθούμενη από επικουρική χημειοθεραπεία +/- ακτινοθεραπεία, ενώ στο 2ο γκρουπ (ST group n=136 ασθενείς) υποβλήθηκαν μόνο σε συστηματική χημειοθεραπεία (ST). Ο κύριος στόχος της ήταν η διερεύνηση πιθανού οφέλους της χειρουργικής στην συνολική επιβίωση (OS) και δευτερεύοντος η σύγκριση του

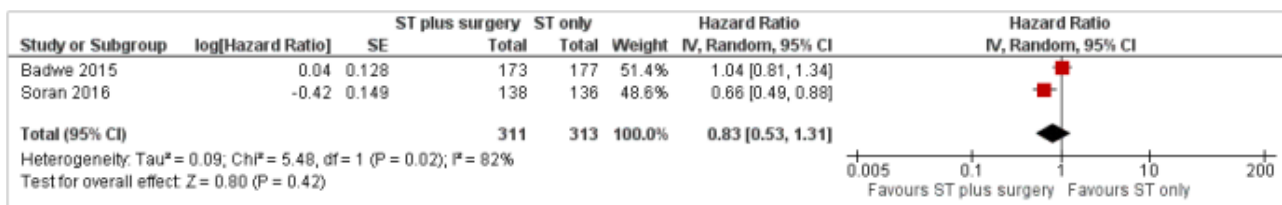
local PFS & distant PFS. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των γυναικών ήταν 54,5μήνες (IQR: 45-70). Ήταν η 1η τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη που ανέδειξε σημαντικό όφελος στην επιβίωση ασθενών που αντιμετωπίστηκαν συνδυαστικά έναντι εκείνων με συστηματική θεραπεία μόνο (HR:0,66, 95% CI 0,49-0,88, p=0,005). Αξίζει να σημειωθεί ότι ενώ αρχικά (τα 3 πρώτα χρόνια) τα 2 γκρουπ παρουσίαζαν παρόμοια αποτελέσματα, από τον 3ο και μέχρι τον 5ο χρόνο παρακολούθησης το LRT γκρουπ παρουσίασε σημαντικό όφελος επιβίωσης. Μία παρατήρηση που τονίζει αφενός την σημασία του μεγάλου διαστήματος παρακολούθησης και αφετέρου προτείνοντας μια πιθανή εξήγηση για τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των 2 τυχαιοποιημένων μελετών (ινδική vs τούρκικη). Σε μια ανάλυση επιμέρους υποομάδων (subgroup analysis) βρέθηκε μεγαλύτερο όφελος επιβίωσης σε γυναίκες με ER/PR (+) νόσο, νεαρής ηλικίας (<55ετών) και ασθενείς με οστικές μόνο μεταστάσεις τονίζοντας την σημασία της ολιγομεταστατικής νόσου ως ξεχωριστού παράγοντα στην διαχείριση του M.K.M. Αντίθετα γυναίκες με σπλαχνικές μεταστάσεις (ηπατικές +/- πνευμονικές) είχαν σαφώς χειρότερη πρόγνωση εάν υποβάλλο-

νταν σε χειρουργείο αρχικά. Επίσης σημαντική παρατήρηση ήταν ότι ο χειρουργικός χειρισμός δεν συνδυάστηκε με καθυστέρηση στην έναρξη χημειοθεραπείας (27.1 +/- 9.9 ημέρες)6.

Αρνητικό στοιχείο της μελέτης ήταν η ανομοιογένεια μεταξύ των δύο ομάδων. Η LRT ομάδα είχε περισσότερες ασθενείς με ER (+) νόσο συγκριτικά με την ST ομάδα (85,5% vs 71,8%) , δηλαδή περισσότερες γυναίκες καλύτερης σχετικής πρόγνωσης και αυτό θα μπορούσε να ερμηνεύσει τα θετικά αποτελέσματα της μελέτης. Επίσης η διάγνωση της μεταστατικής νόσου έγινε απεικονιστικά και δεν επιβεβαιώθηκε ιστολογικά (χρησιμοποιήθηκαν 2 απεικονιστικές μεθόδους σπινθηρογράφημα και/ή CT και/ή PET-CT).

Τελευταία δημοσιεύθηκε η συστηματική ανασκόπηση των 2 παραπάνω μελετών7. Τα υπέρ της χειρουργικής αποτελέσματα της όμως (HR:0,83, 95% CI 0,53-1,31 p=0,02) δεν μπόρεσαν ξανά να δώσουν ισχυρά δεδομένα αλλά και μια πειστική απάντηση λόγω της μεγάλης ετερογένειας μεταξύ των 2 μελετών (I2 = 82%), των ευρέων διαστημάτων εμπιστοσύνης (95% CI 0,53-1,31) και του υψηλού ρίσκου σφάλματος επιλογής ειδικά για την τουρκική μελέτη. (Εικόνα 1)

(Εικόνα 1)



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο de novo M.K.M είναι μια ετερογενής νόσος που περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα γυναικών διαφορετικών κλινικών σεναρίων. Μια ασυμπτωματική γυναίκα με μία μονήρη οστική μετάσταση μέχρι την τυπική περίπτωση εξελκωμένου K.M με μεγάλο μεταστατικό φορτίο πολλαπλών εντοπίσεων. Μεταξύ αυτών των 2

ακραίων περιστατικών θα μπορούσαμε να κατατάξουμε πολλά ακόμα με διαφορετικά κλινικά, ιστολογικά και βιολογικά χαρακτηριστικά αλλά και διαφορετικά «θέλω» των ίδιων των ασθενών. Η επιβίωση αυτών των γυναικών, παρά την πολύ κακή πρόγνωση, σίγουρα βελτιώνεται χάρη κυρίως στις αποτελεσματικότερες

συστηματικές θεραπείες (αύξηση 1%-2% ετησίως). Παρά την αρχική ανταπόκριση, οι περισσότερες θα αναπτύξουν τελικά πρόοδο της νόσου σε 12-24 μήνες. Η μέση επιβίωση ασθενών με μη ανταποκρινόμενη νόσο είναι 18-24 μήνες με 5ετή επιβίωση σε λιγότερες από 5%8.

Η θεραπευτική προσέγγιση αυτών



των γυναικών είναι συζητήσιμη και αντανακλά εν μέρει στα αντικρουόμενα βιβλιογραφικά δεδομένα. Οι υποστηρικτές και των 2 πλευρών (επιθετική vs συντηρητική) στηρίζονται κυρίως σε αναδρομικές μελέτες παρελθοντικών χρόνων με προβληματικό σχεδιασμό. Η σπανιότητα των περιστατικών δυσκολεύει τον σχεδιασμό και εκτέλεση προοπτικών μελετών. Δύο από τις αναμενόμενες μάλιστα μελέτες έκλεισαν πρόωρα διότι δεν έφτασαν τους αριθμούς στόχους. Ακόμη όμως και τα στοιχεία που προήλθαν από τις 2 τυχαioποιημένες μελέτες, που κατάφεραν να δώσουν αποτελέσματα, ήταν και αυτά αντικρουόμενα και σε καμία περίπτωση κοινά αποδεκτά, αφήνοντας θολό τον ρόλο της χειρουργικής στον Μ.Κ.Μ. Ένα επιπλέον πρόβλημα είναι ο τρόπος διάγνωσης της μεταστατικής νόσου, εάν δηλαδή επιβεβαιωθεί ιστολογικά ή στηριχτεί μόνο απεικονιστικά ενισχύοντας τις αμφιβολίες αλλά και τις δυσκολίες στον σχεδιασμό τέτοιων μελετών. Επίσης μια σημαντική παρατήρηση είναι ότι σε καμία μελέτη μέχρι σήμερα δεν έχει προσδιοριστεί το breast cancer specific survival (B.C.S.S) παρά μόνο η συνολική επιβίωση που αποτελεί και το κύριο καταληκτικό σημείο τους (endpoint). Σε μια περίοδο όμως που αυξάνεται αφενός η επιβίωση αυτών των ασθενών και αφετέρου ο Μ.Ο

ηλικίας των γυναικών γενικότερα, ο προσδιορισμός του B.C.S.S. αποκτά μεγαλύτερη σημασία για την διερεύνηση πιθανού οφέλους της χειρουργικής.

Με το debate για την ορθότερη διαχείριση να συνεχίζεται, είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι παγκοσμίως το 40-60% γυναικών με Μ.Κ.Μ τελικά υποβάλλεται σε χειρουργική εξαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας 9. Η απόφαση μας είναι μάλλον ευνόητη σε γυναίκες που χρήζουν τοπικό έλεγχο της νόσου (πχ εξελκωμένο Ca), δυσκολεύει σε περιστατικά με λίγες μεταστατικές εστίες αλλά χειρουργίσιμη τοπικά νόσο και περιπλέκεται ακόμα περισσότερο σε κάποια άλλα (πχ ασθενής μετά από νέοειπικουρική χημειοθεραπεία με πλήρη ακτινολογική ανταπόκριση της μεταστατικής νόσου αλλά παραμονή ή και επιδείνωση της τόπικο περιοχικής νόσου).

Τα δεδομένα από τις περισσότερες μελέτες αναφέρουν το όποιο όφελος επιβίωσης σε γυναίκες νεαρής ηλικίας, με όλιγομεταστατική νόσο (κυρίως οστικές και όχι σπλαχνικές εστίες) με συγκεκριμένους ιστολογικούς τύπους (ER+ νόσο). Καμία μελέτη δεν υποστήριξε την χειρουργική πχ σε τριπλά αρνητική νόσο, πιθανώς γιατί η συστηματική θεραπεία σε αυτή την υποομάδα δεν ήταν εξίσου αποτελεσματική. Αντίθετα τελευταίες

αναδρομικές πάλι μελέτες έδειξαν σημαντικό όφελος της χειρουργικής σε HER-2 (+) ασθενείς, δηλαδή σε μια νόσο με περισσότερες θεραπευτικές επιλογές. Στις μέρες μας παρατηρείται αναμφίβολα μια σημαντική βελτίωση της συστηματικής θεραπείας, με την προσθήκη νέων φαρμάκων, που αφορούν σε όλους τους τύπους της νόσου (CDK 4/6 αναστολείς, Περτουζουμάπη, TDM-1, PARB – αναστολείς, PD-1 & PD-L1 αναστολείς, καπεσιταβίνη κ.α). Μελλοντικά λοιπόν ο αποτελεσματικότερος σε διάρκεια τόπικο-περιοχικός έλεγχος της νόσου θα έχει μεγαλύτερη σημασία και πιθανό να τροποποιήσει το θεραπευτικό πλάνο του Μ.Κ.Μ.

Τα αποτελέσματα των αναμενόμενων νέων μελετών ίσως καταφέρουν να δώσουν πιο πειστικά δεδομένα και να ομογενοποιήσουν την αντιμετώπιση – στάση μας σε αυτές τις γυναίκες. Μέχρι τότε θα πρέπει μάλλον να εξατομικεύουμε την στάση μας και να θεωρούμε την χειρουργική ως έναν χειρισμό μικρού σχετικά κόστους, χαμηλής νοσηρότητας που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για άμεσο τοπικό έλεγχο της νόσου και ένα πιθανό όφελος επιβίωσης σε κάποιες περιπτώσεις.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1.Surgery of the primary tumor in de novo metastatic breast cancer: To do or not to do? Criscitiello C et al. Eur J Surg Oncol. 2015 Review.
- 2.Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? Khan SA, et al. Surgery 2002.
- 3.Matched pair analyses of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site. Cady B, et al. Ann Surg Oncol 2008.
- 4.Surgery of primary tumors in stage IV breast cancer: an updated meta-analysis of published studies with meta-regression. Petrelli F, et al. Med Oncol. 2012 Dec
- 5.Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in

- metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. Badwe R, et al. Lancet Oncol 2015.
6. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. Soran A, et al. Ann Surg Oncol 2018.
- 7.Breast surgery for metastatic breast cancer.Tosello G, et al. Cochrane Database Syst Rev 2018 – Review
- 8.International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? Pagani O, et al. J Natl Cancer Inst 2010 - Review.
- 9.Local Treatment of the Primary Tumor

- in Patients Presenting With Stage IV Breast Cancer: A First, and What's Up Ahead. Truong PT. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017
- 10.The Impact of Primary Tumor Surgery on Survival in HER2 Positive Stage IV Breast Cancer Patients in the Current Era of Targeted Therapy. Mudgway R, et al. Ann Surg Oncol. 2020 Mar
- 11.Survival Impact of Locoregional Treatment of the Primary Tumor in De Novo Metastatic Breast Cancers in a Large Multicentric Cohort Study: A Propensity Score-Matched Analysis. Pons-Tostivint E, et al Ann Surg Oncol. 2019 Feb



ENCOR ENSPIRE[®]
and ENCOR ULTRA[™]
Breast Biopsy Systems

Perfect Partners

For you and your practice



Biopsy

INSPIRED SOLUTIONS



BD

BAIRD

has joined BD



Η συμβολή των υπερήχων στην διάγνωση του DCIS.

Γιώργος Κυρόπουλος | Ακτινοδιαγνώστης Μαστού, Αλεξάνδρεια Ημαθίας.

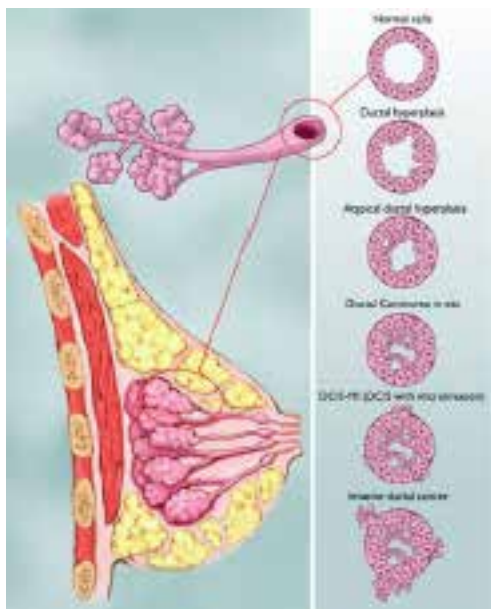
Υπάρχουν δύο τύποι καρκινώματος in situ το πορογενές (DCIS) και το λοβιακό (LCIS).

Πορογενές καρκίνωμα in situ (DCIS)

Ο καρκίνος του μαστού είναι μια γνωστή ασθένεια εδώ και χιλιάδες χρόνια. Το πορογενές καρκίνωμα in situ (DCIS) είναι μια σχετικά νέα οντότητα. Πριν την χρήση της μαστογραφίας σαν εργαλείο (screening) δεν ανευρίσκονταν πολλά DCIS. Τώρα όμως περίπου το 24% των νέων διαγνωσμένων καρκίνων του μαστού είναι DCIS. Ένα DCIS διαγιγνώσκε-

ται σε 1300 μαστογραφίες screening. Οι περισσότεροι καρκίνοι ξεκινούν από κύτταρα τα οποία καλύπτουν το εσωτερικό των πόρων ή των λοβίων του μαστού. Ο ακριβής μηχανισμός είναι ακόμα άγνωστος. Τα παραπάνω κύτταρα αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται χωρίς έλεγχο παρομοιάζοντας την διαδικα-

σία σαν ένα εκτυπωτικό μηχάνημα που δεν έχει κουμπί stop και βγάζει φωτοτυπίες συνεχώς. Τα φυσιολογικά κύτταρα είναι προγραμματισμένα για πόσος αριθμός κυττάρων θα αναπαραχθεί και όταν φθάσουν στον προκαθορισμένο αριθμό σταματούν. Τα καρκινικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται ασταμάτητα.



Φυσιολογικός πόρος με μία στιβάδα φυσιολογικών κυττάρων

όταν τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται και είναι φυσιολογικά έχουμε **καλοήγη επιθηλιακή υπερπλασία**

όταν τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται ανώμαλα και δεν φαίνονται φυσιολογικά στο μικροσκόπιο έχουμε **άτυπη επιθηλιακή υπερπλασία**

Στο DCIS τα κύτταρα αυξάνονται ανώμαλα μέσα στον πόρο και φαίνονται στο μικροσκόπιο σαν καρκινικά κύτταρα

Στο επόμενο στάδιο διηθούν το τοίχωμα του πόρου χωρίς να επεκτείνονται στους περιβάλλοντες ιστούς ή σε άλλα μέρη του σώματος (**μικροδιήθηση**)

Ο διηθητικός καρκίνος διασπά την βασική μεμβράνη, διηθεί υγιείς

Τα καρκινικά κύτταρα του DCIS δεν έχουν την βιολογική ικανότητα να κάνουν μετάσταση ή να εξαπλωθούν σε άλλα μέρη του σώματος. Τότε γιατί το DCIS αντιμετωπίζεται όπως ο καρκίνος του μαστού; Το DCIS δεν είναι διηθη-

τικό αλλά χωρίς χειρουργική εξαίρεση μπορεί να μετατραπεί σε διηθητικό. Αν αφαιρεθεί χωρίς θεραπεία το 40-50% μπορεί να μεταπέσει σε διηθητικό καρκίνο. Υψηλότερου grade DCIS είναι περισσότερο πιθανό να μεταπέσουν σε

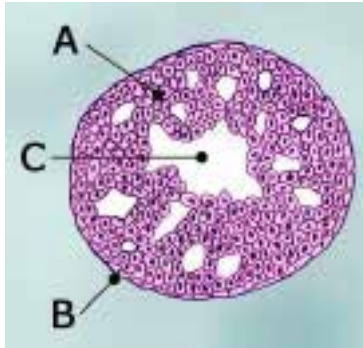
διηθητικό καρκίνο σε σχέση με τα χαμηλού grade DCIS χωρίς θεραπεία. Δεν μπορούμε με τις τωρινές γνώσεις να ξέρουμε πια από τα DCIS θα μεταπέσουν σε διηθητικό καρκίνο γι αυτό κάθε DCIS πρέπει να χειρουργείται.



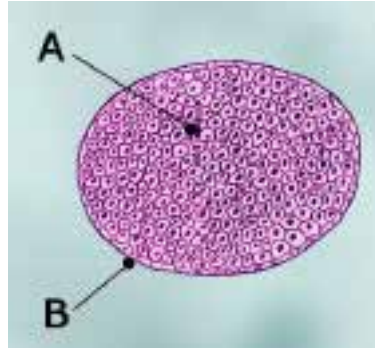
Ιστολογικοί τύποι του DCIS :

- grade 1 ή χαμηλής διαφοροποίησης
- grade 2 ή μέτριας διαφοροποίησης
- grade 3 ή υψηλής διαφοροποίησης

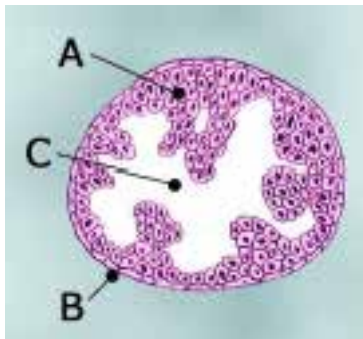
Υπάρχουν διάφοροι τύποι του χαμηλού και μετρίου βαθμού διαφοροποίησης:



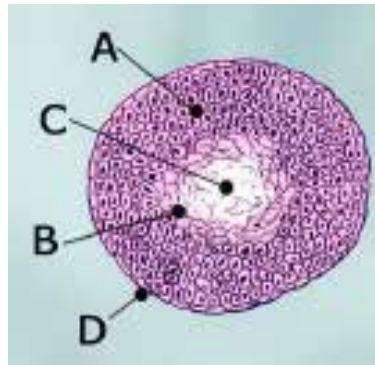
Ηθμοειδές DCIS:
υπάρχουν κενά
ανάμεσα στα καρ-
κινικά κύτταρα
που προσβάλλουν
τους γαλακτο-
φόρους πόρους
σαν τρύπες σε
ελβετικό τυρί



Συμπαγές DCIS:
τα καρκινικά
κύτταρα γεμίζουν
πλήρως τους προ-
σβεβλημένους
πόρους



Θηλώδες DCIS: τα
καρκινικά κύτταρα
διατάσσονται μέσα
στους προσβεβλη-
μένους πόρους σε
θηλώδεις σχημα-
τισμούς, οι οποίοι
προβάλλουν μέσα
στον αυλό των πό-
ρων σαν δάκτυλα



Φαγεσωρικού τύπου DCIS: όταν τα καρκινικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται πολύ γρήγορα μέσα στον προσβεβλημένο πόρο και η αιμάτωση δεν αρκεί για να τραφούν, τότε νεκρώνονται και αφήνουν περιοχές με νεκρωτικό υλικό. Συνήθως είναι grade 3 (υψηλού βαθμού διαφοροποίησης) και περιγράφεται σαν φαγεσωρικού τύπου νέκρωσης (comedo νέκρωσης)

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Υπάρχουν 2 τύποι DCIS, αυτό που **εκδηλώνεται με μικροαποτιτανώσεις** και αυτό που εκδηλώνεται **χωρίς αποτιτανώσεις**. Το 80% των περιπτώσεων εμφανίζονται με μικροαποτιτανώσεις και

η διάγνωση γίνεται με την μαστογραφία. Το 20% των περιπτώσεων εμφανίζονται σαν μάζες ή με άλλες μορφές και η διάγνωση γίνεται με την κλινική εξέταση, μαστογραφία, τομοσύνθεση,

υπερηχογραφήμα και **MRI**. Ποιος είναι ο ρόλος των υπερήχων στην διάγνωση του **DCIS**;

DCIS το οποίο εκδηλώνεται με μικροαποτιτανώσεις

Όταν ένα DCIS εκδηλώνεται με μικροαποτιτανώσεις ορατές στην μαστογραφία, ο ρόλος των υπερήχων είναι:

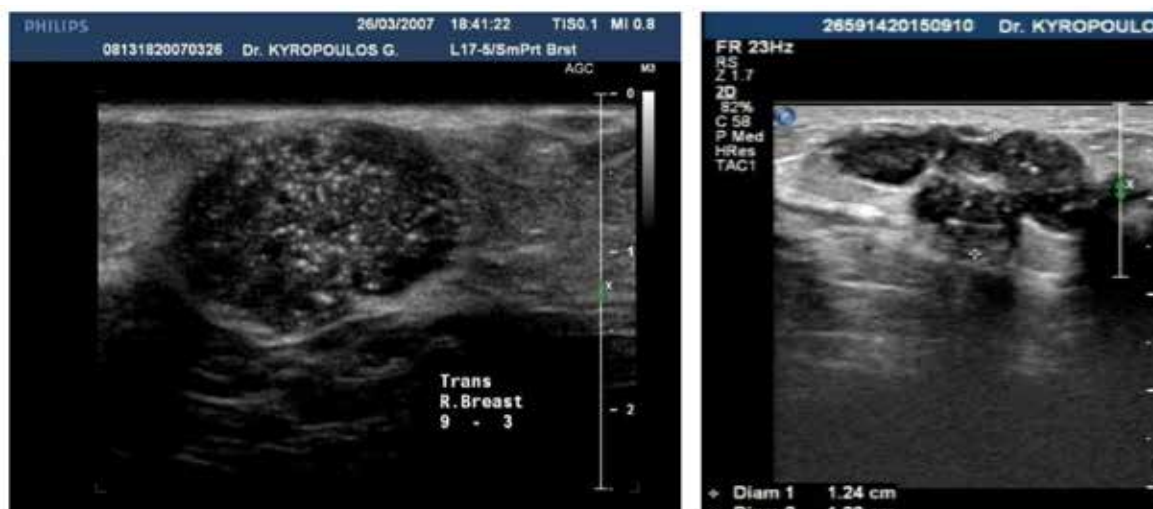
- Να απεικονίσει αν συνυπάρχει και διηθητική βλάβη μη ορατή στην μαστογραφία στην περιοχή των μικροαποτιτανώσεων και εκτός αυτών.
- Εάν δεν βρεθεί συνυπάρχουσα διηθητική βλάβη να γίνει προσπάθεια να απεικονισθούν οι μικροαποτιτανώσεις.

Μαστογραφικά φαίνονται μικροαποτιτανώσεις μεγέθους 50-100 μm

Υπερηχογραφικά φαίνονται μικροαποτιτανώσεις μεγέθους 200-500 μm

Οι υπερήχοι μπορεί να ανιχνεύσουν μικροαποτιτανώσεις που φαίνονται στην μαστογραφία σε ποσοστό 30-80% ανάλογα με την διακριτική ικανότητα του μηχανήματος και την εμπειρία του εξεταστή.

Οι μικροαποτιτανώσεις φαίνονται καλύτερα υπερηχογραφικά σαν υπερηχογενείς κουκκίδες σε μαύρο ή γκρι φόντο αν εντοπίζονται σε υποηχοική περιοχή (μέσα σε μάζες ή γαλακτοφόρους πόρους).

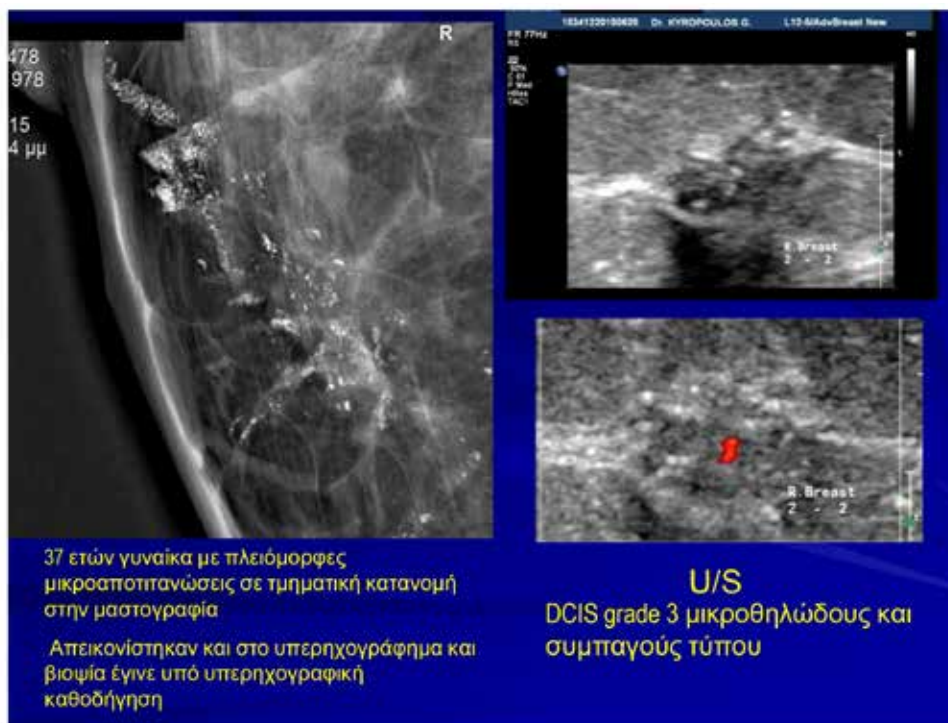


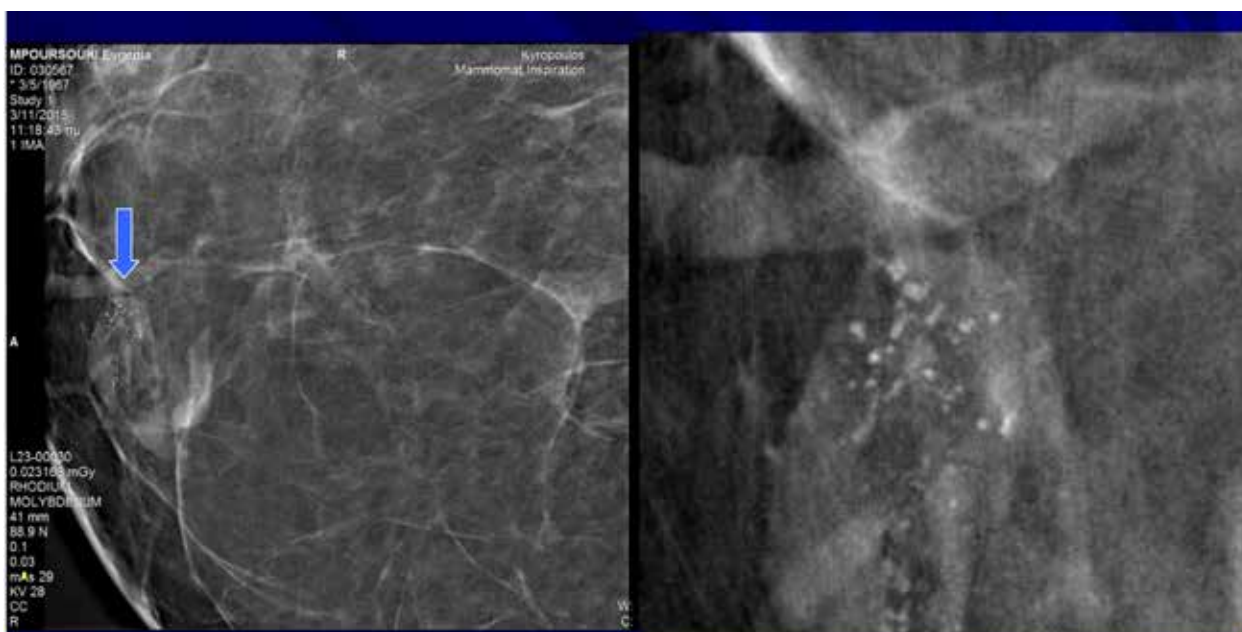
Βελτιώνουμε την απεικόνιση των μικροαποτιτανώσεων με τους υπερήχους με χρήση:

- Υψηλής συχνότητας ηχοβολέων 5-12 MHz ή καλλίτερα 5-18 MHz
- Χρήση ηχοβολέων με διασταυρούμενη δέσμη (spatial compounding)
- Χρήση μηχανημάτων με φίλτρα που ελαττώνουν τους κόκκους από την εικόνα (speckle reduction algorithms)
- Διόρθωση της ταχύτητας των ήχων ανάλογα με τον ιστό που εντοπίζονται οι μικροαποτιτανώσεις (πυκνός ή λιπώδης μαστός)
- Χρήση αρμονικών
- Ανασύνθεση της εικόνας σε στεφανιαίο επίπεδο (μηχάνημα που διαθέτει και τρισδιάστατη απεικόνιση)

Απεικόνιση με υπερηχογράφημα καρκίνων που δεν φαίνονται στην μαστογραφία καθώς μικροαποτιτανώσεις χωρίς διηθητική βλάβη καθιστά ικανή την εκτέλεση βιοψίας κατευθυνόμενης με υπερήχους αντί της στερεοτακτικής βιοψίας στον μαστογράφο καθ' όσον:

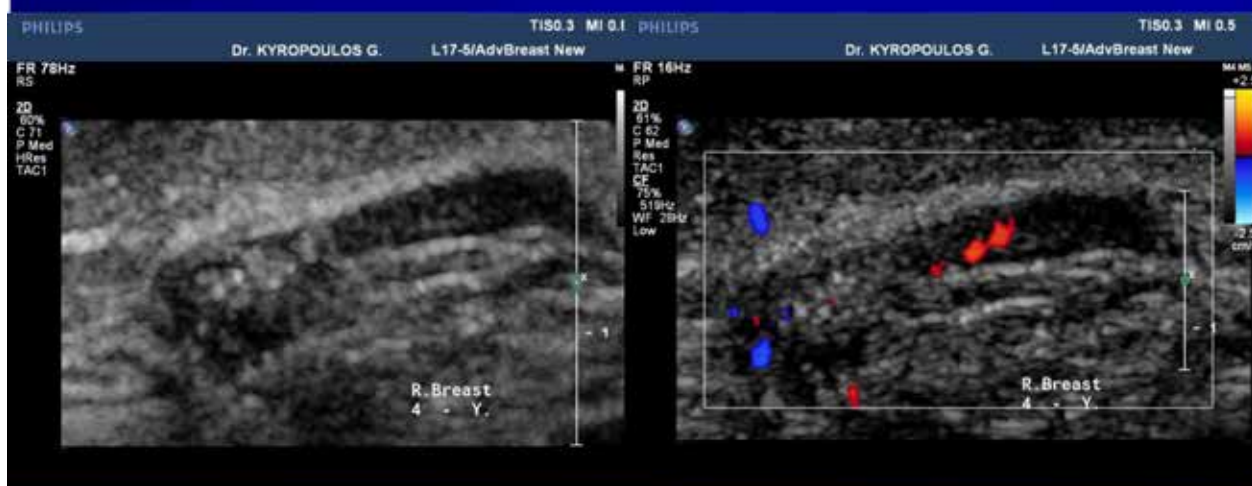
- Είναι καλύτερα ανεκτή από τις γυναίκες
- Έχει χαμηλότερο κόστος
- Δεν έχει ακτινοβολία





μεγέθυνση

47 χρονών γυναίκα προσήλθε για στερεοτακτική βιοψία

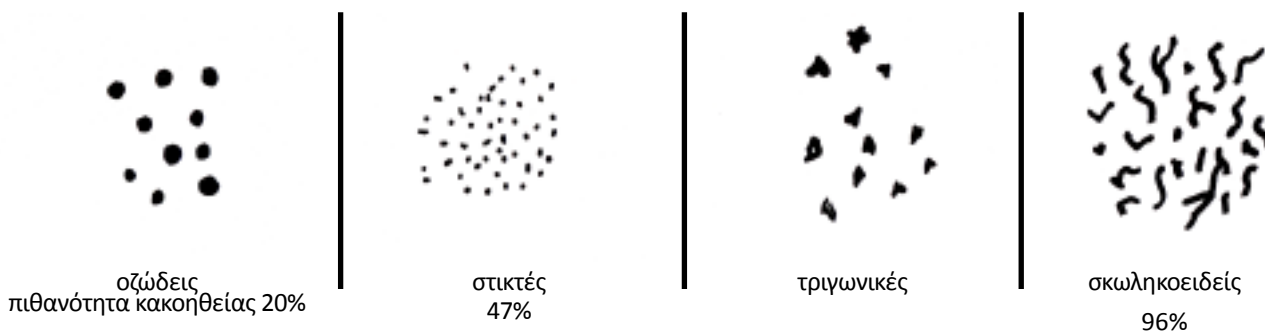


Κάναμε υπερηχογράφημα και οι μικροαποτιτανώσεις απεικονίστηκαν. Έγινε βιοψία υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση

DCIS grade 3 συμπαγούς τύπου

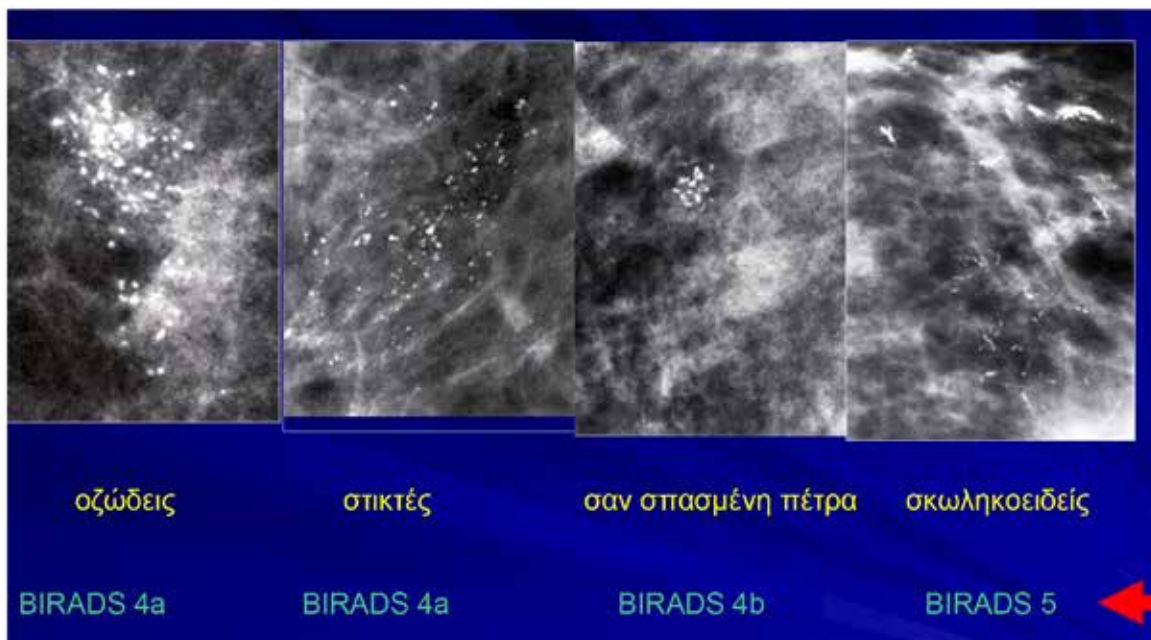
Η πιο συχνή εκδήλωση του DCIS στην μαστογραφία είναι σαν μια ή περισσότερες ομάδες μικροαποτιτανώσεων. Μορφολογικά οι μικροαποτιτανώσεις κατατάσσονται σε

- Οζώδεις
- Στικτές
- Τριγωνικές (σαν σπασμένη πέτρα) και
- Σκωληκοειδείς οι οποίες μπορεί να είναι και διακλαδούμενες



συνήθως grade 1

grade 2



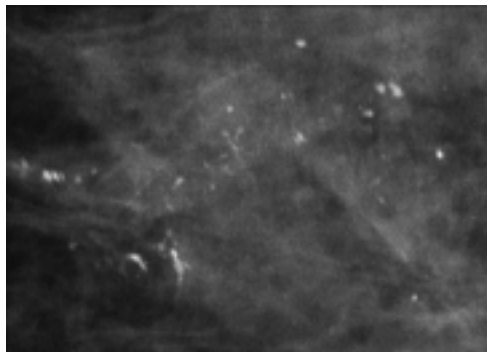
Παλαιότερα τις μικροαποτιτανώσεις τις χωρίζαμε στις σίγουρα καλοήθεις (δερματικές, αγγειακές, λιπονέκρωσης, πλασμο-τοκυτταρικής μαστίτιδας, σε ιναδενώματα και κύστεις, αδένωσης, σαν γάλα ασβεστίου) birads 2.

Στις ενδιάμεσες (αραιές στικτές ή οζώδεις) birad 3 και τις ύποπτες για κακοήθεια birads 4 ή 5 μετά την 5η αναθεώρηση του BIRADS το 2013 οι μικροαποτιτανώσεις χωρίζονται σε

σίγουρα καλοήθεις BIRADS 2 οι οποίες αθρώνονται και τις σίγουρα ύποπτες BIRADS 4 ΚΑΙ 5 στις οποίες κάνουμε βιοψία.

Οι ενδιάμεσες μικροαποτιτανώσεις (BIRADS 3) έχουν καταταγεί στις ~~ύποπτες για κακοήθεια~~ BIRADS 4, γίνεται βιοψία και δεν υπάρχει εξάμηνη παρακολούθηση. Birads 3

Σε αυτές πρέπει να προσθέσουμε και τις πλειόμορφες μικροαποτιτανώσεις (συνδυασμός των παραπάνω) με μεγάλη πιθανότητα για κακοήθεια, τις δίκην πούδρας και τις άμορφες με μικρή πιθανότητα για κακοήθεια



Πλειόμορφες μικροαποτιτανώσεις

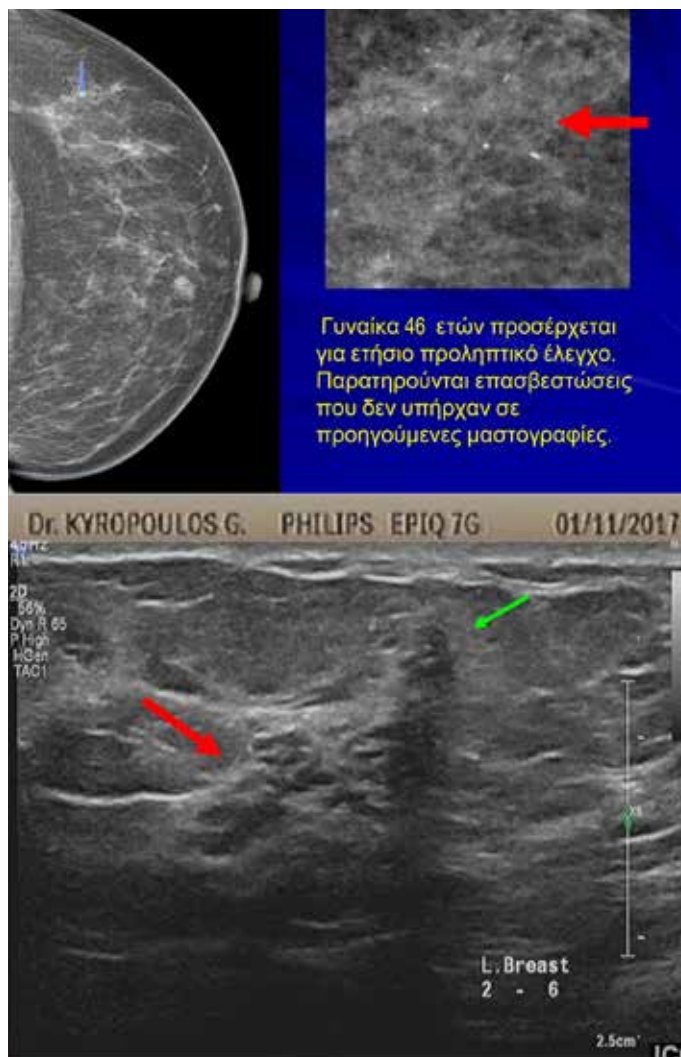


Σαν πούδρα



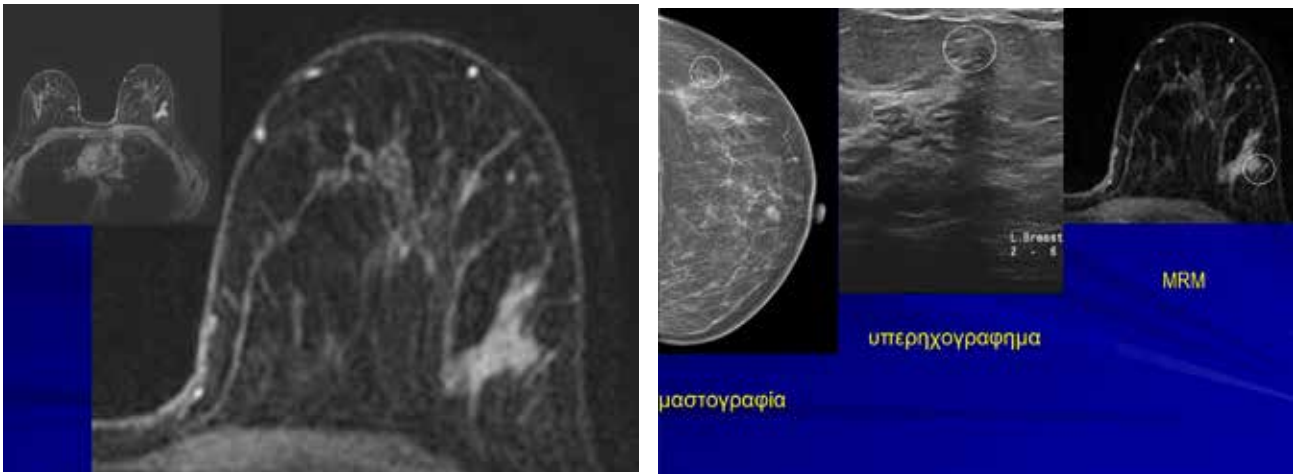
Άμορφες

Η μαστογραφία απεικονίζει το DCIS στην έκταση των μικροαποτιτανώσεων αλλά μερικές φορές συνυπάρχει κοντά στις μικροαποτιτανώσεις και DCIS χωρίς μικροαποτιτανώσεις. Η MRI είναι η καλύτερη μέθοδος να εκτιμήσει την έκταση του DCIS

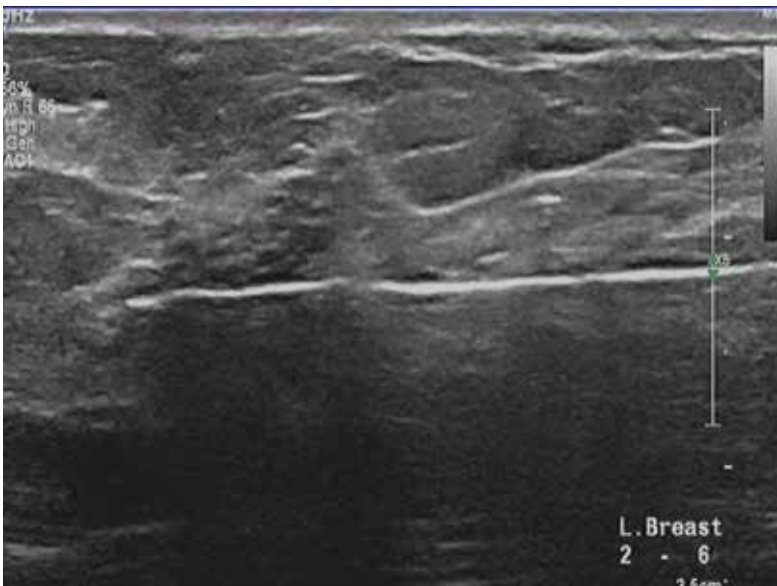


Παράδειγμα μικροαποτιτανώσεων (αραιές στικτές) τις οποίες παλαιότερα θα τις κατατάσσαμε στις ενδιάμεσες BIRADS 3 και θα τις παρακολουθούσαμε ανά εξάμηνο, σύμφωνα με την 5η αναθεώρηση του BIRADS τις κατατάξαμε σαν BIRAS 4 και έγινε βιοψία.

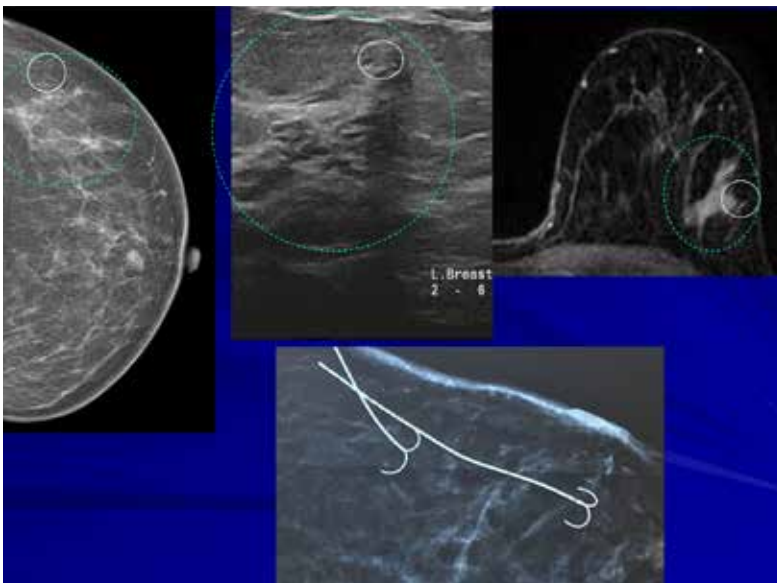
Οι μικροαποτιτανώσεις φάνηκαν στο υπερηχογράφημα (πράσινο βέλος) Κάτω από τις μικροαποτιτανώσεις απεικονίζεται μια περιοχή με αλλαγή της φυσιολογικής ηχοδομής η οποία θα μπορούσε εκληφθεί σαν περιοχή αδένωσης (κόκκινο βέλος)



Έγινε MRM στην οποία φάνηκε ότι υπάρχει εμπλουτισμός σε μεγαλύτερη περιοχή



Έγινε βιοψία στην περιοχή των μικρο-αποτιτανώσεων και στην περιοχή με αλλαγή της ηχοδομής και αποδείχθηκε DCIS grade 1



Με μόνο την μαστογραφία θα αφαιρούσαμε μόνο την περιοχή των μικρο-αποτιτανώσεων (μικρός κύκλος) με το υπερηχογράφημα και την MRM αφαιρέθηκε μεγαλύτερο τμήμα σε υγιή όρια (μεγάλος κύκλος) αφού πρώτα έγινε οριοθέτηση της βλάβης με hook.



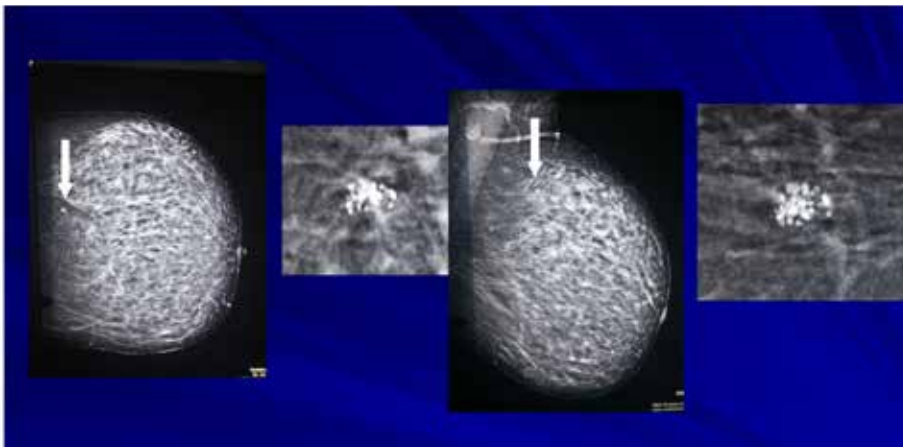
Το 16% των προγραμματισμένων στερεοτακτικών βιοψιών ματαιώνονται, γιατί δεν μπορεί να γίνουν όταν

- Εντοπίζονται πολύ πίσω κοντά στο θωρακικό τοίχωμα
- Είναι πολύ μικρός ο μαστός
- Είναι πολύ κοντά στο δέρμα

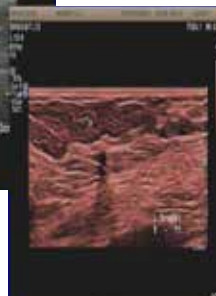
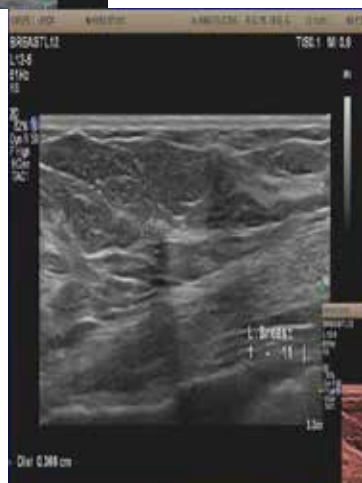
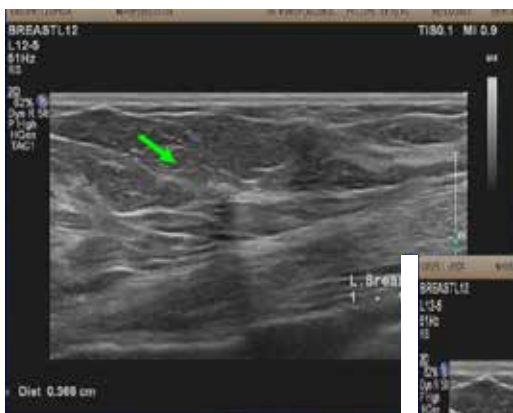
Τότε αντί να τοποθετήσουμε hook και να εξαιρεθούν χειρουργικά, προσπαθούμε να τις βρούμε υπερηχογραφικά και η βιοψία γίνεται υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση.

Τις βρίσκουμε σε ένα ποσοστό 85-90%

Συνήθως τις βρίσκουμε με την πρώτη προσπάθεια.

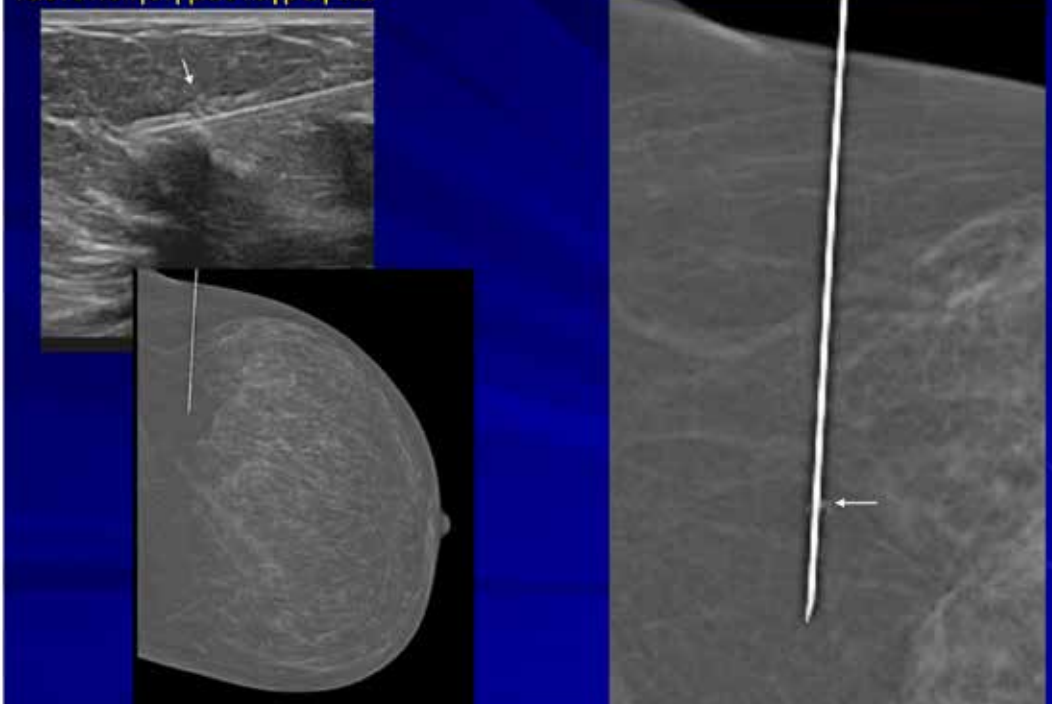


Γυναίκα 55 ετών προσήλθε για στερεοτακτική βιοψία. Επειδή είχε μεγάλο πρόβλημα με την σπονδυλική στήλη ήταν αδύνατο να καθίσει στο κρεβάτι της στερεοτακτικής βιοψίας προσπαθήσαμε και τις βρήκαμε υπερηχογραφικά.



Οι Οι μικροροαποτοπι-
τα ανώσεως βρέθη-
θησαν στο στο υπερερη-
χογραφράφημα

Τοποθετούμε βελόνα με υπερηχογραφική καθοδήγηση και κάνουμε ταυτοποίηση μαστογραφικά

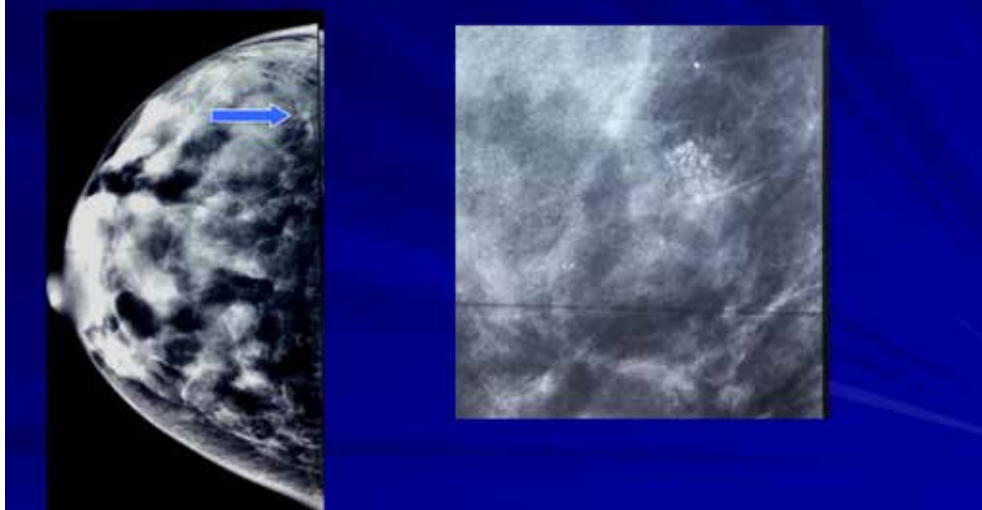


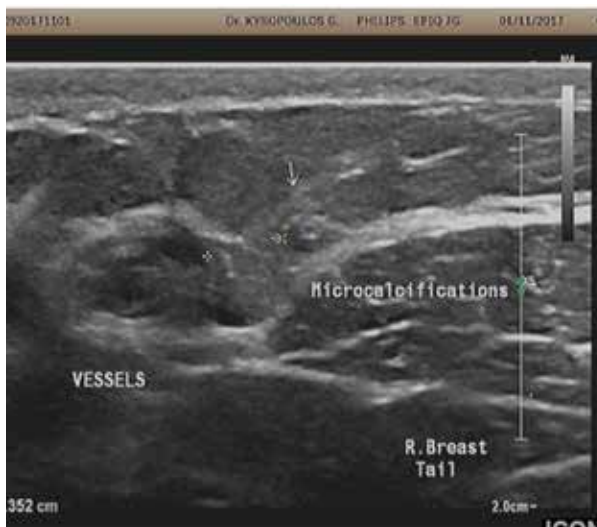
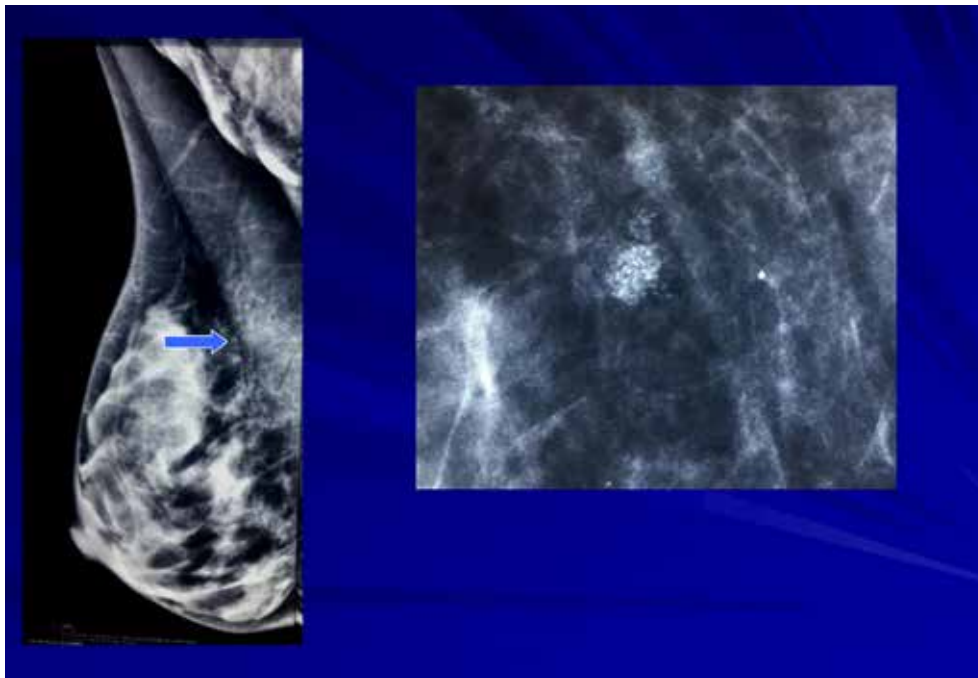
Έγινε ταυτοποίηση.

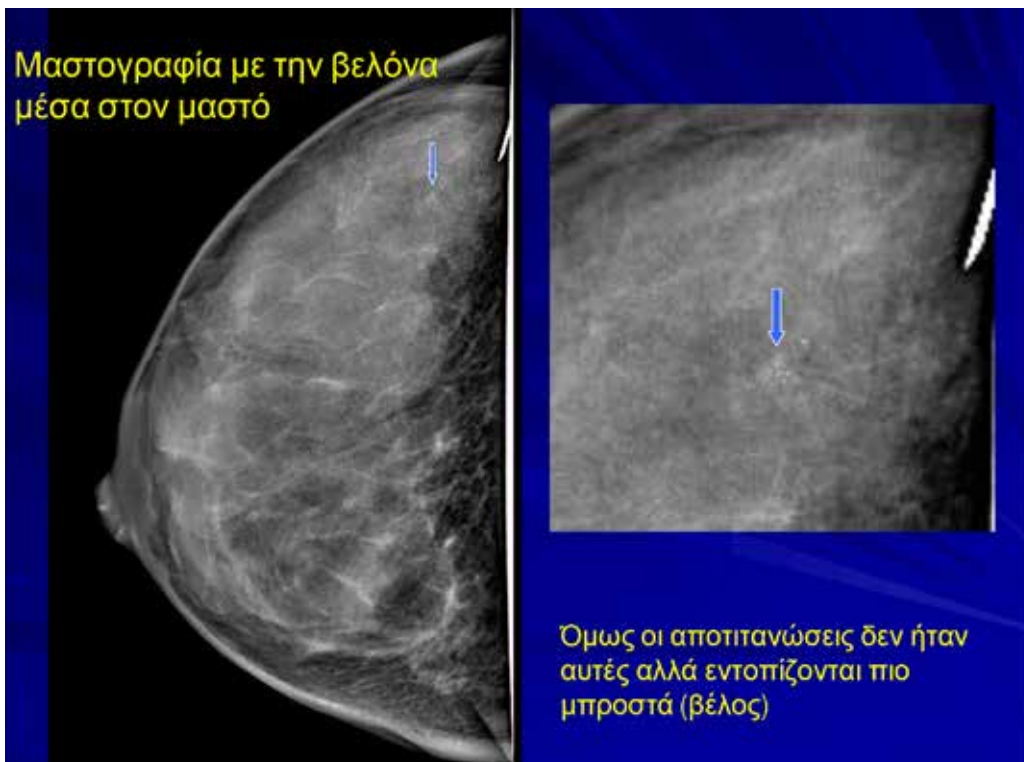
Τοποθετήθηκε βελόνα εντός αυτών υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση, έγινε μετά μαστογραφία με την βελόνα μέσα στον μαστό και ταυτοποιήθηκε ότι οι μικροαποτιτανώσεις που φάνηκαν στο υπερηχογράφημα είναι ίδιες με αυτές που φάνηκαν στην μαστογραφία και έγινε βιοψία υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση.

Μερικές φορές δεν τις βρίσκουμε με την πρώτη προσπάθεια.

Γυναίκα 46 ετών προσέρχεται για στερεοτακτική βιοψία η οποία δεν μπορεί να γίνει στερεοτακτικά επειδή οι αποτιτανώσεις εντοπίζονται πολύ πίσω κοντά στο θωρακικό τοίχωμα.





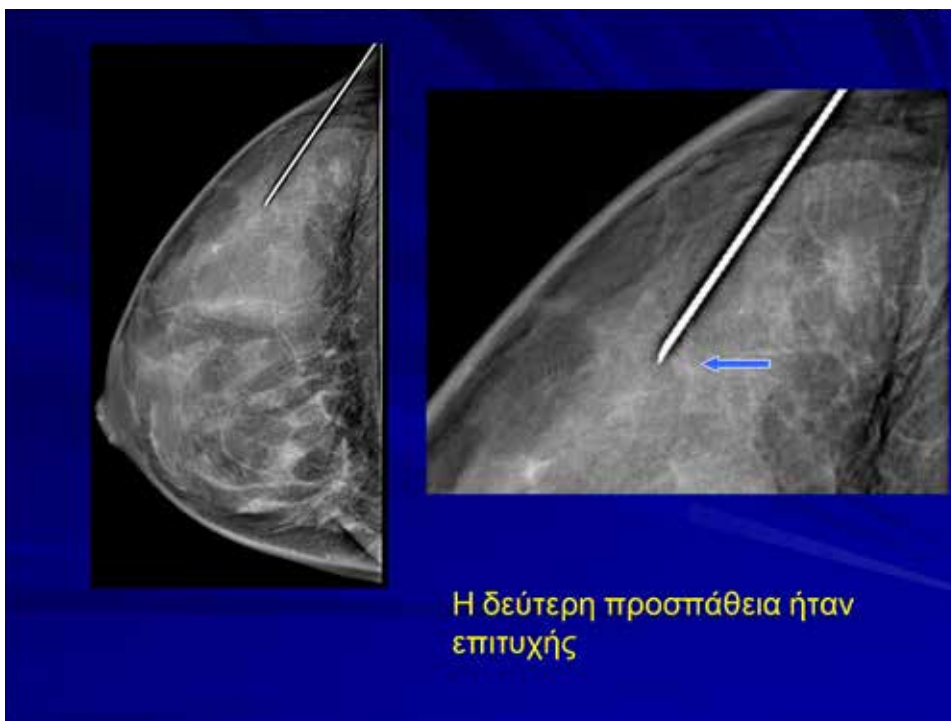


Έχοντας σαν οδηγό σημείο την βελόνα προσπαθούμε και δεύτερη φορά υπερηχογραφικά να βρούμε τις μικροαποτιτανώσεις





Εφ' όσον στην μαστογραφία με την βελόνα οι μικροαποτιτανώσεις εντοπίζονται πιο μπροστά τις βρίσκουμε υπερηχογραφικά



Τοποθετούμε με υπερηχογραφική καθοδήγηση την βελόνα στις μικροαποτιτανώσεις και κάνουμε ταυτοποίηση με μαστογραφία



DCIS χωρίς επασβεστώσεις (non calcified DCIS)

Υπολογίζονται γύρο στο 20% των DCIS.

Τα υπερηχογραφικά ευρήματα του DCIS χωρίς μικροαποτιτανώσεις είναι ετερογενή και μπορεί να εκδηλωθεί σαν:

- Μάζα
- Διάταση πόρων με ηχογενές υλικό με αγγείωση
- Συρρέουσες μικροκύστεις με αγγείωση μεταξύ αυτών
- Περιοχή διαφορετικής ηχοδομής
- Μπορεί να αναπτυχθεί σε προϋπάρχουσες βλάβες όπως θηλώματα ή ακτινωτές ουλές
- Έκκριση από την θηλή με αυξημένο αριθμό πόρων με ανώμαλη διάταξη που οφείλεται σε νεοπορογένεση (neoductogenesis-Tabar)

Μάζες

28 χρονών γυναίκα με ψηλαφητή βλάβη στον δεξιό μαστό.
Στό υπερηχογράφημα το ψηλαφητό εύρημα αντιστοιχεί σε μια καλώς
αφοριζόμενη υποηχοϊκή βλάβη με πλούσια αγγείωση



Υψηλού βαθμού DCIS θηλώδους και συμπαγούς τύπου

Συρρέουσες μικροκύστεις



Περιοχή με αλλαγή της ηχοδομής

77 χρονών γυναίκα προσέρχεται για αιματηρή έκκριση από την θηλή από τον δεξιό μαστό. Υπερηχογραφικά βρέθηκε ένα θήλωμα (κόκκινο βέλος) στο οποίο έγινε βιοψία και αποδείχθηκε καλοήθεια. Τυχαίο εύρημα: μια περιοχή με αλλαγή της φυσιολογικής ηχοδομής (μπλέ βέλη)

β





Σε προϋπάρχουσες βλάβες

Γυναίκα 65 χρονών προσέρχεται με αιματηρή έκκριση από τον δεξιό μαστό. w. Υπερηχογραφικά βρέθηκε μια ενδοτορική βλάβη διαμέτρου 5 χιλ. με πλούσια αγγείωση μέσα στην θηλή



Θήλωμα με εστίες DCIS εντός αυτού

γυναίκα 62 με κιτρινωπή έκκριση από την θηλή του αριστερού μαστού.
Υπερηχογραφικά βρέθηκε ένα ενδοπορικό θήλωμα υποαλαίως μέσα σε έναν
γαλοκτοφόρο κόλπο. Αφαιρέθηκε χειρουργικά και αποδείχθηκε a DCIS 2,5 mm

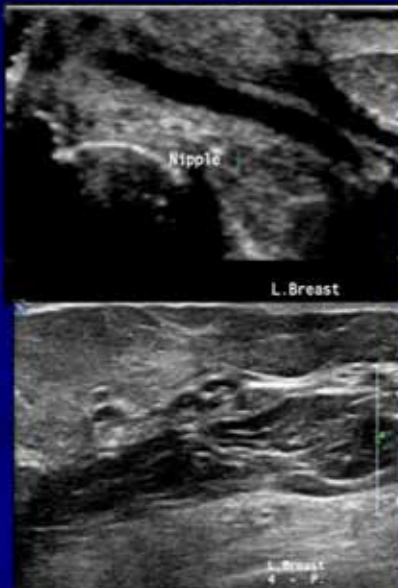


Περίπτωση ανάπτυξης
DCIS σε προυπάρχον
θήλωμα

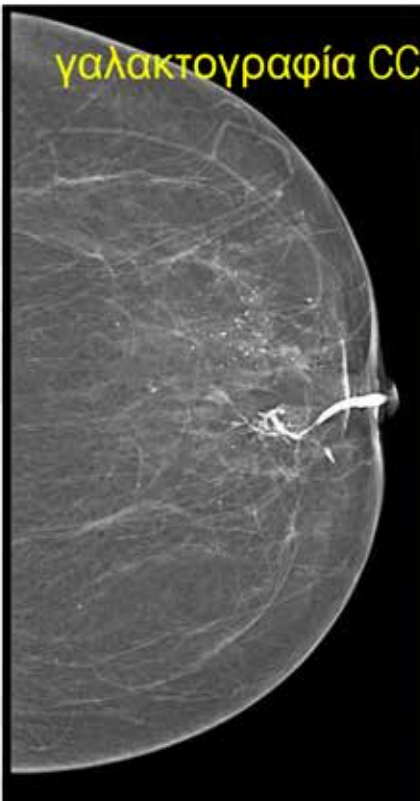


Έκκριση από την θηλή

72 χρονών γυναίκα με αιματηρή έκκριση από την θηλή του αριστερού μαστού. Υπερηχογραφικά στην 4^η ώρα απεικονίζεται διατεταμένος πόρος. Ακολουθώντας την διαδρομή του σε απόσταση 3 εκ. από την θηλή απεικονίζεται μια διαταραχή της αρχιτεκτονικής με πλούσια αγγείωση



γαλακτογραφία CC



Διατεταμένος πόρος με πολλά ελείματα πλήρωσης στο τοίχωμα αυτού



Στην τομοσύνθεση φαίνονται πολύ καλά πολλοί γαλακτοφόροι πόροι που στην προκειμένη περίπτωση (72 ετών) δεν δικαιολογούνται να υπάρχουν. Πρόκειται για σχηματισμό καινούργιων πόρων (νεοπορογένεση - neoductogenesis) η οποία περιγράφηκε πρώτη φορά από τον Tabar.

Λοβιακό καρκίνωμα in situ (LCIS)

Είναι μια οντότητα στην οποία ανώμαλα κύτταρα εμφανίζονται στις τελικές λοβιακές μονάδες του μαστού (λοβίδια). Στο LCIS συνήθως περισσότερα από ένα λοβίδια προσβάλλονται σε διαφορετικούς λοβούς (πολυεστιακό ή πολυκεντρικό) και 10-15% είναι αμφοτερόπλευρο.

Παρά το γεγονός ότι στην ονομασία του περιλαμβάνεται ο όρος καρκίνωμα, το LCIS δεν είναι αληθής καρκίνος αλλά αιτία αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. (7-10 φορές περισσότερο) Διαφέρει από το DCIS στο ότι δεν εξελίσσεται σε διηθητικό καρκίνωμα

αν αφεθεί χωρίς θεραπεία. Γι αυτόν το λόγο σήμερα προτιμάται ο όρος **λοβιακή νεοπλασία**.

Το LCIS σπάνια φαίνεται στην μαστογραφία υπό μορφή συρρεουσών μικροαποτιτανώσεων συνήθως είναι τυχαίο εύρημα σε βιοψίες που γίνονται για άλλο λόγο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Laszlo Tabar Peter B. Dean Teaching Atlas of mammography 1985.
2. Thomas Stavros Breast ultrasound 2003.
3. Radiographics January-February 2013 US Appearance of Ductal Carcinoma in Situ.
4. Schnitt SJ, Silen W, Sadowsky NL, Connolly JL, Harris JR. Ductal carcinoma in situ (intraductal carcinoma) of the breast. N Engl J Med 1988;318(14): 898-903.
5. Dershaw DD, Abramson A, Kinne DW. Ductal carcinoma in situ: mammographic findings and clinical implications. Radiology 1989;170(2):411-415.
6. Stomper PC, Connolly JL, Meyer JE, Harris JR. Clinically occult ductal carcinoma in situ detected with mammography: analysis of 100 cases with radiologic-pathologic correlation. Radiology 1989;172(1):235-241.
7. Li CI, Daling JR, Malone KE. Age-specific incidence rates of in situ breast carcinomas by histologic type, 1980 to 2001. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(4):1008-1011.
8. Ikeda DM, Andersson I. Ductal carcinoma in situ: atypical mammographic appearances. Radiology 1989;172(3):661-666.
8. Laszlo Tabar Peter B. Dean Teaching Atlas of mammography 1985



SOMATEX

MEDICAL TECHNOLOGIES





Θηλώδεις αλλοιώσεις του μαστού.



Ευαγγελία Αθανασίου Ι
Παθολογοανατόμος, Διδάκτωρ
Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ.



Ηλέκτρα Μικαλοπούλου Ι
Παθολογοανατόμος.

Ο ακριβής προσδιορισμός των θηλωδών νεοπλασμάτων του μαστού αποτελεί μία καθαρά “παθολογοανατομική υπόθεση”, με συχνές διαγνωστικές δυσκολίες.

Οι θηλώδεις βλάβες του μαστού συνιστούν μία ετερογενή ομάδα νεοπλασμάτων και ταξινομούνται σύμφωνα με την τρέχουσα ταξινόμηση για τους όγκους του μαστού του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization, 2012), ως εξής:

Ενδοπορικό θήλωμα

- ενδοπορικό θήλωμα με άτυπη υπερπλασία
- ενδοπορικό θήλωμα με ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα των πόρων
- ενδοπορικό θήλωμα με ενδοεπιθηλιακό λοβιακό καρκίνωμα

Ενδοπορικό θηλώδες καρκίνωμα

- Εγκαψωμένο θηλώδες καρκίνωμα
- εγκαψωμένο θηλώδες καρκίνωμα με συνοδό διήθηση

Συμπαγές θηλώδες καρκίνωμα

- ενδοεπιθηλιακό (in situ)
- διηθητικό
- συμπαγές θηλώδες καρκίνωμα με συνοδό διήθηση

Επισημαίνεται ότι το “διηθητικό θηλώδες καρκίνωμα” συγκαταλέγεται ξεχωριστά στους σπάνιους τύπους των διηθητικών καρκινωμάτων του μαστού και όχι στις θηλώδεις βλάβες του μαστού.

Το κοινό χαρακτηριστικό όλων των θηλωδών νεοπλασμάτων είναι το αρ-

χιτεκτονικό πρότυπο ανάπτυξης, το οποίο χαρακτηρίζεται από την παρουσία θηλωδών προσεκβολών, ποικίλου πάχους και μήκους, αποτελούμενων από κεντρικούς αγγειοσυνδετικούς άξονες με επιθηλιακή επένδυση.

Με εξαίρεση τα μικροσκοπικά θηλώματα, το συμπαγές θηλώδες και

το διηθητικό θηλώδες καρκίνωμα, οι υπόλοιπες θηλώδεις βλάβες αναπτύσσονται κυρίως σε μεγάλους πόρους του μαζικού αδένου, συχνά κυστικά διατεταμένους.

Η διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση των θηλωδών νεοπλασμάτων του μαστού καθώς και η ένταξή τους στη μία



ή την άλλη οντότητα, είναι κάποιες φορές ιδιαίτερα δύσκολες διαδικασίες. Το “κλειδί” στη μεταξύ τους μικροσκοπική διάκριση είναι ο προσδιορισμός της παρουσίας και της κατανομής των μυοεπιθηλιακών κυττάρων, τόσο μέσα στους αγγειοσυνδετικούς άξονες, όσο και στην περιφέρεια της

βλάβης. Οι μυοεπιθηλιακοί ανοσοϊστοχημικοί δείκτες και κυρίως η CK5/6 και το p63, αποτελούν ισχυρό βοήθημα σε διαφορούμενες περιπτώσεις υπό την έννοια ότι καταδεικνύουν την παρουσία ή επιβεβαιώνουν την απουσία των μυοεπιθηλιακών κυττάρων όταν η μορφολογία από μόνη της δεν είναι ιδιαίτε-

ρα αποκαλυπτική.

Συνοπτικά, τα κυριότερα ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά των θηλωδών αλλοιώσεων του μαστού αναφέρονται παρακάτω, ακριβώς όπως περιγράφονται και στην τρέχουσα έκδοση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για τους όγκους του μαστού.

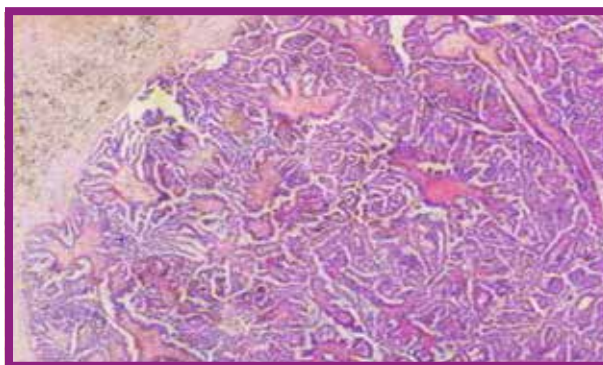
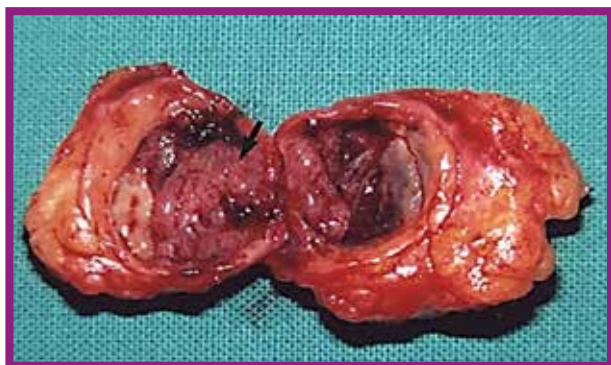
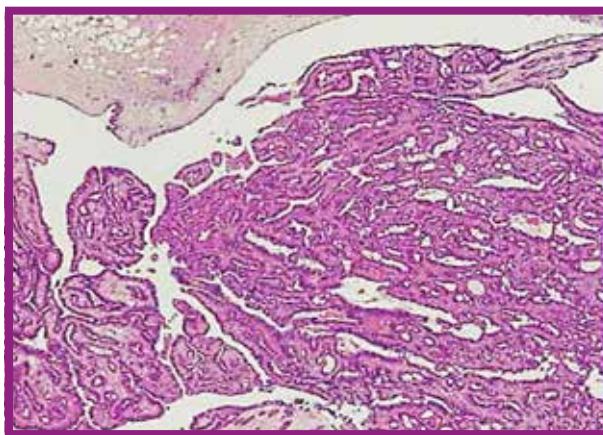
	Κατανομή του p63 στους αγγειοσυνδετικούς άξονες	Κατανομή του p63 στην περιφέρεια	Κερατίνες υψηλού μοριακού βάρους (CK5/6, CK14)	ER,PR
Ενδοπορικό θήλωμα	Θετικότητα	Θετικότητα	Θετικότητα στα μυοεπιθηλιακά κύτταρα και στις εστίες συνήθους υπερπλασίας. Αρνητικότητα στις εστίες αποκρινούς μετάπλασης.	Κατά θέσεις και ετερογενής θετικότητα στα επιθηλιακά κύτταρα και στις εστίες συνήθους υπερπλασίας. Αρνητικότητα στις εστίες αποκρινούς μετάπλασης.
Θήλωμα με άτυπη υπερπλασία ή in situ καρκίνωμα	Θετικότητα στην περιοχή του θηλώματος Αραιή/διάσπαρτη θετικότητα στις εστίες άτυπης υπερπλασίας ή in situ	Θετικότητα	Θετικότητα στα μυοεπιθηλιακά κύτταρα και στις εστίες συνήθους υπερπλασίας. Αρνητικότητα στις εστίες αποκρινούς μετάπλασης και στις θέσεις με άτυπη υπερπλασία ή in situ.	Κατά θέσεις και ετερογενής θετικότητα στα επιθηλιακά κύτταρα και στις εστίες συνήθους υπερπλασίας. Έντονη και διάχυτη θετικότητα στις θέσεις άτυπης υπερπλασίας ή in situ. Αρνητικότητα στις εστίες αποκρινούς μετάπλασης.
Θηλώδες in situ καρκίνωμα	Αρνητικότητα	Θετικότητα	Αρνητικότητα στα νεοπλασματικά κύτταρα.	Έντονη και διάχυτη θετικότητα στα νεοπλασματικά κύτταρα.
Εγκαυσωμένο θηλώδες καρκίνωμα	Αρνητικότητα	Συνήθως αρνητικότητα	Αρνητικότητα στα νεοπλασματικά κύτταρα.	Έντονη και διάχυτη θετικότητα στα νεοπλασματικά κύτταρα.
Συμπαγές θηλώδες καρκίνωμα	Αρνητικότητα στις συμπαγείς θηλώδεις περιοχές.	Αρνητικότητα ή θετικότητα	Αρνητικότητα	Έντονη και διάχυτη θετικότητα.

Επί κλινικοαπεικονιστικών ενδείξεων παρουσίας θηλώδους βλάβης του μαστού, αντενδείκνυται η διενέργεια ταχείας βιοψίας, προς αποφυγή τραυματισμού των ιστών και αλλοιώ-

σης τόσο της αρχιτεκτονικής όσο και των κυτταρολογικών χαρακτηριστικών του μορφώματος.

Τέλος, όταν επί κλινικής υπόνοιας παρουσίας θηλώδους βλάβης για δια-

γνωστικούς λόγους διενεργείται βιοψία δια βελόνης (core needle biopsy), με δεδομένους τους περιορισμούς του υλικού σε ότι αφορά την επάρκεια και το κατά πόσο αντανακλά την



Εικόνα 1: α και β) Μακροσκοπική και μικροσκοπική εικόνα ενδοπορικού θηλώματος, γ και δ) Μακροσκοπική και μικροσκοπική εικόνα εγκαψωμένου θηλώδους καρκινώματος.)

ολότητα της βλάβης, προτείνεται μία συγκρατημένη διαγνωστική προσέγγιση από πλευράς παθολογοανατόμου. Ακόμη και μετά από προσεκτική μικροσκοπική διερεύνηση, είναι προτιμότερο στο συμπέρασμα να αναφέρεται ότι πρόκειται για ένα θηλώδες νεόπλασμα του μαστού, η πλήρης ταυτοποίηση του οποίου θα είναι δυνατή στο χειρουργικό παρασκεύασμα, μετά από την πλήρη αφαίρεση της βλάβης.

Όσον αφορά τα γενετικά χαρακτηριστικά, μελέτες που επιδεικνύουν μοριακές διαφορές μεταξύ καλοήθων και κακοήθων θηλωματωδών βλαβών είναι λίγες, λόγω των περιορισμένων εξετασθέντων δειγμάτων. Η απώλεια ετεροζυγωτίας του 16q23 βρέθηκε μόνο σε κακοήθεις θηλώδεις αλλοιώσεις, ενώ η απώλεια ετεροζυγωτίας στους τόπους 16p13 και 16q21 ανι-

χνεύθηκε σε αμφότερες καλοήθεις και κακοήθεις βλάβες. Η απώλεια της ετεροζυγωτίας στη θέση της TP53 βρέθηκε επίσης ότι σχετίζεται σημαντικά με έναν κακοήγη φαινότυπο. Μια άλλη περιορισμένη μελέτη έδειξε, συνολική χαμηλότερη συχνότητα ενεργοποιήσεων σημειακών μεταλλάξεων των γονιδίων PIK3CA, AKT1 και NRAS σε θηλώδη καρκινώματα, σε σύγκριση με καλοήγη θηλώματα. Πιο συγκεκριμένα οι αλλοιώσεις που ανιχνεύθηκαν σε κάθε κατηγορία είναι οι εξής:

Καλόηθες θήλωμα

- Μονοκλωνική υπερπλασία των κυττάρων
- Σημειακές μεταλλάξεις της οικογενειακής γονιδίων PIK3C3, AKT1 και RAS
- Απώλεια ετεροζυγωτίας (LOH) στο χρωμόσωμα 16p13 (περιοχή γονιδίου TSC2) που περιγράφεται σε καλοήθεις και κακοήθεις θηλώδεις αλλοιώσεις.

Θηλώδες DCIS

- LOH στο χρωμόσωμα 16q23 (δείκτης D16S476) βρέθηκε μόνο σε κακοήθεις θηλώδεις αλλοιώσεις

Εγκαψωμένο θηλώδες καρκίνωμα

- LOH στα 16q και 1q έχουν αναφερθεί
- Διαφορές στον αριθμού αντιγράφων γονιδίων παρόμοιες με εκείνες του ER στο διηθητικό καρκίνωμα των πόρων του μαστού, χωρίς ειδικούς χαρακτήρες (NOS)

Συμπαγές θηλώδες καρκίνωμα

- Δείχνει στενή σχέση με το βλεννώδες καρκίνωμα τύπου B με μελέτες γονιδιακής έκφρασης

Επομένως, τα μοριακά χαρακτηριστικά εμφανίζονται ετερογενή και χρειάζονται επιπρόσθετες μελέτες, για τον περαιτέρω προσδιορισμό της μοριακής προέλευσης, αυτών των θηλωδών αλλοιώσεων του μαστού.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mulligan AM, O' Malley FP. Papillary lesions of the breast: a review. *Adv Anat Pathol*. 2007;14(2):108-119.
2. Ueng SH, Mezzetti T, Tavassoli FA. Papillary neoplasms of the breast: a review. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(6):893-907.
3. Hill CB, Yeh IT. Myoepithelial cell staining patterns of papillary breast lesions: from intraductal papillomas to invasive papillary carcinomas. *Am J Clin Pathol*. 2005;123(1):36-44.
4. Tse G, Moriya T, Niu Y. Invasive papillary carcinoma. WHO Classification of Tumours of the Breast. Lyon: IARC Press 2012:64.
5. Rizzo M, Linebarger J, Lowe MC, et al. Management of papillary breast lesions diagnosed on core-needle biopsy: clinical pathologic and radiologic analysis of 276 cases with surgical follow-up. *J Am Coll Surg*. 2012;214(3):280-287.
6. Papillary Lesions of the Breast: An Update
Shi Wei, MD, PhD. From the Department of Pathology, University of Alabama at Birmingham.
7. Di Cristofano C, Mrad K, Zavaglia K, et al. Papillary lesions of the breast: a molecular progression? *Breast Cancer Res Treat*. 2005;90(1):71-76
8. Troxell ML, Levine J, Beadling C, et al. High prevalence of PIK3CA/AKT pathway mutations in papillary neoplasms of the breast. *Mod Pathol*. 2010;23(1):27-37



AGENDIA®
MAMMAPRINT+BLUEPRINT

Κάθε Γυναίκα Δικαιούται Ένα Εξατομικευμένο Θεραπευτικό Πλάνο



Προεγχειρητική
Χημειοθεραπεία

Προεγχειρητική
Ορμονοθεραπεία

Συμπληρωματική
Χημειοθεραπεία

Χωρίς Συμπληρωματική
Χημειοθεραπεία

Βραχεία
Ορμονοθεραπεία

Το MammaPrint και το Blueprint παρέχουν αποφασιστικής σημασίας πληροφορίες για τον σχεδιασμό του βέλτιστου θεραπευτικού πλάνου για κάθε ασθενή με πρώιμο καρκίνο του μαστού.

Βασιστείτε σε ξεκάθαρα αποτελέσματα με το πιο ολοκληρωμένο γονιδιακό προφίλ στον καρκίνο του μαστού, συμπεριλαμβανομένου του μοριακού υπότυπου του καρκίνου.

Καθοδηγούμενος από ισχυρά δεδομένα, ο θεράπων ιατρός βελτιστοποιεί με βεβαιότητα την προεγχειρητική ή τη συμπληρωματική σας θεραπεία ακόμα κι αν συμπεριλαμβάνετε στις κλινικά υψηλού κινδύνου ασθενείς.

omen[®]

KARYO
MOLECULAR DIAGNOSTICS LABORATORY

karyo.gr
f t g+ in

Θεσσαλονίκη

Πλ. Αριστοτέλους με Ερμού 51
(2ος όροφος) Τ.Κ.: 54623

info@karyo.gr

T (+30) 2310 235 233
F (+30) 2310 235 232

Αθήνα

Λεωφ. Μεσογείων 73 & Ήλιδος 35
(είσοδος, 4ος όροφος) Τ.Κ.: 11526

athens@karyo.gr

T (+30) 210 64 100 54
F (+30) 210 64 100 58





Ανακατασκευή Μαστού με χρήση ελεύθερων κρημνών: Μια σύνοψη της σύγχρονης πρακτικής.



Ιωάννης Κωνσταντινίδης | FRCS(Plast)(Ed), MBA, Consultant στην Πλαστική Επανορθωτική και Αισθητική Χειρουργική, London Bridge Hospital, London, St Mark's Hospital, London, Κέντρο Μαστού Κύπρου, Λευκωσία.

Εισαγωγή

Από τότε που οι Allen και Treese περιέγραψαν την πρώτη ανακατασκευή μαστού με τη χρήση αυτόλογου ελεύθερου κρημνού DIEP (Deep Inferior Epigastric Perforator flap), έχουν περάσει 25 χρόνια **1**. Κατά την περίοδο αυτή, τόσο η τεχνική όσο και οι ενδείξεις για τη χρήση του DIEP flap έχουν εξελιχθεί, ενώ ένας αξιόλογος αριθμός από άλλους ελεύθερους κρημνούς χρησιμοποιείται ευρέως για την ανακατασκευή του μαστού. Η ανακατασκευή μαστού με ελεύθερους κρημνούς έχει ξεκάθαρα περάσει στη φάση της ωριμότητας. Μπορεί να προσφέρει ένα

εξαιρετικό αισθητικό αποτέλεσμα, μια ανακατασκευή με φυσικό σχήμα, θερμοκρασία και αφή, αποφεύγοντας τις πολύ συχνές επιπλοκές που σχετίζονται με το συνδυασμό ακτινοθεραπείας και ενθεμάτων σιλικόνης, και με ένα ποσοστό ολικής απώλειας του κρημνού που σε έμπειρα χέρια είναι πλέον μικρότερο του 1%. **2**. Η βιβλιογραφία υποστηρίζει τη χρήση αυτόλογου ιστού στην ανακατασκευή του μαστού αφού αρκετές μελέτες που αφορούν τη μετεγχειρητική ικανοποίηση της ασθενούς σε μακρό χρόνο καθώς και μελέτες ποιότητας ζωής (HR-QoL) έχουν αναδείξει πολύ

θετικά αποτελέσματα. **3**. Οι εναλλακτικοί ελεύθεροι κρημνοί είναι το SIEA (Superficial Inferior Epigastric Artery) flap χρησιμοποιώντας κοιλιακό λίπος, τα TMG (Transverse Muscle Gracillis) και PAP (Profunda Artery Perforator) flaps από την έσω/οπίσθια επιφάνεια του μηρού, τα IGAP και SGAP (Inferior/Superior Gluteal Artery Perforator) flaps από το γλουτό και το LAP (Lumbar Artery Perforator) flap χρησιμοποιώντας ιστό από την οσφυϊκή χώρα, καθώς και συνδυασμοί τους.

DIEP flap

Το DIEP flap θεωρείται πλέον το gold standard στην ανακατασκευή του μαστού, όταν γίνεται χρήση αυτόλογου ιστού. **4**. (Εικόνα 1) Έχει αποδειχθεί ότι για την επιβίωση του κρημνού επαρκεί τις περισσότερες φορές ένας και μόνο διατιτραίνων κλάδος της DIEA, αρκεί η συνοδός του φλέβα να είναι ικανοποιητική σε διάμετρο. **4** (Εικόνα 2) Αυτό έχει με τη σειρά του ελαχιστοποιήσει το διεγχειρητικό τραύμα στον ορθό κοιλιακό μυ και έχει ελαττώσει σημαντικά το χειρουργικό χρόνο που απαιτείται για να ετοιμαστεί ο κρημνός.

Η μετατροπή σε free MS-TRAM (με ενσωμάτωση μικρού τμήματος του ορθού κοιλιακού) απαιτείται σε όλο και λιγότερες περιπτώσεις κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, αφού το προ-εγχειρητικό πλάνο με τη βοήθεια CT αγγειογραφίας της DIEA (Εν τω βάθει Κάτω Επιγαστρίας Αρτηρίας), επιτρέπει την επιλογή του κατάλληλου αγγείου κατά περίπτωση, ανάλογα με τη διάμετρο, τη θέση στην αρχιτεκτονική του κρημνού καθώς και την αποφυγή αγγείων με εκτενή ενδομυϊκή πορεία ελαχιστοποιώντας τις πιθανότητες εκπλήξεων (διεγχειρητικά),

λόγω ανατομικών ιδιαιτεροτήτων (Εικόνα 3). Η χρήση CT αγγειογραφίας επιτρέπει επίσης την εξοικονόμηση χειρουργικού χρόνου καθώς και τη επίγνωση της παρουσίας ευμεγέθους SIEA/V (Επιτολής Κάτω Επιγαστρικής Αρτηρίας/Φλέβας) που θα επέτρεπε τη χρήση του ελευθέρου SIEA flap για την ανακατασκευή του μαστού, μιας τεχνικά λιγότερο απαιτητικής επιλογής. **5**. Η διεγχειρητική χρήση ICG (indocyanine Green) αγγειογραφίας μέσω μιας φορητής (near infra-red light) camera μας επιτρέπει την επί τούτου εκτίμηση της ποιότητας της

αιμάτωσης σε κάθε τμήμα του κρημνού, μετά την αναστόμωση (Εικόνα 4). Αφαιρώντας τις περιοχές του κρημνού με επισφαλή αιμάτωση, επιτυγχάνουμε σημαντική ελάττωση

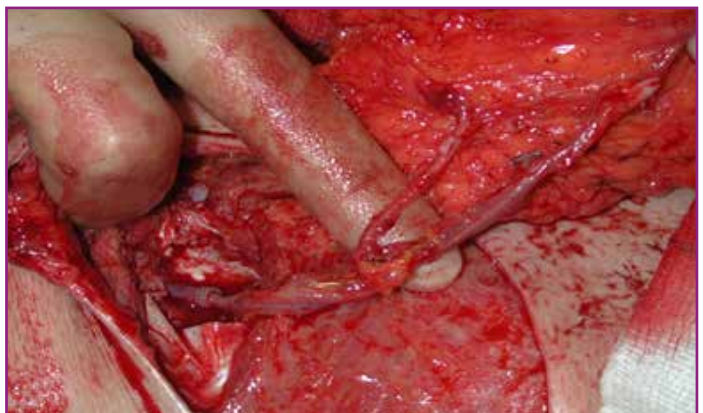
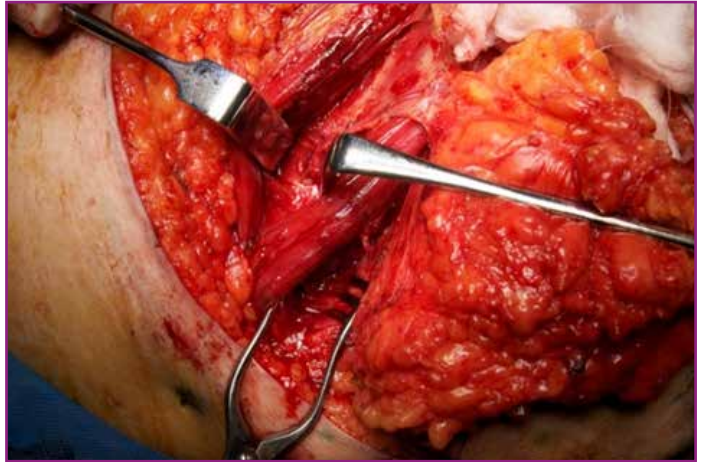
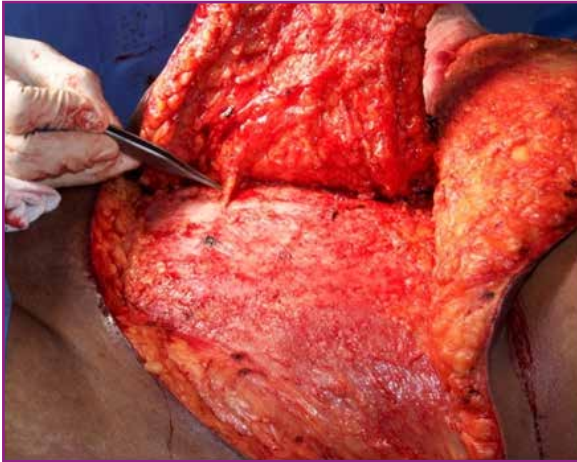
στις περιπτώσεις μετεγχειρητικής λιπώδους νέκρωσης, ελαχιστοποιούμε την ανάγκη για περεταίρω χειρουργεία και έχουμε ένα καλύτερο, πιο φυσιολογικό στην αφή αποτέλεσμα.

6.

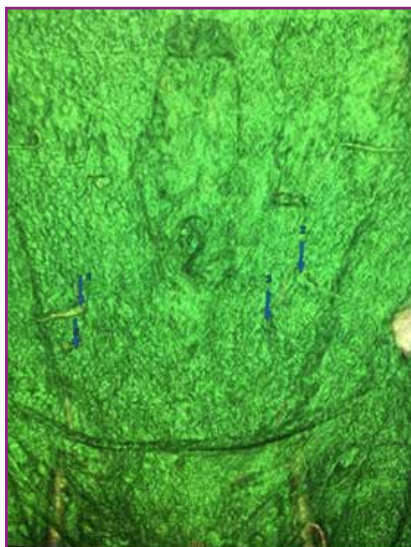
1. DIEP flap προ και μετεγχειρητικά



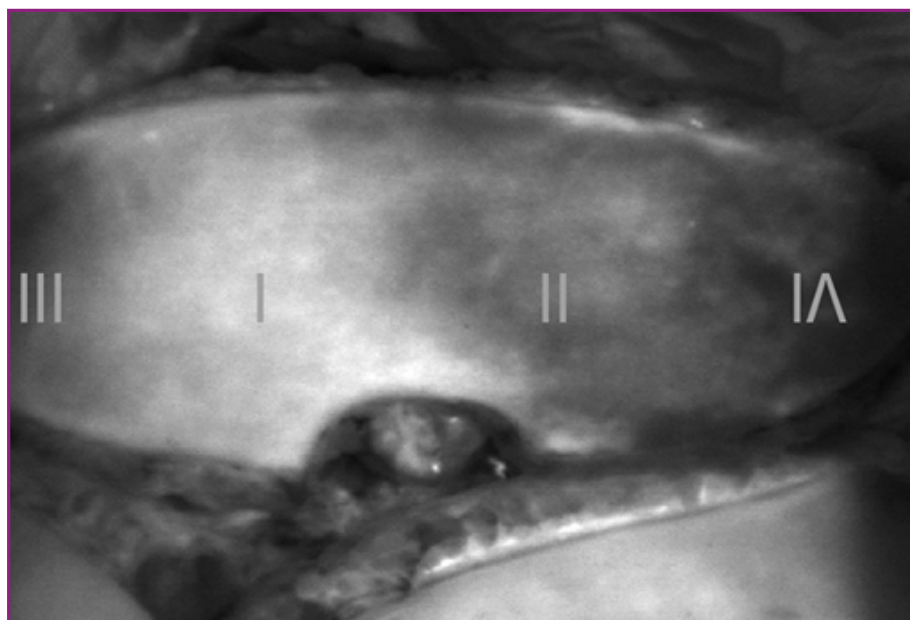
2. DIEP flap διατητράινων κλάδος και αναστόμωση



3. CT αγγειογραφία της DIEA



4. Διεγχειρητική ICG αγγειογραφία, DIEP flap.



SIEA flap

Οι ελεύθεροι κρημνοί που βασίζονται στο επιπολής σύστημα (SIEA) του κοιλιακού τοιχώματος έχουν το πλεονέκτημα της ελάχιστης δυνατής νοσηρότητας της δότριας περιοχής, αφού ο σχεδιασμός και η χειρουργική παρασκευή του κρημνού λαμβάνει χώρα επιπολής του προσθίου περιβλήματος των κοιλιακών μυών. Αυτό απαιτεί μικρό σχετικά χειρουργικό χρόνο. Σαν αποτέλεσμα,

ο μετεγχειρητικός πόνος στην κοιλιακή περιοχή είναι ελαττωμένος σε σχέση με τα DIEP flaps, ενώ η ανάρρωση όσον αφορά τη λειτουργικότητα του κοιλιακού τοιχώματος είναι ταχύτερη. **7.** Άλλο πλεονέκτημα αποτελεί η δυνατότητα μεταφοράς λεμφαδένων που αιματώνονται επαρκώς από το ίδιο αγγείο, χωρίς την ανάγκη δεύτερης αναστόμωσης. (Εικόνα 5)

Μειονεκτήματα αποτελούν οι ανα-

τομικές παραλλαγές των αγγείων, η μικρή σχετικά διάμετρος της αρτηρίας και η τάση προς αγγειόσπασμο που οδηγούν σε υψηλότερα ποσοστά επανεπέμβασης. Η χρήση του διατρητρίνου κλάδου της έσω μαστικής αρτηρίας (IMA perforator) για την αναστόμωση και η προσεκτική τεχνική για την αποφυγή αρτηριακού σπασμού, είναι μέθοδοι που μπορούν να βελτιστοποιήσουν τα αποτελέσματα.

5. SIEA flap με ταυτόχρονη μεταφορά λεμφαδένων



TMG/PAP flap

Ενώ έχουν περιγραφεί πολλές παραλλαγές στο σχεδιασμό του δερματικού τμήματος του μυο-ο-δερματικού κρημνού του ισχνού προσαγωγού (Gracilis) με σκοπό την ανακατασκευή του μαστού και η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη είναι η εγκάρσια (Transverse, TMG flap). 8 Προσφέρει ιστό επαρκή για την ανακατασκευή μικρού έως μέσου μεγέθους μαστού, είναι σχετικά εύκολη τεχνικά και επιτρέπει την τοποθέτηση της ουλής στη πτυχή της βουβωνικής χώρας. Ο ιστός μπορεί να διαμορφωθεί σε κώνο πριν την αναστόμωση

των αγγείων και να προσφέρει ένα άριστο αισθητικό αποτέλεσμα. (Εικόνα 6) Δυο κρημνοί μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό (αμφότερόπλευροι TMG κρημνοί) για να επιτευχθεί η ανακατασκευή μαστού μεγαλύτερου όγκου. Οι αναστομώσεις γίνονται ορθόδρομα και αναστροφή στις έσω μαστικές. 9 Τα προβλήματα επούλωσης στη βουβωνική περιοχή, η απαίτηση για περαιτέρω χειρουργεία λιπο-μεταφοράς, και το κοντό σχετικά αγγείο είναι τα σχετικά του μειονεκτήματα.

Μετεξέλιξη του κρημνού του ισχνού προσαγωγού αποτελεί το PAP flap. Χρησιμοποιεί διατιτραίνοντες κλάδους από την εν τω βάθει αρτηρία του μηρού που βρίσκονται οπισθίως του ισχνού προσαγωγού, αποφεύγοντας τη θυσία του μυός. Η τομή είναι καλύτερα κρυμμένη και το αγγείο παρουσιάζεται με μεγαλύτερο μήκος. Είναι όμως πιο δύσκολο τεχνικά και δεν προσφέρει μεγαλύτερο όγκο ιστού ή πλεονέκτημα στα προβλήματα επούλωσης της δότριας περιοχής. 10.

6. TMG flap και ανακατασκευή δεξιά





IGAP/SGAP flap

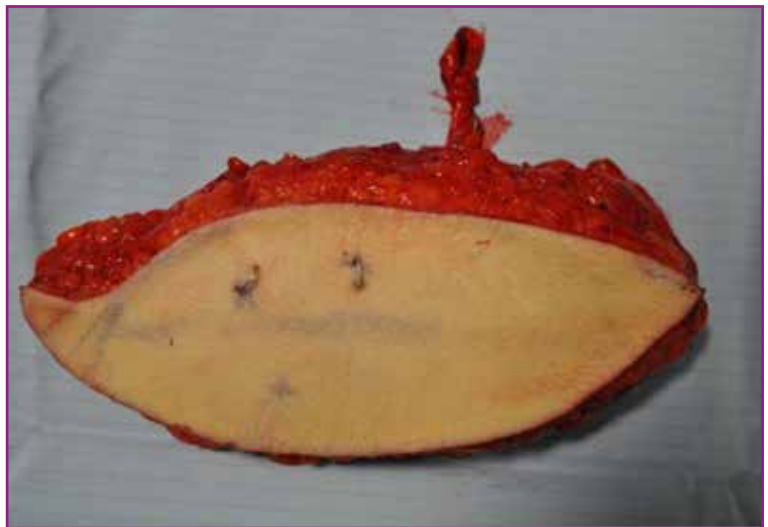
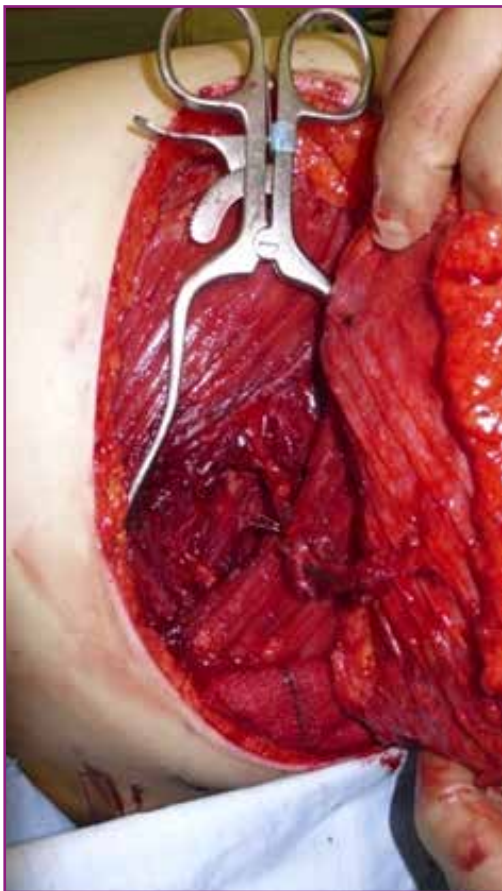
Τα IGAP και SGAP flaps χρησιμοποιούν ιστό από την κάτω και άνω περιοχή του γλουτού αντίστοιχα. (Εικόνα 7) Η ανατομική περιοχή του γλουτού προσφέρεται για την λήψη ιστού πολλές φορές καθώς υπάρχει περίσσεια και το μετεγχειρητικό σχήμα της δότριας περιοχής παρουσιάζεται βελτιωμένο. Οι μύες

διατηρούνται. Το IGAP flap χρησιμοποιείται λιγότερο, λόγω της εγγύτητας του ισχιακού νεύρου και της θέσης της ουλής στη γλουτιαία πτυχή, η οποία μπορεί να προκαλέσει μετεγχειρητικά άλγος στην καθιστή θέση.

Ο λιπώδης ιστός του γλουτού είναι μεγαλύτερης πυκνότητας και λιγότερο εύπλαστος σε σύγκριση με το κοι-

λιακό λίπος, τα αγγεία μικρότερα σε μήκος και μεγαλύτερα σε διάμετρο από αυτά της έσω μαστικής, καθιστώντας αυτούς τους κρημνούς ποιο δύσκολους τεχνικά. **9.** Για αυτούς τους λόγους, οι κρημνοί χρησιμοποιούνται κυρίως όταν το κοιλιακό λίπος δεν είναι διαθέσιμο.

7. SGAP flap και ανακατασκευή μαστού αριστερά





LAP flap

Ο κρημόνος αυτός χρησιμοποιήθηκε στην ανακατασκευή μαστού για πρώτη φορά το 2003. **11.** Ο λιπώδης ιστός που προσφέρει είναι παρόμοιος με το κοιλιακό λίπος, και το αγγείο είναι

αξιόπιστα παρών και εύκολο να χρησιμοποιηθεί. Το αγγείο είναι εξαιρετικά μικρό σε μήκος με αποτέλεσμα να χρησιμοποιούμε φλεβικό μόσχευμα για τις αναστομώσεις, στις περισσό-

τερες περιπτώσεις. Η CT αγγειογραφία είναι πολύ βοηθητική προ-εγχειρητικά για αυτό το λόγο.

Επίλογος

Στις ασθενείς στις οποίες θα ήταν χειρουργικά δυνατή η ανακατασκευή του μαστού είτε με ελεύθερο κρημό από κοιλιακό ιστό ή με διατατήρα/ενθέμα σιλικόνης, η μετεγχειρητική ποιότητα ζωής (Quality of life) και ικανοποίησης από το αποτέλεσμα (patient satisfaction), είναι ανώτερες

με τη χρήση αυτόλογου ιστού. **12.** Σε μια εποχή όπου το δικαίωμα της ασθενούς στην επιλογή θεραπείας θεωρείται σημαντικό (ειδικά στο κομμάτι της ανακατασκευής το οποίο εμπεριέχει ισχυρά το αισθητικό στοιχείο), και με δεδομένες τις πολύ σοβαρές ενδείξεις για την υπεροχή

του αυτόλογου ιστού, όσον αφορά τη ποιότητα ζωής μετεγχειρητικά, η ενημέρωση και εξοικείωση τόσο των ασθενών όσο και των ιατρών με τις επιλογές που προσφέρει η μικροχειρουργική/επανορθωτική χειρουργική για την ανακατασκευή του μαστού, είναι απαραίτητες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Allen RJ, Treece P. Deep inferior epigastric perforator flap for breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 1994;32(1):32-8.
2. Moller L, Berner JE, Dheansa B. The reconstructive journey: Description of the breast reconstruction pathway in a high-volume UK-based microsurgical centre. *Journ Plast Reconstr Aesth Surg* 2019;72(12):1930-35.
3. Hu ES et al. Patient-reported aesthetic satisfaction with breast reconstruction during the long term survivorship period. *Plast Reconstr Surg* 2009;124(1):1-8.
4. Damen THC, Morritt AN, Zhong T, Ahmad J, Hofer SOP. Improving outcomes in microsurgical breast reconstruction: Lessons learnt from 406 consecutive DIEP/TRAM flaps performed by a single surgeon. *Journ Plast Reconstr Aesth Surg* 2013;66(8):1032-8.
5. Scott JR, Liu D, Said H, Neligan PC, Mathes DW. Computed Tomographic Angiography in planning abdomen-based microsurgical breast reconstruction: A comparison with color Duplex Ultrasound. *Plast Reconstr Surg* 2010;125(2):446-53.
6. Malagon-Lopez P, Vila J, Carrasco-Lopez C, Garcia-Senosaiain O, Priego D, Julian Ibanez JF, Higuera-Sune C. Intraoperative Indocyanine Green Angiography for fat necrosis reduction in the deep inferior epigastric perforator (DIEP) flap. *Aesthet Surg J* 2019;39(4):NP45-54.
7. Park JE, Shenaq DS, Silva AK, Mhlaba JM, Song DH. Breast reconstruction with SIEA flaps: A single institution experience with 145 free flaps. *Plast Reconstr Surg* 2016;137(6):1682-9.
8. Kang V, Robinson EC, Barker EL, Antony AK. Myocutaneous Gracilis free flaps in microsurgical breast reconstruction: A systematic review comparing variations of the upper gracilis flap. *J Reconstr Microsurg* 2017;33(9):630-35.
9. Patel NG, Ramakrishnan V. Microsurgical tissue transfer in breast reconstruction. *Clin Plast Surg* 2017;44(2):345-59.
10. Hunter JE, Lardi AM, Dower DR, Farhadi J. Evolution from the TUG to PAP flap for breast reconstruction: Comparison and refinements of technique. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2015;68(7):960-65.
11. de Weerd L, Elvenes OP, Strandenes E, et al. Autologous breast reconstruction with a free lumbar artery perforator flap. *Br J Plast Surg* 2003;56(2):180-3.
12. Liu C, Zhuang Y, Momeni A, Luan J, Chung MT, Wright E, Lee GK. Quality of life and patient satisfaction after microsurgical abdominal flap versus staged expander/implant breast reconstruction: a critical study of unilateral immediate breast reconstruction using patient-reported outcomes instrument BREAST-Q. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;146(1):117-26.



EndoPredict ένα μοριακό τεστ δεύτερης γενεάς.

Επιστημονική ομάδα Gene Analysis.

Ευστάθιος Τσιτσόπουλος, Μοριακός Βιολόγος, Msc/PgDipIBA

Υπεύθυνος Ογκολογικού Τμήματος & Επιχειρησιακός Διευθυντής A-LAB, Όμιλος HHG

Είναι γνωστό ότι η επικουρική χημειοθεραπεία είναι από τους κύριους παράγοντες που συντέλεσαν στη βελτίωση της επιβίωσης από τον καρκίνο του μαστού τις τελευταίες δεκαετίες. Έτσι, τα τελευταία 40 χρόνια η θνητότητα του καρκίνου του μαστού έχει μειωθεί σχεδόν κατά το ένα τρίτο. Ωστόσο, λόγω των σοβαρών παρενεργειών της, των βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων επιπλοκών της - μερικές από τις οποίες είναι θανατηφόρες - της σοβαρής υποβάθμισης της ποιότητας της ζωής των θεραπευόμενων και του υψηλού κόστους, αντιμετωπίζεται από τους περισσότερους ως «αναγκαίο κακό».

Για το λόγο αυτό, και παρά τα αποδεδειγμένα οφέλη, η απόφαση για τη χορήγησή της είναι συχνά δύσκολη. Στην κλινική πράξη, εκτός από τις περιπτώσεις εκείνες κατά τις οποίες τα οφέλη από τη χημειοθεραπεία είναι συντριπτικά, υπάρχουν και εκείνες οι ασθενείς που δεν μπορούν ξεκάθαρα να ενταχθούν στην ομάδα της «χημειοθεραπείας» ή της «όχι χημειοθεραπείας». Μέχρι πρόσφατα εξάλλου γινόταν προσπάθεια υπολογισμού του ενδεχόμενου οφέλους από αυτή με «εμπειρικούς» τρόπους, δηλαδή λαμβάνοντας υπόψιν το μέγεθος του όγκου, τη λεμφαδενική επέκτασή του, την επιθετικότητά του και την ηλικία της ασθενούς. Η διερεύνηση της πραγματικής βιολογίας του όγκου και της επιθετικότητας με την οποία είναι αυτός γονιδιακά προγραμματισμένος να συμπεριφερθεί, ήταν παράμετροι άγνωστες.

Σήμερα γνωρίζουμε ότι «η βιολογία είναι ο βασιλιάς» αλλά και ότι η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας για κάθε ασθενή

είναι θεμελιώδης. Κάπως έτσι γεννήθηκε και η έννοια της εξατομίκευσης της θεραπείας: δεν είναι όλοι οι ασθενείς οι ίδιοι και σαφώς ούτε όλοι οι όγκοι πανομοιότυποι. Με την πάροδο του χρόνου έγινε επίσης κατανοητό ότι λόγω του φόβου μας για την υποθεραπεία, συχνά χορηγείται χημειοθεραπεία σε ασθενείς στις οποίες θα έχει αμφίβολα ή πολύ περιορισμένα οφέλη.

Σε αυτή την εποχή της εξατομίκευσης αλλά και αποκλιμάκωσης της επικουρικής χημειοθεραπείας για τον καρκίνο του μαστού, τα μοριακά τεστ έρχονται να δώσουν λύση σε διλήμματα του κλινικού ιατρού. Τα μοριακά τεστ εκφράζουν τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου με ποσοτικό τρόπο αλλά και υπολογίζουν το όφελος που θα επιφέρει η χημειοθεραπεία στις ασθενείς.⁵

Το EndoPredict δημιουργήθηκε χρησιμοποιώντας δεδομένα ασθενών που παρακολούθηθηκαν για 15 χρόνια και επικυρώθηκε από ανεξάρτητες μελέτες. Αφορά ασθενείς με καρκίνο του μαστού με θετικούς ή αρνητικούς μασχαιαίους λεμφαδένες (N0 ή N+), θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς ER (+) και αρνητικό HER2. Ο αλγόριθμος που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του EndoPredict βασίστηκε σε ένα μεγάλο δείγμα 964 ασθενών με ER+/HER2- νόσο και αποτελεί συνδυασμό μοριακών και κλινικών παραμέτρων.¹

Κατά την εξέταση αυτή μετράται σε συντηρημένο ιστό από τον όγκο η δραστητικότητα οκτώ γονιδίων που σχετίζονται με την εξέλιξη της νόσου: BIRC5, UBE2C, DHCR7, RBBP8, IL6ST, AZGP1, MGP και STC2. Αυτά στη συνέχεια συ-

γκρίνονται με τρία γονίδια εξομάλυνσης (normalization): OAZ1, CALM2 και RPL37A και ένα γονίδιο ελέγχου: HBB.1,5 Με βάση τη δραστητικότητα των παραπάνω υπολογίζεται το Μοριακό Σκορ των 12 Γονιδίων (12-Gene Molecular Score) και αποτυπώνεται σε μια κλίμακα από το 0 μέχρι το 15.

Το τελικό αποτέλεσμα του EndoPredict, το EPclin Risk Score, υπολογίζεται με τον συνδυασμό του Μοριακού Σκορ των 12 Γονιδίων και ορισμένων ιστολογικών παραμέτρων: μέγεθος όγκου και διήθηση λεμφαδένων.¹ Ο συνδυασμός αυτός κάνει το EndoPredict εξέταση δεύτερης γενεάς με πολύ ακριβή δυνατότητα πρόγνωσης.⁴ Το τελικό σκορ, EPclin Risk Score, αποτυπώνεται σε μια κλίμακα από το 1 μέχρι το 6. Η τιμή 3,32867 σχετίζεται με πιθανότητα 10% υποτροπής της νόσου στα 10 χρόνια.¹ Μικρότερες τιμές από αυτό θεωρούνται χαμηλού κινδύνου, ενώ μεγαλύτερες υψηλού. Στην έκθεση του αποτελέσματος του EndoPredict αναφέρεται ξεκάθαρα ο κίνδυνος υποτροπής ως υψηλός ή χαμηλός χωρίς γκρίζα ζώνη. Το 95% των ασθενών με χαμηλό EPclin Risk Score δε θα έχουν συστηματική υποτροπή στα 10 χρόνια.¹

Εκτός από την πρόβλεψη της υποτροπής όμως, το EndoPredict προβλέπει το όφελος από τη χημειοθεραπεία σε ασθενείς με ER(+), HER2(-) καρκίνο μαστού.² Η δυνατότητα και η ακρίβεια της πρόβλεψης αυτής επιβεβαιώθηκε από αντίστοιχες μεγάλες μελέτες με χιλιάδες ασθενείς όπου τεκμηριώθηκε ότι οι γυναίκες με χαμηλό EPclin Risk Score δεν εμφάνισαν όφελος από την προσθήκη χημειοθεραπείας στα 10 χρόνια. Τέλος, το EndoPredict βοηθάει και στο μακροχρό-



νιο προγραμματισμό της θεραπείας, καθώς υπολογίζει και την πιθανότητα υποτροπής μετά τα 5 χρόνια της ορμονικής θεραπείας και μέχρι τα 15 χρόνια.³ Έτσι μπορούν να ληφθούν αποφάσεις για τη διάρκεια της ορμονικής θεραπείας και

να αναγνωριστούν οι ασθενείς που θα μπορέσουν με ασφάλεια να αποφύγουν την επέκτασή της από τα 5 μέχρι και τα 10 χρόνια. Μετακινούμενοι λοιπόν από την «μέγιστη ανεκτή» στην «ελάχιστη απαραίτητη» θεραπεία, το EndoPredict λύνει

πολλά διλήμματα με ασφάλεια καθώς αναγνωρίζει τις ασθενείς που μπορούν να λάβουν με ασφάλεια λιγότερη θεραπεία χωρίς συμβιβασμούς στο ογκολογικό τους αποτέλεσμα.

Result Report

Created by: EndoPredict Report Generator*

Sample Name: Sample Bb

Note: Taut

Report Created: 2019-06-12 05:55 PM (CEST)

12-GENE MOLECULAR SCORE: (Range 0-15)	4.9	RESULT	
TUMOR SIZE:	pT1ab (≤1cm)	EPclin RISK SCORE	EPclin RISK CLASS
NODAL STATUS:	1 to 3 positive lymph nodes (Ind. pN1mic)	3.0	LOW

EndoPredict* is a gene expression assay for patients with ER-positive, HER2-negative early-stage breast cancer. From this genomic analysis, a 12-Gene Molecular Score is assigned. This score, combined with tumor size and nodal status, contributes to the EPclin Risk Score, from which the risks of distant recurrence (10-year and 5 to 15-years) with 5 years of adjuvant endocrine therapy alone and the estimated absolute benefit of chemotherapy (at 10 years) are determined. The EPclin Risk Class refers to the risk of distant recurrence with 5 years of adjuvant endocrine therapy alone.

INITIAL Treatment Planning	LIKELIHOOD OF DISTANT RECURRENCE WITHIN YEARS 0-10 For patients treated with 5 years of endocrine therapy alone	7%
	ABSOLUTE CHEMOTHERAPY BENEFIT AT 10 YEARS	2%
LONG-TERM Treatment Planning	LIKELIHOOD OF LATE DISTANT RECURRENCE WITHIN YEARS 5-15 For patients with no recurrence after 5 years of endocrine therapy alone	6%

AUTHORIZED SIGNATURE

Myriad, the Myriad logo, EndoPredict and the EndoPredict logo are either trademarks or registered trademarks of Myriad Genetics, Inc., in the United States and other jurisdictions. ©2019, Myriad Genetics GmbH. EPRG V4.1.4

page 1 of 5

Η πρώτη σελίδα της απάντησης του τεστ. Η συγκεκριμένη ασθενής εμφανίζει EPclin score 3 δηλαδή χαμηλό. Εξάλλου για την πρώτη δεκαετία η πιθανότητα μεταστατικής υποτροπής είναι 7% και το όφελος από τη χημειοθεραπεία για το ίδιο διάστημα 2%. Τέλος, η πιθανότητα όψιμης μακρινής μετάστασης για τα έτη 5-15 είναι 6%, πληροφορία που θα χρησιμοποιηθεί στη λήψη απόφασης για τη χορήγηση ορμονοθεραπείας πέραν των 5 ετών. Τα παραπάνω ποσοστά υποτροπής αναφέρονται στη διαχείριση της ασθενούς με την χορήγηση 5 μόνο ετών ενδοκρινικής θεραπείας.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Filipits M. et al.: A New Molecular Predictor of Distant Recurrence in ER-Positive, HER2-Negative Breast Cancer Adds Independent Information to Conventional Clinical Risk Factors. Clin Cancer Res. 2011; 17(18):6012-6020
2. Sestak I. et al.: Prediction of chemotherapy benefit by EndoPredict in patients with breast cancer who received adjuvant endocrine therapy plus chemotherapy or endocrine therapy alone. Breast Cancer Res Treat. 2019; 176:377-386
3. Filipits M. et al.: Prediction of Distant Recurrence using EndoPredict among Women with ER+, HER2- Node- Positive and Node-Negative Breast Cancer Treated with Endocrine Therapy Only. Clin Cancer Res. 2019;25:3865-3872
4. Sestak I. et al.: Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2018; 4(4):545-553
5. Dubsky P. et al.: The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. BJC. 2013; 109, 2959–2964
6. Harris L. et al.; Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J. Clin. Oncol. April 2016; 34, no. 10, 1134-1150.



EndoPredict®

Μία Εξέταση - Τρεις Απαντήσεις

Ανώτερη Προγνωστική Ικανότητα Έμπιστα Εξατομικευμένα Αποτελέσματα

- Η μοναδική προγνωστική εξέταση που μπορεί να απαντήσει
 - αν η ασθενής σας μπορεί να αποφύγει με ασφάλεια τη χημειοθεραπεία
 - πόσο θα είναι το όφελος από τη χορήγηση χημειοθεραπείας
 - αν η ασθενής σας μπορεί να διακόψει την ενδοκρινική θεραπεία με ασφάλεια μετά τα 5 έτη
- Η μεγαλύτερη «αληθινή» ομάδα χαμηλού κινδύνου για την ασφαλή μείωση της χημειοθεραπείας
 - περισσότερο από το 70% των ασθενών με αρνητικά διηθημένους λεμφαδένες (N0)
 - έως 30% με 1-3 διηθημένους λεμφαδένες
- Γονιδιακή εξέταση 2ης γενεάς για ανώτερη προγνωστική δύναμη
- Μοναδικά επιλεγμένα γονίδια για την ακριβή αξιολόγηση του κινδύνου της πρώιμης και της απομακρυσμένης υποτροπής
- Μελέτες ορθά σχεδιασμένες με σταθερά δεδομένα του επιπέδου της τιμής διαχωρισμού (cut off) αλλά και των στοιχείων των εμπλεκόμενων ασθενών στις επιλεγμένες κοόρτες
- Διττό αποτέλεσμα κινδύνου (χαμηλού ή υψηλού)
- Ταχεία αποτελέσματα σε 2 ημέρες όταν εκτελείται σε τοπικά εργαστήρια

Το NICE του Ηνωμένου Βασιλείου συστήνει το EndoPredict

Η αξιολόγηση κατέδειξε ότι το EndoPredict είναι κλινικά αποτελεσματικό και οικονομικά αποδοτικό

ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΤΑΙ
στις διεθνείς κατευθυντήριες
οδηγίες (NCCN, ASCO, ESMO,
St. Gallen, EGMT, AJCC, AGO)

ΕΠΙΚΥΡΩΘΗΚΕ
σε τέσσερις μεγάλης κλίμακας κλινικές
μελέτες με περισσότερους από 3,200 ασθενείς

ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΕ
στην καθοδήγηση των θεραπευτικών
επιλογών σε περισσότερους από
30,000 ασθενείς
παγκοσμίως

Αναμένεται Σύντομα στην Ηλεκτρονική Συνταγογράφηση του Ε.Ο.Π.Υ.Υ.

Αποκλειστική Αντιπρόσωπος για την Ελλάδα, την Κύπρο, την Σερβία και άλλες χώρες



Gene Analysis
Πατριάρχου Γρηγορίου Ε' 2
56123, Θεσσαλονίκη
info@geneanalysis.eu
+30 2311 211686
www.geneanalysis.eu



Myriad Genetics GmbH
Leutschenbachstrasse 95
8050 Zurich
Switzerland
www.myriadgenetics.eu
www.endopredict.eu

Myriad, the Myriad logo, EndoPredict, and the EndoPredict logo are either trademarks or registered trademarks of Myriad Genetics, Inc. and its subsidiaries in the United States and other jurisdictions. ©2020 Myriad Genetics GmbH. Not for distribution in the US.



Roche

Η Επιλογή σου το Μέλλον της^{1,2,3}

Για γυναίκες με HER2+ eBC και υπολειπόμενη
διηθητική νόσο μετά από εισαγωγική θεραπεία

ΜΕΤΑΜΟΡΦΩΣΗ ΤΟΥ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΣΤΟΝ HER2+ eBC^{1,2}



Kadcyla[®]

ado-trastuzumab emtansine

ΔΙΑΛΥΜΑ 20mg/ml ΓΙΑ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΕΓΧΥΣΗ

ΜΕΤΑΜΟΡΦΩΝΕΙ ΤΗ ΣΤΙΓΜΗ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al; KATHERINE Investigators. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2019;380(7):617-628. 2. KADCYLA Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος 3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast cancer, version 1.2020

eBC: πρώιμος καρκίνος μαστού; HER2+: θετικό για τον υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα

ΝΕΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΔΕΙΞΗ

Το Kadcyla, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται για την επικουρική θεραπεία ενηλίκων ασθενών με HER2-θετικό πρώιμο καρκίνου του μαστού, οι οποίοι έχουν υπολειπόμενη διηθητική νόσο, στο μαστό και /ή στους λεμφαδένες, μετά από προ-εγχειρητική βασισμένη σε ταξάνη και HER2-στοχευμένη θεραπεία²

ROCHE (Hellas) A.E.

Αλαμάνας 4 & Δελφών 151 25 Μαρούσι, Αττική
Τηλ.: 210 6166100, fax: 210 6166159
email: hellas.medinfo@roche.com
Ελλάδα 800 111 93 00 (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)
Κύπρος 800 92 668 (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)

KADCYLA-BC-03-012020

**Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε:**

ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα

Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»



Kadcyla 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Kadcyla 160 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Λευκή έως υπόλευκη λυοφιλοποιημένη κόνις. **Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση: Kadcyla 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση:** Ένα φιαλίδιο κόνεως για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 100 mg τραστούζουμης εμτανσίνης. Μετά την ανασύσταση, ένα φιαλίδιο διαλύματος 5 mL περιέχει 20 mg/mL τραστούζουμης εμτανσίνης (βλ. παράγραφο 6.6). **Kadcyla 160 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση:** Ένα φιαλίδιο κόνεως για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 160 mg τραστούζουμης εμτανσίνης. Μετά την ανασύσταση ένα φιαλίδιο διαλύματος 8 mL περιέχει 20 mg/mL τραστούζουμης εμτανσίνης (βλ. παράγραφο 6.6). Η τραστούζουμη εμτανσίνη είναι ένα συζευγμένο αντίσωμα-φάρμακο, το οποίο περιέχει τραστούζουμη, ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1, το οποίο παράγεται από καλλιέργεια κυτταρικού εναιωρήματος θηλαστικού (ωοθήκη κινεζικού κρικητού), ομοιοπολικά συνδεδεμένο με το DM1, έναν αναστολέα μικροσωληνίσκων, μέσω του σταθερού θειοαιθερικού συνδέτη MCC (4-[N-maleimidomethyl] cyclohexane-1-carboxylate). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησια στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Προκειμένου να βελτιωθεί η δυνατότητα εντοπισμού των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφεται (ή να δηλώνεται) ευκρινώς στον φάκελο του ασθενούς. Προκειμένου να αποφευχθεί η λανθασμένη χορήγηση φαρμακευτικού προϊόντος, είναι σημαντικό να ελέγξετε τις ετικέτες του φιαλιδίου για να διασφαλίσετε ότι το φαρμακευτικό προϊόν που παρασκευάζεται και χορηγείται είναι το Kadcyla (τραστόζουμη εμτανσίνη) και όχι το Herceptin (τραστόζουμη).

Θρομβοπενία: Θρομβοπενία, ή μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, αναφέρθηκε συχνά με την τραστούζουμη εμτανσίνη και ήταν η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια, η οποία οδηγούσε σε διακοπή της θεραπείας, μείωση της δόσης, και προσωρινή διακοπή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.8). Στις κλινικές μελέτες, η συχνότητα και η σοβαρότητα της θρομβοπενίας ήταν υψηλότερες στους Ασιάτες ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται η παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων πριν από τη χορήγηση κάθε δόσης τραστούζουμης εμτανσίνης. Οι ασθενείς με θρομβοπενία ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) και οι ασθενείς υπό αντιπηκτική θεραπεία (π.χ. βαρφαρίνη, ηπαρίνη, ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους) θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τραστούζουμη εμτανσίνη. Η τραστούζουμη εμτανσίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων $\leq 100.000/\text{mm}^3$ πριν από την έναρξη της θεραπείας. Σε περίπτωση μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων σε 3^{ου} ή μεγαλύτερου Βαθμού ($< 50.000/\text{mm}^3$), μη χορηγήστε τραστούζουμη εμτανσίνη μέχρι να επανέλθει ο αριθμός των αιμοπεταλίων σε 1^{ου} Βαθμού ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) (βλ. παράγραφο 4.2). **Αιμορραγία:** Περιπτώσεις αιμορραγικών συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας στο κεντρικό νευρικό, το αναπνευστικό και το γαστρεντερικό σύστημα, έχουν αναφερθεί κατά τη θεραπεία με τραστούζουμη εμτανσίνη. Ορισμένα από αυτά αιμορραγικά συμβατά είχαν ως αποτέλεσμα θανατηφόρες εκδόσεις. Σε ορισμένες από τις περιπτώσεις που παρατηρήθηκαν, οι ασθενείς είχαν θρομβοπενία, ή λάμβαναν επίσης αντιπηκτική ή αντιαπηκτική θεραπεία σε άλλες περιπτώσεις δεν υπήρχαν γνωστοί επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου. Χρησιμοποιήστε με προσοχή αυτούς τους παράγοντες και εξετάστε το ενδεχόμενο επιπρόσθετης παρακολούθησης, όταν η ταυτόχρονη χρήση είναι ιατρικά απαραίτητη. **Ηπατοτοξικότητα:** Ηπατοτοξικότητα, κυρίως υπό τη μορφή ασυμπτωματικών αυξήσεων στις συγκεντρώσεις των τρανσαμινασών ορού (τρανσαμινασάσιμα 1^{ου}-4^{ου} Βαθμού), έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τραστούζουμη εμτανσίνη σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αυξήσεις στις τρανσαμινασές ήταν γενικά παροδικές με μέγιστη αύξηση την ημέρα 8 μετά τη χορήγηση της θεραπείας και επακόλουθη επάνοδο σε 1^{ου} Βαθμού ή μικρότερο πριν τον επόμενο κύκλο. Έχει επίσης παρατηρηθεί αθροιστική επίδραση στις τρανσαμινασές (το ποσοστό ασθενών με μη φυσιολογικές τιμές ALT/AST 1ου - 2ου Βαθμού αυξάνεται με τους διαδοχικούς κύκλους). Οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών βελτιώθηκαν σε 1ου Βαθμού ή φυσιολογικά επίπεδα, εντός 30 ημερών από την τελευταία δόση τραστούζουμης εμτανσίνης, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (βλέπε παράγραφο 4.8). Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων, συμπεριλαμβανομένης της οξείας αναγεννητικής υπερτλασίας (NRH) του ήπατος και ορισμένες με θανατηφόρα έκβαση, λόγω φαρμακοεπαγόμενης ηπατικής βλάβης, σε ασθενείς υπό θεραπεία με τραστούζουμη εμτανσίνη. Οι παρατηρηθείσες περιπτώσεις ενδέχεται να περιελάμβαναν από συννοσηρότητες και/ή συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, με γνωστή ηπατοτοξική δράση. Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται πριν από την έναρξη της θεραπείας και την κάθε δόση. Οι ασθενείς με αυξημένες τιμές της ALT κατά έναρξη (π.χ. λόγω ηπατικών μεταστάσεων) ενδέχεται να εμφανίζουν προδιάθεση για ηπατική βλάβη με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ηπατικού συμβάντος 3ου-5ου Βαθμού ή αυξημένες τιμές στον έλεγχο ηπατικής λειτουργίας. Οι μειώσεις ή η διακοπή της δόσης λόγω αυξημένων επιπέδων τρανσαμινασών και ολικής χολερυθρίνης ορού προδιορίζονται στην παράγραφο 4.2. Έχουν εντοπιστεί περιπτώσεις οξείας αναγεννητικής υπερτλασίας (NRH) του ήπατος από βιοψίες ήπατος σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τραστούζουμη εμτανσίνη. Η NRH είναι μία σπάνια παθολογική κατάσταση του ήπατος, η οποία χαρακτηρίζεται από διάχυτη καλοήγη εξαλλαγής του ηπατικού παρεγχύματος σε μικρά αναγεννητικά οζίδια. Η NRH ενδέχεται να οδηγήσει σε μη κιρρωτική τυλαία υπέρτασης. Η διάγνωση της NRH μπορεί να επιβεβαιωθεί μόνο ιστοπαθολογικά. Το ενδεχόμενο της NRH θα πρέπει να εξετάζεται σε όλους τους ασθενείς με κλινικά συμπτώματα τυλαίας υπέρτασης και/ή σημείων τύπου κιρρώσης στην αξονική τομογραφία (CT) ήπατος αλλά με φυσιολογικά επίπεδα τρανσαμινασών και χωρίς άλλες εκδηλώσεις κιρρώσης. Μετά τη διάγνωση της NRH, η θεραπεία με τραστούζουμη εμτανσίνη πρέπει να διακοπεί οριστικά. Η τραστούζουμη εμτανσίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με τρανσαμινασές ορού $> 2.5 \times \text{ULN}$ ή ολική χολερυθρίνη $> 1.5 \times \text{ULN}$ πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί οριστικά σε ασθενείς με τρανσαμινασές ορού $> 3 \times \text{ULN}$ και ταυτόχρονα ολική

χολερυθρίνη $> 2 \times \text{ULN}$. Η θεραπεία ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2). **Νευροτοξικότητα:** Περιφερική νευροπάθεια, κυρίως 1^{ου} Βαθμού και ως επί το πλείστον αισθητική, έχει αναφερθεί στις κλινικές μελέτες με την τραστούζουμη εμτανσίνη. Οι ασθενείς με MKM και $\geq 3^{\text{ου}}$ Βαθμού περιφερική νευροπάθεια και οι ασθενείς με ΠΚΜ και $\geq 2^{\text{ου}}$ Βαθμού περιφερική νευροπάθεια κατά την έναρξη της θεραπείας αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Η θεραπεία με τραστούζουμη εμτανσίνη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά σε ασθενείς που εμφανίζουν περιφερική νευροπάθεια 3^{ου} ή 4^{ου} Βαθμού, μέχρι την αποδότη ή βελτίωση των συμπτωμάτων σε $\leq 2^{\text{ου}}$ Βαθμού. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά σε συνεχή βάση για σημεία/ συμπτώματα νευροτοξικότητας. **Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας :** Οι ασθενείς υπό θεραπεία με τραστούζουμη εμτανσίνη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας. Έχει παρατηρηθεί κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) $< 40\%$ σε ασθενείς υπό θεραπεία με τραστούζουμη εμτανσίνη, και επομένως, υπάρχει πιθανός κίνδυνος συμπτωματικής συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (CHF) (βλ. παράγραφο 4.8). Οι γενικοί παράγοντες κινδύνου για ένα καρδιακό σύμβαμα και εκείνοι που εντοπίστηκαν στις μελέτες της επικουρικής θεραπείας του καρκίνου του μαστού με τραστούζουμη περιλαμβάνουν προχωρημένη ηλικία (> 50 ετών), χαμηλές τιμές LVEF ($< 55\%$) κατά την αρχική μέτρηση, χαμηλά επίπεδα LVEF πριν ή μετά τη χρήση τακτιλαξής στο πλαίσιο της επικουρικής θεραπείας, προηγούμενη ή ταυτόχρονη χρήση αντιπεπτασικών φαρμακευτικών προϊόντων, προηγούμενη θεραπεία με ανθρακική και υψηλό Δείκτη Σωματικής Μάζας (BMI) ($> 25 \text{ kg/m}^2$). Θα πρέπει να πραγματοποιηθούν τυπικές εξετάσεις καρδιακής λειτουργίας (υπερηχογράφημα καρδιάς ή ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία (σάρωση MUGA)) πριν από την έναρξη της θεραπείας και επίσης σε τακτά χρονικά διαστήματα (π.χ. κάθε τρεις μήνες) κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να καθυστερήσει ή θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία, εφόσον κρίνεται απαραίτητο, σε περιπτώσεις δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας (βλ. παράγραφο 4.2). Στις κλινικές μελέτες, οι ασθενείς είχαν LVEF $\geq 50\%$ κατά την αρχική μέτρηση. Οι ασθενείς με ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (CHF), σοβαρής καρδιακής αρρυθμίας για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτείται θεραπεία, ιστορικό εμφραγμάτων του μυοκαρδίου ή ασταθούς στηθάγχης εντός 6 μηνών από την τυχαίωση, ή τρέχουσα δύσπνοια κατά την ηρεμία λόγω προχωρημένης κακοήθειας αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να καθυστερήσει ή θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία, όπως κρίνεται απαραίτητο, σε περιπτώσεις δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας (βλ. παράγραφο 4.2). Συμβάματα μείωσης του LVEF κατά $> 10\%$ από την αρχική μέτρηση και/ή CHF παρατηρήθηκαν σε μια μελέτη παρατήρησης (B039807) ασθενών με MKM με LVEF 40-49% κατά την αρχική μέτρηση, υπό πραγματικές συνθήκες. Η απόφαση για τη χορήγηση της τραστούζουμης εμτανσίνης σε ασθενείς με MKM με χαμηλό LVEF θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους κινδύνου και η καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8). **Πνευμονική τοξικότητα:** Στις κλινικές μελέτες με τραστούζουμη εμτανσίνη έχουν αναφερθεί περιστατικά διέμεσης πνευμονοπάθειας (ILD), συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίτιδας, ορισμένα εκ των οποίων οδήγησαν σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ή θανατηφόρα έκβαση (βλ. παράγραφο 4.8). Τα σημεία και τα συμπτώματα περιλαμβανόμενα δύσπνοια, βήχα, κόπωση και πνευμονικές διηθήσεις. Συνιστάται η οριστική διακοπή της θεραπείας με τραστούζουμη εμτανσίνη σε ασθενείς, οι οποίοι έχουν διαγνωστεί με διέμεση πνευμονοπάθεια (ILD) ή πνευμονίτιδα, με την εξαίρεση της ακτινικής πνευμονίτιδας, στο πλαίσιο της επικουρικής θεραπείας, όπου η τραστούζουμη εμτανσίνη θα πρέπει να διακοπεί οριστικά για $\geq 3^{\text{ου}}$ Βαθμού ή 2^{ου} Βαθμού που δεν ανταποκρίνεται σε καθιερωμένη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς με δύσπνοια κατά την ηρεμία, η οποία οφείλεται σε επιπλοκές προχωρημένης κακοήθειας, συννοσηρότητας και οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με ακτινοβολία στους πνεύμονες μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο πνευμονικών συμβαμάτων. **Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις:** Η θεραπεία με τραστούζουμη εμτανσίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς, οι οποίοι έχουν διακομεί οριστικά την τραστούζουμη λόγω σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR). Η θεραπεία δεν συνιστάται γι' αυτούς τους ασθενείς. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, ειδικά κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Έχουν αναφερθεί σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (εξαιτίας της απελευθέρωσης κυτταροκινών), οι οποίες χαρακτηρίζονται από ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα συμπτώματα: εξάψεις, ρίγη, πυρεξία, δύσπνοια, υπόταση, συριγμό, βρογχόσπασμο και ταχυκαρδία. Σε γενικές γραμμές, τα συμπτώματα αυτά δεν ήταν σοβαρά (βλ. παράγραφο 4.8). Στους περισσότερους ασθενείς, οι αντιδράσεις αυτές υποχώρησαν μέσα σε μερικές ώρες έως μία ημέρα μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης. Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς με σοβαρή σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) μέχρι την αποδότη των σημείων και των συμπτωμάτων. Η εξέταση του ενδεχομένου επαναεπαγωγής θα πρέπει να βασίζεται στην κλινική εκτίμηση της σοβαρότητας της αντίδρασης. Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί οριστικά σε περίπτωση απειλητικής για τη ζωή σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδραση (βλ. παράγραφο 4.2). **Αντιδράσεις υπερευαίσθησας:** Η θεραπεία με τραστούζουμη εμτανσίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς, οι οποίοι έχουν διακομεί οριστικά την τραστούζουμη λόγω υπερευαίσθησας. Η θεραπεία με τραστούζουμη εμτανσίνη δεν συνιστάται γι' αυτούς τους ασθενείς. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπερευαίσθησας/αλλεργικές αντιδράσεις, οι οποίες μπορεί να εκδηλώνονται κλινικά με τον ίδιο τρόπο με τη σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR). Σοβαρές, αναφυλακτικές αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί στις κλινικές μελέτες με την τραστούζουμη εμτανσίνη. Θα πρέπει να είναι διαθέσιμα για άμεση χρήση φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση αυτών των αντιδράσεων, καθώς και εξοπλισμός αντιμετώπισης επείγουσας ανάγκης. Σε περίπτωση πραγματικής αντίδρασης υπερευαίσθησας (στην οποία η σοβαρότητα της αντίδρασης αυξάνεται με τις επόμενες εγχύσεις), η θεραπεία με την τραστούζουμη εμτανσίνη πρέπει να διακοπεί οριστικά. **Περιεκτικότητα νατρίου στα έκδοχα:** Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου». **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες: Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας:** Η ασφάλεια της τραστούζουμης εμτανσίνης έχει αξιολογηθεί σε 2.611 ασθενείς με καρκίνο του μαστού σε κλινικές μελέτες. Στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών: - οι συχνότερες σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADRs) ($> 0.5\%$ των ασθενών) ήταν η αιμορραγία, η



πυρεξία, η θρομβοπενία, η δύσπνοια, το κοιλιακό άλγος, το μυοσκελετικό άλγος και ο έμετος. • οι συχνότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADRs) (≥25%) με την τραστοζουμάμπη εμφανίστην ήταν η ναυτία, η κόπωση, το μυοσκελετικό άλγος, η αιμορραγία, η κεφαλαλγία, οι αυξημένες τρανσασμινάσες η θρομβοπενία και η περιφερική νευροπάθεια. Η πλειοψηφία των ανεφερθέντων ανεπιθύμητων αντιδράσεων φαρμάκου (ADRs) ήταν 1^{ου} ή 2^{ου} Βαθμού σοβαρότητας. • οι συχνότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADRs) Βαθμού ≥ 3 κατά NCI-CTCAE (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events) (> 2%) ήταν η θρομβοπενία, τα αυξημένα επίπεδα τρανσασμινών, η αναμία, η ουδετεροπενία, η κόπωση και η υποκαλιαιμία. **Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων υπό μορφή πίνακα:** Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADRs) σε 2.611 ασθενείς υπό θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμφανίστην παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADR) παρατίθενται στη συνέχεια ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και τις κατηγορίες συχνότητας: Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας και κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC), οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADRs) αναφέρθηκαν χρησιμοποιώντας τα κριτήρια NCI-CTCAE για την εκτίμηση της τοξικότητας. **Πίνακας 3 Κατάλογος υπό μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων φαρμάκου (ADR) σε ασθενείς υπό θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμφανίστην σε κλινικές δοκιμές**

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρσιτώσεις	Ουρολοιμώξη		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία, Αναμία	Ουδετεροπενία, Λευκοπενία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία στο φάρμακο	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Υποκαλιαιμία	
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική νευροπάθεια, Κεφαλαλγία	Ζάλη, Δυσγευσία, Επιπρεασμένη μνήμη	
Οφθαλμικές διαταραχές		Ξηροφθαλμία, Επιπεφυκίτιδα, Θαμνή όραση, Αυξημένη δακρύρροια	
Καρδιακές διαταραχές		Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας	
Αγγειακές διαταραχές	Αιμορραγία	Υπέρταση	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Επίσταξη, Βήχας, Δύσπνοια		Πνευμονίτιδα (ILD, Διάμεση πνευμονοπάθεια)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Στοματίτιδα, Διάρροια, Έμετος, Ναυτία, Δυσκοιλιότητα, Ξηροστομία, Κοιλιακό άλγος	Δυσπεψία, Ουλορραγία	
Διαταραχές ήπατος και χοληφόρων	Αυξημένες τρανσασμινάσες	Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος	Ηπατοτοξικότητα, Ηπατική ανεπάρκεια, Οζώδης αναγεννητική υπερπλασία, Πυλαία υπέρταση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα, Κνησμός, Αλωπεκία, Διαταραχή των ονύχων, Σύνδρομο παλαμο-πλευρικής ερυθροδυσαισθησίας, Κνίδωση	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυοσκελετικός πόνος, Αρθραλγία, Μυαλγία		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση, Πυρεξία, Εξασθένιση	Περιφερικό οίδημα, Ρίγη	Εξαιγείωση στη θέση της ένεσης
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις	Πνευμονίτιδα από ακτινοβολία

Ο Πίνακας 3 δείχνει συγκεντρωτικά δεδομένα από τη συνολική περίοδο θεραπείας στις μελέτες MKM (N = 1871) ο διάμεσος αριθμός κύκλων θεραπείας με τραστοζουμάμπη εμφανίστην ήταν 10) και στην μελέτη KATHERINE (N = 740) ο διάμεσος αριθμός κύκλων θεραπείας ήταν 14). **Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων: Θρομβοπενία:** Θρομβοπενία ή μειωμένα επίπεδα αιμοπεταλίων αναφέρθηκαν στο 24,9% των ασθενών στις κλινικές μελέτες MKM με την τραστοζουμάμπη εμφανίστην και ήταν η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδηγούσε σε διακοπή της θεραπείας (2,6%). Η θρομβοπενία αναφέρθηκε στο 28,5% των ασθενών στις κλινικές μελέτες PKM με την τραστοζουμάμπη εμφανίστην και ήταν η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε για όλους τους βαθμούς και για βαθμούς ≥ 3 και ήταν επίσης η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδηγούσε στη διακοπή της θεραπείας (4,2%), σε προσωρινές διακοπές της δόσης, και σε μειώσεις της δόσης. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε συμβάντα 1^{ου} ή 2^{ου} Βαθμού (≥ 50.000/mm³), με τα κατώτατα επίπεδα να σημειώνονται έως την ημέρα 8 και γενικά να βελτιώνονται σε 0^{ου} ή 1^{ου} Βαθμού (≥ 75.000/mm³), μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Στις κλινικές μελέτες, η συχνότητα και η σοβαρότητα της θρομβοπενίας ήταν υψηλότερες σε Ασιατές ασθενείς. Ανεξαρτήτως φύλης, η συχνότητα εμφάνισης των συμβάντων 3^{ου} ή 4^{ου} Βαθμού (< 50.000/mm³) ήταν 8,7% στους ασθενείς με MKM που έλαβαν θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμφανίστην και 5,7% στους ασθενείς με PKM. Για τις τροποποιήσεις της δόσης στην περίπτωση της θρομβοπενίας, βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4. **Αιμορραγία:** Αιμορραγικά συμβάντα αναφέρθηκαν στο 34,8% των ασθενών στις κλινικές μελέτες MKM με την τραστοζουμάμπη εμφανίστην και η συχνότητα εμφάνισης των σοβαρών αιμορραγικών συμβμάτων (Βαθμού ≥ 3^{ου}) ήταν 2,2%. Αιμορραγικά συμβάντα αναφέρθηκαν στο 29% των ασθενών με PKM και η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων (Βαθμού ≥ 3^{ου}) ήταν 0,4%, συμπεριλαμβανομένου ενός συμβάντος 5^{ου} Βαθμού. Σε ορισμένες από τις περιπτώσεις που παρατηρήθηκαν, οι ασθενείς είχαν θρομβοπενία, ή λάβαναν επίσης αντιπηκτική ή αντιαθρομβεταλιακή θεραπεία σε άλλες περιπτώσεις δεν υπήρχαν γνωστοί επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου. Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις αιμορραγικών επεισοδίων με θανατηφόρα έκβαση τόσο στο MKM όσο και στον PKM. **Αυξημένες τρανσασμινάσες (AST/ALT):** Έχει παρατηρηθεί αύξηση στα επίπεδα των τρανσασμινών ορού (1^{ου}-4^{ου} βαθμού) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τραστοζουμάμπη εμφανίστην σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.4). Οι αυξήσεις στις τρανσασμινάσες ήταν γενικά παροδικές. Έχει παρατηρηθεί αθροιστική επιδραση της τραστοζουμάμπης εμφανίστην στα επίπεδα των τρανσασμινών, και γενικά τα επίπεδα επανέρχονταν με τη διακοπή της θεραπείας. Αυξημένα επίπεδα τρανσασμινών αναφέρθηκαν στο 24,2% των ασθενών σε κλινικές μελέτες MKM. Αυξημένα επίπεδα AST και ALT 3^{ου} ή 4^{ου} Βαθμού αναφέρθηκαν στο 4,2% και 2,7% των ασθενών με MKM αντίστοιχα και συνήθως εμφανίζονταν στους πρώτους κύκλους της θεραπείας (1-6). Αυξημένες τρανσασμινάσες αναφέρθηκαν στο 32,4% των ασθενών με PKM. Αυξημένες τρανσασμινάσες 3^{ου} και 4^{ου} Βαθμού αναφέρθηκαν στο 1,5% των ασθενών με PKM. Σε γενικές γραμμές, τα ηπατικά συμβάντα βαθμού ≥ 3^{ου} δεν σχετίζονταν με πτωχή κλινική έκβαση. Οι επακόλουθες τιμές παρακολούθησης έτειναν να δείξουν βελτίωση σε εύρη που επέτρεπαν την παραμονή του ασθενούς στη μελέτη και τη συνέχιση της λήψης της υπό μελέτη θεραπείας στην ίδια ή σε μειωμένη δόση. Δεν παρατηρήθηκε σχέση ανάμεσα στην έκθεση στην τραστοζουμάμπη εμφανίστην (AUC), στη μέγιστη συγκέντρωση της τραστοζουμάμπης εμφανίστην στον ορό (C_{max}), στη συνολική έκθεση στην τραστοζουμάμπη (AUC), ή στη C_{max} του DM1 και στις αυξήσεις στις τρανσασμινάσες. Για τις τροποποιήσεις της δόσης σε περίπτωση αυξημένων επιπέδων τρανσασμινών, βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4. **Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας:** Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας αναφέρθηκε στο 2,2% των ασθενών με MKM σε κλινικές μελέτες του MKM με την τραστοζουμάμπη εμφανίστην. Η πλειοψηφία των συμβάντων ήταν ασυμπτωματικές μειώσεις 1^{ου} ή 2^{ου} Βαθμού στο LVEF. Συμβάντα 3^{ου} ή 4^{ου} Βαθμού αναφέρθηκαν στο 0,4% των ασθενών με MKM. Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας εμφανίστηκε στο 3% των ασθενών με PKM, 3^{ου} και 4^{ου} Βαθμού στο 0,5% των ασθενών. Σε μια μελέτη παρατήρησης (B039807), περίπου 22% (7 από τους 32) των ασθενών με MKM που ξεκίνησαν τραστοζουμάμπη εμφανίστην με LVEF 40-49% κατά την αρχική μέτρηση, εμφάνισαν μείωση του LVEF κατά >10% από την αρχική μέτρηση και/ή CHF¹ οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς είχαν άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Για τις τροποποιήσεις της δόσης στην περίπτωση μείωσης του LVEF, βλ. Πίνακα 2 στην παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.4. **Περιφερική νευροπάθεια:** Η περιφερική νευροπάθεια, κυρίως 1^{ου} Βαθμού ως επί το πλείστον αισθητική, αναφέρθηκε σε κλινικές δοκιμές με τραστοζουμάμπη εμφανίστην. Σε ασθενείς με MKM, η συνολική συχνότητα εμφάνισης περιφερικής νευροπάθειας ήταν 29,0% και 8,6% για Βαθμό ≥ 2 Σε ασθενείς με PKM, η συνολική συχνότητα εμφάνισης ήταν 32,3% και 10,3% για Βαθμό ≥ 2. **Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις:** Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις χαρακτηρίζονται από ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω συμπτώματα: έξαψη, ρίγη, πυρεξία, δύσπνοια, υπόταση, συριγμός, βρογχόσπασμος και ταχυκαρδία. Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις αναφέρθηκαν στο 4,0% των ασθενών σε κλινικές μελέτες MKM με την τραστοζουμάμπη εμφανίστην, όπου αναφέρθηκαν έξι συμβάντα 3^{ου} Βαθμού και κανένα συμβάν 4^{ου} Βαθμού. Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις αναφέρθηκαν στο 1,6% των ασθενών με PKM, ενώ δεν αναφέρθηκαν συμβάντα 3^{ου} ή 4^{ου} Βαθμού. Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις απέδραμαν μέσα σε μερικές ώρες έως μία ημέρα μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης. Δεν παρατηρήθηκε σχέση με τη δόση στις κλινικές μελέτες. Για τροποποιήσεις της δόσης σε περίπτωση σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων, βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4. **Αντιδράσεις υπερευαισθησίας:** Υπερευαισθησία αναφέρθηκε στο 2,6% των ασθενών σε κλινικές μελέτες MKM με την τραστοζουμάμπη εμφανίστην, με αναφερόμενα ένα συμβάν Βαθμού 3^{ου} και ένα Βαθμού 4^{ου}. Υπερευαισθησία αναφέρθηκε στο 2,7% των ασθενών με PKM, με 3^{ου} και 4^{ου} Βαθμού στο 0,4% των ασθενών. Συνολικά, η πλειοψηφία των αντιδράσεων υπερευαισθησίας ήταν ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα και υποχώρησαν κατά τη θεραπεία. Για τις τροποποιήσεις της δόσης σε περίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας, βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4. **Ανοσογονικότητα:** Όπως με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσολογικής απάντησης στην τραστοζουμάμπη εμφανίστην. Ένα σύνολο 1243 ασθενών από επτά κλινικές μελέτες εξετάστηκαν σε πολλαπλά χρονικά σημεία για απαντήσεις αντισωμάτων κατά των φαρμάκων (anti-drug antibody, ADA) στην τραστοζουμάμπη εμφανίστην. Μετά από τη χορήγηση της δόσης τραστοζουμάμπης εμφανίστην, το 5,1% (63/1243) των ασθενών ήταν θετικοί στην εξέταση για αντισώματα κατά της τραστοζουμάμπης εμφανίστην σε ένα ή περισσότερα χρονικά σημεία μετά από τη δόση. Στις μελέτες



Φάσης I και Φάσης II, το 6,4% (24/376) των ασθενών ήταν θετικοί στην εξέταση για αντισώματα κατά της τραστοζουμάμπης εμμανσίνης. Στη μελέτη EMILIA (TDM4370g / BO21977), το 5,2% (24/466) των ασθενών ήταν θετικοί στην εξέταση για αντισώματα κατά της τραστοζουμάμπης εμμανσίνης, εκ των οποίων 13 ήταν επίσης θετικοί για εξουδετερωτικά αντισώματα. Στη μελέτη KATHERINE (BO27938), το 3,7% (15/401) των ασθενών ήταν θετικοί στην εξέταση για αντισώματα κατά της τραστοζουμάμπης εμμανσίνης, εκ των οποίων οι 5 ήταν επίσης θετικοί για εξουδετερωτικά αντισώματα. Λόγω της χαμηλής συχνότητας εμφάνισης των ADA, δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση των αντισωμάτων κατά της τραστοζουμάμπης εμμανσίνης στη φαρμακοκινητική, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της τραστοζουμάμπης εμμανσίνης.

Εξαγγελίωση: Αντιδράσεις εξαιτίας της εξαγγελίωσης έχουν παρατηρηθεί στις κλινικές μελέτες με την τραστοζουμάμπη εμμανσίνη. Οι εν λόγω αντιδράσεις ήταν συνήθως ήπιες ή μέτριες και αποπελούνταν από ερύθημα, ευαισθησία, δερματικό ερεθισμό, πόνο ή οίδημα στο σημείο της έγχυσης. Οι αντιδράσεις αυτές έχουν παρατηρηθεί συχνότερα σε διάστημα 24 ωρών από την έγχυση. Η ειδική θεραπεία για την εξαγγελίωση από την τραστοζουμάμπη εμμανσίνη είναι άγνωστη αυτή τη στιγμή. **Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις:** Οι πίνακες 4 και 5 παρουσιάζουν τις μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμμανσίνη στην κλινική μελέτη DM4370g/BO21977/EMILIA και στη μελέτη BO27938/KATHERINE.

Πίνακας 4 Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμμανσίνη στη μελέτη TDM4370g/BO21977/EMILIA

Παράμετρος	Τραστοζουμάμπη εμμανσίνη (N=490)		
	Όλοι οι βαθμοί %	3 ^{ος} βαθμού (%)	4 ^{ος} βαθμού (%)
Ηπατικές			
Αυξημένη χολερυθρίνη	21	< 1	0
Αυξημένη AST	98	8	< 1
Αυξημένη ALT	82	5	< 1
Αιματολογικές			
Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων	85	14	3
Μειωμένη αιμοσφαιρίνη	63	5	1
Μειωμένα ουδετερόφιλα	41	4	< 1
Κάλιο			
Μειωμένο κάλιο	35	3	< 1

Πίνακας 5 Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με τραστοζουμάμπη εμμανσίνη στη μελέτη BO27938/KATHERINE

Παράμετρος	Τραστοζουμάμπη εμμανσίνη (N=740)		
	Όλοι οι βαθμοί %	3 ^{ος} Βαθμού (%)	4 ^{ος} Βαθμού (%)
Ηπατικές			
Αυξημένη χολερυθρίνη	11	0	0
Αυξημένη AST	79	< 1	0
Αυξημένη ALT	55	< 1	0
Αιματολογικές			
Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων	51	4	2
Μειωμένη αιμοσφαιρίνη	31	1	0
Μειωμένα ουδετερόφιλα	24	1	0
Κάλιο			
Μειωμένο κάλιο	26	2	< 1

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιασδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. λεπτομέρειες παρακάτω).

Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 16 Δεκεμβρίου 2019

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Με περιορισμένη ιατρική συνταγή. Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδικότητα και εμπειρία. Τιμές

Kadcyla 100 mg: Νοσοκομειακή Τιμή: 1.385,17 € - Λιανική Τιμή: 1.694,27 €

Kadcyla 160 mg: Νοσοκομειακή Τιμή: 2.207,54 € - Λιανική Τιμή: 2.674,13 €



Η Επιλογή σου το Μέλλον της^{1,2,3,4}

ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΟ

για 18 κύκλους σε ασθενείς με
HER2+ eBC υψηλού κινδύνου
υποτροπής^{1,2,*}

Τα αποτελέσματα της δετίας της
μελέτης APHINITY, δείχνουν 28%
μείωση του κινδύνου υποτροπής
σε ασθενείς με N+. ⁴

Δεν απεικονίζεται πραγματική ασθενής.

eBC= πρώιμος καρκίνος του μαστού.

*Ασθενείς υψηλού κινδύνου
(N+ και/ή HR-)

Βιβλιογραφία:

1. Minckwitz G, et al. APHINITY. N Engl J Med 2017; 377:122-13
2. PERJETA Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
3. NCCN guidelines version 1.2020
4. SABCS-2019-oral-piccart-interim-overall-survival-analysis-of-APHINITY-BIG-4-11



DUAL HER2 BLOCKADE. PROVEN SYNERGY.

**Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε:**

**ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα**

Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

ROCHE (Hellas) A.E.

Αλαμάνας 4 & Δελφών 151 25 Μαρούσι, Αττική

Τηλ.: 210 6166100, fax: 210 6166159

email: hellas.medinfo@roche.com

Ελλάδα 800 111 93 00 (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)

Κύπρος 800 92 668 (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)

Η εταιρεία Roche Hellas AE είναι πιστοποιημένη με ISO 9001:2008



Perjeta 420 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Διαυγές προς ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο προς ωχρό κίτρινο υγρό. **2.0 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση:** Ένα φιαλίδιο 14 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 420 mg περτουζουμάμπης σε συγκέντρωση 30 mg/ml. Μετά από την αραιώση, ένα ml διαλύματος περιέχει περίπου 3,02 mg περτουζουμάμπης για την αρχική δόση και περίπου 1,59 mg περτουζουμάμπης για τη δόση συντήρησης (βλ. παράγραφο 6.6). Η περτουζουμάμπη είναι ένα εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1, το οποίο παράγεται σε κύτταρα θηλαστικών (από τις ωοθήκες κινεζικού κρινητού) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Ιχνηλασιμότητα: Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφονται εμφανώς. Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (συμπεριλαμβανομένης της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας): Έχουν αναφερθεί μειώσεις στο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) με φαρμακευτικά προϊόντα που μιλοκάβουν τη δραστηριότητα του HER2, συμπεριλαμβανομένου του Perjeta. Η επίπτωση συμπτωματικής συστολικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας [LVD (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια)] ήταν υψηλότερη σε ασθενείς υπό θεραπεία με Perjeta σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία σε σύγκριση με αυτούς υπό θεραπεία με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνη ή έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη ακτινοθεραπεία στην περιοχή του θώρακα μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο μείωσης του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF). Οι περισσότερες περιπτώσεις συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας σε πλαίσιο επικουρικής θεραπείας αναφέρθηκαν για ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία βασισμένη σε ανθρακυκλίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Το Perjeta δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με: τιμή κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) < 50% πριν από τη θεραπεία, προηγούμενο ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (CHF), μειώσεις στο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) < 50% κατά τη διάρκεια της προηγούμενης επικουρικής θεραπείας με τραστοζουμάμπη, ή καταστάσεις, οι οποίες θα μπορούσαν να επιβαρύνουν τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας, όπως είναι η μη ελεγχόμενη υπέρταση, το πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, η σοβαρή καρδιακή αρρυθμία, η οποία χρήζει θεραπείας ή η αθροιστική προηγούμενη έκθεση σε ανθρακυκλίνη έως > 360 mg/m² δοσορροφικής ή άλλης αντίστοιχης. Εκτιμάται ότι το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) πριν από την έναρξη του Perjeta και ανά τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Perjeta (π.χ. μία φορά κατά την εισαγωγή στη θεραπεία και κάθε 12 εβδομάδες στην επικουρική θεραπεία ή στο μεταστατικό στάδιο) για να διασφαλιστεί ότι το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) βρίσκεται εντός των φυσιολογικών ορίων. Αν το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) έχει μειωθεί όπως υποδεικνύεται στην παράγραφο 4.2 και δεν έχει βελτιωθεί ή έχει μειωθεί περισσότερο στην επόμενη εκτίμηση, θα πρέπει να εξετάζεται ιδιαίτερως η διακοπή του Perjeta και της τραστοζουμάμπης, εκτός αν τα οφέλη για κάθε ασθενή στοχεύουν στην υπερδιόρθωση των κινδύνων. Ο καρδιακός κίνδυνος θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη προσεκτικά και να ισορροπείται έναντι της ιατρικής ανάγκης κάθε ασθενούς ατομικά πριν από τη χρήση του Perjeta με μία ανθρακυκλίνη. Με βάση τις φαρμακολογικές δράσεις των παραγόντων που στοχεύουν στον HER2 και των ανθρακυκλινών, ο κίνδυνος καρδιακής τοξικότητας αναμένεται πιθανώς να είναι μεγαλύτερος κατά την ταυτόχρονη χρήση Perjeta και ανθρακυκλινών από ό, τι κατά τη διαδοχική τους χρήση. Η διαδοχική χρήση Perjeta σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και μια ταξάνη αξιολογήθηκε μετά το σκέλος της επιρροής της ή της δοσορροφικής πολών σχημάτων βασισμένων σε ανθρακυκλίνη στις μελέτες APHINITY και BERENICE. Ωστόσο, τα δεδομένα ασφαλείας που είναι διαθέσιμα για την ταυτόχρονη χρήση του Perjeta και μιας ανθρακυκλίνης είναι περιορισμένα. Στη μελέτη TRYPHAENA, το Perjeta χορηγήθηκε ταυτόχρονα με επιρροβικίνη, ως μέρος του σχήματος FEC (5-φθοροουρακίλη, επιρροβικίνη, κυκλοφωσφαμίδη) (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1.). Μόνο οι ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενες χημειοθεραπείες έλαβαν θεραπεία και έλαβαν χαμηλές αθροιστικές δόσεις επιρροβικίνης (έως 300 mg/m²). Σε αυτήν τη μελέτη, η καρδιακή ασφάλεια ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το ίδιο σχήμα αλλά με διαδοχική χορήγηση του Perjeta (μετά τη χημειοθεραπεία με FEC). Αντιδράσεις στην έγχυση: Το Perjeta έχει συσχετιστεί με αντιδράσεις στην έγχυση συμπεριλαμβανομένων συμβάντων με θανατηφόρα έκβαση (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται η στενή παρακολούθηση του ασθενούς κατά τη διάρκεια και για 60 λεπτά μετά από την πρώτη έγχυση και κατά τη διάρκεια και για 30-60 λεπτά μετά από τις επόμενες ενέσεις του Perjeta. Αν σημειωθεί σημαντική αντίδραση στην έγχυση, η έγχυση θα πρέπει να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί, και θα πρέπει να χορηγηθούν κατάλληλες ιατρικές θεραπείες. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται και να παρακολουθούνται προσεκτικά μέχρι την πλήρη αποδρόμή των σημείων και των συμπτωμάτων. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής στους ασθενείς με σοβαρές αντιδράσεις στην έγχυση. Η κλινική αυτή εκτίμηση θα πρέπει να βασίζεται στη σοβαρότητα της προηγούμενης αντίδρασης και στην ανταπόκριση στη χορηγούμενη θεραπεία για την ανεπιθύμητη αντίδραση (βλ. παράγραφο 4.2). Αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αναφυλαξίας: Οι ασθενείς θα πρέπει να παρατηρούνται στενά για αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Έχει παρατηρηθεί με το Perjeta σοβαρή υπερευαισθησία, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας και συμβάντων με θανατηφόρα έκβαση (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να διατίθενται για άμεση χρήση φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση αυτών των αντιδράσεων, καθώς και εξοπλισμός αντιμετώπισης επείγουσας κατάστασης. Το Perjeta πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας (αναφυλαξίας) 4^{ου} βαθμού κατά NCI-CTCAE, βρογχόσπασμου ή συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (βλ. παράγραφο 4.2). Εμπύρετη ουδεροπενία: Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Perjeta, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εμπύρετης ουδεροπενίας συγκριτικά με τους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη, ειδικά κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 κύκλων της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Στη μελέτη CLEOPATRA, στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού, ο κατώτατος αριθμός των ουδεροπενιών ήταν παρόμοιος στους ασθενείς υπό θεραπεία με Perjeta και τους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η υψηλότερη επίπτωση της εμπύρετης ουδεροπενίας στους ασθενείς υπό θεραπεία με Perjeta σχετίστηκε με υψηλότερη επίπτωση βλεννογονίτιδας και διάρροιας στους συγκεκριμένους ασθενείς. Θα πρέπει να εξεταστεί

το ενδεχόμενο χορήγησης συμπτωματικής θεραπείας για τη βλεννογονίτιδα και τη διάρροια. Δεν αναφέρθηκε κανένα συμβάν εμπύρετης ουδεροπενίας μετά από τη διακοπή της δοσεταξέλης. Διάρροια: Το Perjeta μπορεί να προκαλέσει σοβαρή διάρροια. Η διάρροια είναι συχνότερη κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης με θεραπεία με ταξάνη. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών) ενδέχεται να έχουν υψηλότερο κίνδυνο διάρροιας σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς (<65 ετών). Η διάρροια πρέπει να αντιμετωπισθεί σύμφωνα με τις συνήθεις πρακτικές και οδηγίες. Πρέπει να εξεταστεί η πρόωγη παρέμβαση με λοπεραμίδη, υγρά και αντικατάσταση ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε περίπτωση σοβαρής ή παρατεταμένης διάρροιας. Πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της αγωγής με περτουζουμάμπη εάν δεν επιτευχθεί βελτίωση της κατάστασης του ασθενούς. Όταν η διάρροια τεθεί υπό έλεγχο, η αγωγή με περτουζουμάμπη μπορεί να αποκατασταθεί. **4.8 Αντιθυμικές ενέργειες:** Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας: Η ασφάλεια του Perjeta έχει αξιολογηθεί σε περισσότερους από 6.000 ασθενείς σε μελέτες φάσης I, II και III, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με διάφορες κακοήθειες και οι οποίοι βρίσκονταν υπό θεραπεία κατά κύριο λόγο με Perjeta σε συνδυασμό με άλλους αντισυμβαλλόμενους παράγοντες. Σε αυτές τις μελέτες περιλαμβάνονται οι βασικές δοκιμές CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (n=225) και APHINITY (n=4804) (συγκεντρωτικά στον Πίνακα 2). Η ασφάλεια του Perjeta ήταν γενικά αντίστοιχη σε όλες τις μελέτες, παρόλο που η επίπτωση και οι συχνότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADR) ποίκιλλαν ανάλογα με το εάν το Perjeta χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία ή ταυτόχρονα με αντισυμβαλλόμενους παράγοντες. Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων υπό μορφή πίνακα: Ο Πίνακας 2 συνοψίζει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις στις ομάδες στις οποίες χορηγήθηκε Perjeta στο πλαίσιο των εξής βασικών κλινικών δοκιμών: · CLEOPATRA, στην οποία το Perjeta χορηγήθηκε σε συνδυασμό με δοσεταξέλη και τραστοζουμάμπη σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού (n=453) · NEOSPHERE (n=309) και TRYPHAENA (n=218), στις οποίες το Perjeta χορηγήθηκε ως εισαγωγική θεραπεία σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη, φλεγμονώδη ή πρώιμο καρκίνο του μαστού · APHINITY, στην οποία το Perjeta χορηγήθηκε ως επικουρική θεραπεία σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία βασισμένη ή μη σε ανθρακυκλίνη η οποία περιελάμβανε ταξάνη σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού (n=2364). Επιπρόσθετα, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις του φαρμάκου που έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του περιλαμβάνονται στον Πίνακα 2. Εφόσον το Perjeta χρησιμοποιήθηκε μαζί με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία σε αυτές τις δοκιμές, είναι δύσκολο να επιβεβαιωθεί η αιτιολογική σχέση ενός ανεπιθύμητου συμβάντος με το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου παρατίθενται στη συνέχεια ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και τις κατηγορίες συχνότητας: Πολύ συχνές (≥ 1/10) · Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10) · Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100) · Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000) · Πολύ σπάνιες (< 1/10.000) · Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας και κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC), οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADR) (≥30%) από τα εν λόγω συγκεκριμένα δεδομένα ήταν η διάρροια, η αλωπεκία, η ναυτία, η κόπωση, η ουδεροπενία και ο έμετος. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου 3^{ου}-4^{ου} βαθμού κατά NCI-CTCAE ήταν η ουδεροπενία και η εμπύρετη ουδεροπενία.

Πίνακας 2 Σύνοψη ανεπιθύμητων αντιδράσεων φαρμάκου (ADRs) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Perjeta σε κλινικές δοκιμές* και μετά την κυκλοφορία†

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ρινοφαρυγγίτιδα	Παρωνυχία Λοιμώξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Εμπύρετη ουδεροπενία* Ουδεροπενία Λευκοπενία, Αναιμία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντίδραση στην έγχυση**, *	Υπερευαισθησία*, * Υπερευαισθησία στο φάρμακο*, *	Αναφυλακτική αντίδραση*, *	Σύνδρομο απελευθέρωσης κυττίνων**
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη			Σύνδρομο λύσης όγκου†
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική νευροπάθεια Κεφαλαλγία Δυσγευσία Περιφερική αισθητική νευροπάθεια Ζάλη Παραίσθησια			
Οφθαλμικές διαταραχές	Αυξημένη δακρύρροια			
Καρδιακές διαταραχές	Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας**		Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια**	
Αγγειακές διαταραχές	Έξωση			



Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσωθωράκιου	Βήχας Επίταξη Δύσπνοια		Διάμεση πνευμονοπάθεια Υπεζωκωτική συλλογή	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια Έμετος Στοματίτιδα Ναυτία Δυσκοιλιότητα Δυσπεψία Κοιλιακό άλγος			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία Εξάνθημα Διαταραχές των ονύχων, Κνημμός, Ξηροδερμία			
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία Αρθραλγία Άλγος στα άκρα			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Φλεγμονή του βλεννογόνου Περιφερικό οίδημα Πυρεξία, Κόπωση Εξασθένιση	Ρίγη, Άλγος, Οίδημα		

* Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τα συγκεντρωτικά δεδομένα από τη συνολική περίοδο θεραπείας στη μελέτη CLEOPATRA (καταληκτική ημερομηνία δεδομένων 11 Φεβρουαρίου 2014, ο διάμεσος αριθμός κύκλων του Perjeta ήταν 24), και από την περίοδο θεραπείας της εισαγωγικής θεραπείας στη μελέτη NEOSPHERE (ο διάμεσος αριθμός κύκλων του Perjeta ήταν 4, σε όλα τα σκέλη θεραπείας), στη μελέτη TRYPHAENA (ο διάμεσος αριθμός κύκλων του Perjeta ήταν 3 – 6 στα σκέλη θεραπείας) και από την περίοδο θεραπείας στη μελέτη APHINITY (ο διάμεσος αριθμός κύκλων του Perjeta ήταν 18).

*Αντιπυρρικές αντιδράσεις με θανατηφόρο έκβαση έχουν αναφερθεί. - ** Για τη συνολική περίοδο θεραπείας στις 4 μελέτες. Η επίπτωση της δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας και της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας αντανάκλα τους προτιμώμενους όρους κατά MedDRA που αναφέρονται στις επιμέρους μελέτες. - ° Η υπεραισθησία/αναφυλακτική αντίδραση βασίζεται σε μία ομάδα όρων. - °° Η αντίδραση στην έγχυση περιλαμβάνει ένα εύρος διαφορετικών όρων σε ένα χρονικό πλαίσιο, βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων» στη συνέχεια. † ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου που έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων: Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (LVD): Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού, η επίπτωση της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (LVD) κατά τη διάρκεια της υπό μελέτη θεραπείας ήταν υψηλότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε σχέση με την ομάδα που έλαβε θεραπεία με Perjeta (8,6% και 6,6%, αντίστοιχα). Η επίπτωση της συμπτωματικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας ήταν επίσης μικρότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Perjeta (1,8% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο έναντι 1,5% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Perjeta) (βλ. παράγραφο 4.4). Στη μελέτη εισαγωγικής θεραπείας NEOSPHERE, στην οποία οι ασθενείς έλαβαν 4 κύκλους Perjeta ως εισαγωγική θεραπεία, η επίπτωση της δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας (LVD) (κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδου θεραπείας) ήταν υψηλότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Perjeta, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη (7,5%) συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε θεραπεία με τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη (1,9%). Υπήρξε ένα περιστατικό συμπτωματικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας (LVD) στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Perjeta και τραστοζουμάμπη. Στη μελέτη εισαγωγικής θεραπείας TRYPHAENA, η επίπτωση της δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας (LVD) (κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδου θεραπείας) ήταν 8,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Perjeta συν τραστοζουμάμπη και FEC (5-φθοροουρακίλη, επιρουμικήνη, κυκλοφωσφαμίδη) ακολουθούμενη από Perjeta συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη, 9,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Perjeta συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη μετά από FEC, και 6,6% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Perjeta σε συνδυασμό με TCH (δοσεταξέλη, καρβοπλατίνη και τραστοζουμάμπη). Η επίπτωση της συμπτωματικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας (LVD) (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια) ήταν 1,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Perjeta συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη μετά από FEC (αυτό αποκλείει έναν ασθενή, ο οποίος εμφάνισε συμπτωματική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (LVD) κατά τη διάρκεια θεραπείας με FEC πριν από τη λήψη Perjeta συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη) και επίσης 1,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Perjeta σε συνδυασμό με TCH. Κανένας ασθενής στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Perjeta συν τραστοζουμάμπη και FEC ακολουθούμενη από Perjeta συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη δεν εμφάνισε συμπτωματική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (LVD). Στην περίοδο εισαγωγικής θεραπείας της μελέτης BERENICE, η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας (LVD) της κατηγορίας III / IV κατά NYHA (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σύμφωνα με το NCI-CTCAE, έκδοση 4) ήταν 1,5% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με dose dense δοξορubicίνη και κυκλοφωσφαμίδη (AC) ακολουθούμενη από Perjeta συν τραστοζουμάμπη και πακλιταξέλη και κανένας από τους ασθενείς (0%) δεν εμφάνισε συμπτωματική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (LVD) στην ομάδα που έλαβε FEC, ακολουθούμενο από Perjeta σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη. Η επίπτωση συμπτω-

ματικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας LVD (μείωση του κλάσματος εξώθησης σύμφωνα με το NCI-CTCAE, έκδοση 4) ήταν 7% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με dose dense AC, ακολουθούμενη από Perjeta συν τραστοζουμάμπη και πακλιταξέλη και 3,5% στην ομάδα που έλαβε FEC, ακολουθούμενο από Perjeta συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη. Στη μελέτη APHINITY, η επίπτωση της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας (κατηγορίας III ή IV κατά NYHA) με μείωση του LVEF τουλάχιστον 10% από την τιμή έναρξης της μελέτης και σε τιμή <50% ήταν <1% (0,6% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Perjeta έναντι 0,3% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο). Από τους ασθενείς που παρουσίασαν συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, στο 46,7% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Perjeta και στο 57,1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε ανάκαμψη (όπως ορίζεται από 2 διαδοχικές μετρήσεις του LVEF πάνω από το 50%) κατά την καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων. Τα περισσότερα συμβάντα αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν ανθρακυκλίνη. Αναφέρθηκαν ασυμπτωματικές ή ήπια συμπτωματικές (κατηγορία II κατά NYHA) μειώσεις του LVEF κατά τουλάχιστον 10% της τιμής έναρξης της μελέτης και σε τιμή <50% στο 2,7% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Perjeta και σε τιμή <50% στο 2,7% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Perjeta και στο 2,8% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Από τους ασθενείς αυτούς, στο 79,7% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Perjeta και στο 80,6% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε ανάκαμψη κατά την καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων. **Αντιδράσεις στην έγχυση:** Η αντίδραση στην έγχυση ορίστηκε στις βασικές δοκιμές ως οποιοδήποτε συμβάν αναφέρεται ως υπεραισθησία, αναφυλακτική αντίδραση, οξεία αντίδραση στην έγχυση ή σύνδρομο ατελειθερώσεως κυττάρων, το οποίο εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή την ίδια μέρα με την έγχυση. Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA, η αρχική δόση του Perjeta χορηγήθηκε την ημέρα πριν από τη χορήγηση της τραστοζουμάμπης και της δοσεταξέλης για να επιτραπεί η εξέταση των σχετιζόμενων με το Perjeta αντιδράσεων. Κατά την πρώτη ημέρα που χορηγήθηκε μόνο το Perjeta, η συνολική συχνότητα των αντιδράσεων στην έγχυση ήταν 9,8% στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 13,2% στην ομάδα υπό θεραπεία με Perjeta, με την πλειοψηφία των αντιδράσεων στην έγχυση να είναι ήπιες ή μέτριες. Οι συνθετικές αντιδράσεις στην έγχυση ($\geq 1,0\%$) στην ομάδα υπό θεραπεία με Perjeta ήταν πυρεξία, ρίγη, κόπωση, κεφαλαλγία, εξασθένιση, υπεραισθησία και έμετος. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου κύκλου, όταν όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγήθηκαν την ίδια ημέρα, οι πιο συχνές αντιδράσεις στην έγχυση στην ομάδα υπό θεραπεία με Perjeta ($\geq 1,0\%$) ήταν κόπωση, δυσανεμία, υπεραισθησία στο φάρμακο, μυαλγία και έμετος (βλ. παράγραφο 4.4). Στις μελέτες εισαγωγικής και επικουρικής θεραπείας, το Perjeta χορηγήθηκε την ίδια μέρα με άλλες υπό μελέτη θεραπείες σε όλους τους κύκλους. Αντιδράσεις στην έγχυση παρουσίασε το 18,6% - 25,0% των ασθενών κατά την πρώτη ημέρα χορήγησης του Perjeta (σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία). Ο τύπος και η σοβαρότητα των εν λόγω συμβάντων ήταν αντίστοιχα με αυτά που παρατηρήθηκαν στη μελέτη CLEOPATRA στους κύκλους όπου το Perjeta χορηγήθηκε την ίδια μέρα με την τραστοζουμάμπη και τη δοσεταξέλη, με την πλειοψηφία των αντιδράσεων να είναι ήπιες ή μέτριες έντασης. **Αντιδράσεις υπεραισθησίας/αναφυλαξίας:** Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού, η συνολική συχνότητα των αναφερθέντων από τον ερευνητή συμβάντων υπεραισθησίας/αναφυλαξίας κατά τη διάρκεια ολόκληρης της περιόδου θεραπείας ήταν 9,3% στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 11,3% στην ομάδα υπό θεραπεία με Perjeta, εκ του οποίου το 2,5% και το 2,0% ήταν 3^{ου} - 4^{ου} βαθμού κατά NCI-CTCAE, αντίστοιχα. Συνολικά, 2 ασθενείς στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 4 ασθενείς στην ομάδα υπό θεραπεία με Perjeta εμφάνισαν συμβάντα, τα οποία περιγράφηκαν ως αναφυλαξία από τον ερευνητή (βλ. παράγραφο 4.4). Συνολικά, η πλειοψηφία των αντιδράσεων υπεραισθησίας ήταν ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα και υποχώρησαν κατά τη θεραπεία. Βάσει των τροποποιήσεων που έγιναν στη θεραπεία της μελέτης, οι περισσότερες αντιδράσεις εκτιμήθηκαν ως δευτερεύουσες στις εγχύσεις δοσεταξέλης. Στις μελέτες εισαγωγικής και επικουρικής θεραπείας, τα συμβάντα υπεραισθησίας/αναφυλαξίας ήταν αντίστοιχα με αυτά που παρατηρήθηκαν στη μελέτη CLEOPATRA. Στη μελέτη NEOSPHERE, δύο ασθενείς στην ομάδα του Perjeta και στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με δοσεταξέλη εμφάνισαν αναφυλαξία. Τόσο στη μελέτη TRYPHAENA όσο και στην APHINITY, η συνολική συχνότητα υπεραισθησίας/αναφυλαξίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Perjeta και TCH (13,2% και 7,6% αντίστοιχα) εκ του οποίου το 2,6% και το 1,3%, αντίστοιχα αφορούσε συμβάντα 3^{ου} - 4^{ου} βαθμού κατά NCI-CTCAE. **Εμπύρετη ουδετεροπενία:** Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA, η πλειοψηφία των ασθενών και στις δύο ομάδες θεραπείας εμφάνισε τουλάχιστον ένα συμβάν λευκοπενίας (63,0% των ασθενών στην ομάδα υπό θεραπεία με Perjeta και 58,3% των ασθενών στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο), εκ των οποίων η πλειοψηφία ήταν συμβάντα ουδετεροπενίας (βλέπε παράγραφο 4.4). Παρατηρήθηκε εμπύρετη ουδετεροπενία στο 13,7% των ασθενών υπό θεραπεία με Perjeta και στο 7,6% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Και στις δύο ομάδες θεραπείας, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισε εμπύρετη ουδετεροπενία ήταν το υψηλότερο στον πρώτο κύκλο της θεραπείας και μειώθηκε σταδιακά στη συνέχεια. Αυξημένη επίπτωση εμπύρετης ουδετεροπενίας παρατηρήθηκε μεταξύ Ασιατών ασθενών και στις δύο ομάδες θεραπείας συγκριτικά με τους ασθενείς από άλλες φυλές και άλλες γεωγραφικές περιοχές. Μεταξύ των Ασιατών ασθενών, η επίπτωση της εμπύρετης ουδετεροπενίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα υπό θεραπεία με Perjeta (25,8%) συγκριτικά με την ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (11,3%). Στη μελέτη NEOSPHERE, το 8,4% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με Perjeta, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη εμφάνισε εμπύρετη ουδετεροπενία συγκριτικά με το 7,5% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη. Στη μελέτη TRYPHAENA, εμπύρετη ουδετεροπενία σημειώθηκε στο 17,1% των ασθενών που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με Perjeta + TCH, και στο 9,3% των ασθενών που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με Perjeta, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη μετά από FEC. Στη μελέτη TRYPHAENA, η επίπτωση της εμπύρετης ουδετεροπενίας ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν έξι κύκλους Perjeta συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν τρεις κύκλους Perjeta, ανεξάρτητα από τη χορηγηθείσα χημειοθεραπεία. Όπως και στη μελέτη CLEOPATRA, η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας και εμπύρετης ουδετεροπενίας παρατηρήθηκε μεταξύ Ασιατών ασθενών συγκριτικά με άλλους ασθενείς σε αμφοτέρους τις μελέ-



τες εισαγωγικές θεραπείας. Στη μελέτη NEOSPHERE, το 8,3% των Ασιατών ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με Perjeta, τραστούζουμáμμη και δοσεταξέλη εμφάνισε επιπύρετη ουδετεροπενία συγκριτικά με το 4,0% των Ασιατών ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με τραστούζουμáμμη και δοσεταξέλη. Στη μελέτη APHINITY, επιπύρετη ουδετεροπενία παρουσίασε το 12,1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Perjeta και το 11,1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Όπως και στις μελέτες CLEOPATRA, TRYPHAENA και NEOSPHERE, παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση επιπύρετης ουδετεροπενίας στους Ασιάτες ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Perjeta σε σχέση με τους ασθενείς άλλων φυλών της μελέτης APHINITY (15,9% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Perjeta και 9,9% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο). **Διάρροια:** Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού, διάρροια σημειώθηκε στο 68,4% των ασθενών υπό θεραπεία με Perjeta και στο 48,7% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.4). Τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπια έως μέτρια σε σοβαρότητα και σημειώθηκαν μόλις στους πρώτους κύκλους της θεραπείας. Η επίπτωση της διάρροιας 3^{ου} - 4^{ου} βαθμού κατά NCI-CTCAE ήταν 9,3% στους ασθενείς υπό θεραπεία με Perjeta έναντι 5,1% στους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η διάρκεια διάρροιας του μεγαλύτερου επεισοδίου ήταν 18 ημέρες στους ασθενείς υπό θεραπεία με Perjeta και 8 ημέρες στους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Τα διατροφικά συμβάντα ανταποκρίθηκαν καλά στην προκαταβολική διαχείριση με αντιδιαρροϊκούς παράγοντες. Στη μελέτη NEOSPHERE, διάρροια σημειώθηκε στο 45,8% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με Perjeta, τραστούζουμáμμη και δοσεταξέλη συγκριτικά με το 33,6% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με τραστούζουμáμμη και δοσεταξέλη. Στη μελέτη TRYPHAENA, διάρροια σημειώθηκε στο 72,3% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με Perjeta + TCH, και στο 61,4% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με Perjeta, τραστούζουμáμμη και δοσεταξέλη μετά από FEC. Σε αμφότερες τις μελέτες, τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπια έως μέτρια σε ένταση. Στη μελέτη APHINITY, αναφέρθηκε υψηλότερη επίπτωση διάρροιας (όλων των βαθμών) αναφέρθηκε στους οποίους χορηγήθηκε Perjeta (71,2%) σε σύγκριση με το σκέλος στο οποίο χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (45,2%). Αναφέρθηκε διάρροια $\geq 3^{\text{ου}}$ βαθμού στο 9,8% των ασθενών του σκέλους του Perjeta έναντι 3,7% του σκέλους του εικονικού φαρμάκου. Τα περισσότερα αναφερθέντα συμβάντα ήταν 1^{ου} ή 2^{ου} βαθμού ως προς την έντασή τους. Η υψηλότερη επίπτωση της διάρροιας (όλων των βαθμών) αναφέρθηκε κατά την περίοδο της στοχευμένης θεραπείας+χημειοθεραπείας με ταξάνη (61,4% των ασθενών του σκέλους του Perjeta έναντι 33,8% των ασθενών του σκέλους του εικονικού φαρμάκου). Η επίπτωση της διάρροιας ήταν πολύ χαμηλότερη μετά τη διακοπή της χημειοθεραπείας, επηρεάζοντας το 18,1% των ασθενών του σκέλους του Perjeta έναντι 9,2% των ασθενών του σκέλους του εικονικού φαρμάκου κατά την περίοδο της στοχευμένης θεραπείας μετά το τέλος της χημειοθεραπείας. **Εξάνθημα:** Στη βασική μελέτη CLEOPATRA στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού, παρατηρήθηκε εξάνθημα στο 51,7% των ασθενών υπό θεραπεία με Perjeta συγκριτικά με το 38,9% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Τα περισσότερα συμβάντα ήταν 1^{ου} ή 2^{ου} βαθμού σε σοβαρότητα, σημειώθηκαν στους πρώτους δύο κύκλους, και ανταποκρίθηκαν στις καθιερωμένες θεραπείες, όπως είναι η τοπική ή η από του στόματος θεραπεία για την ακμή. Στη μελέτη NEOSPHERE, εξάνθημα σημειώθηκε στο 40,2% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με Perjeta, τραστούζουμáμμη και δοσεταξέλη συγκριτικά με το 29,0% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με τραστούζουμáμμη και δοσεταξέλη. Στη μελέτη TRYPHAENA, εξάνθημα σημειώθηκε στο 36,8% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με Perjeta + TCH, και στο 20,0% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με Perjeta, τραστούζουμáμμη και δοσεταξέλη μετά από FEC. Η επίπτωση του εξανθήματος ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν έξι κύκλους Perjeta συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν τρεις κύκλους Perjeta, ανεξάρτητα από τη χορηγηθείσα χημειοθεραπεία. Στη μελέτη APHINITY, το ανεπιθύμητο συμβάν εξανθήματος εμφανίστηκε στο 25,8% των ασθενών του σκέλους του Perjeta έναντι 20,3% των ασθενών του σκέλους του εικονικού φαρμάκου. Τα περισσότερα συμβάντα εξανθήματος ήταν 1^{ου} ή 2^{ου} βαθμού. **Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις:** Στη βασική μελέτη CLEOPATRA στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού, η επίπτωση της ουδετεροπενίας 3^{ου} - 4^{ου} βαθμού κατά NCI-CTCAE έκδοση 3 ήταν ισορροπημένη στις δύο ομάδες θεραπείας (86,3% των ασθενών υπό θεραπεία με Perjeta και 86,6% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο, συμπεριλαμβανομένου του 60,7% και 64,8% με ουδετεροπενία 4^{ου} βαθμού, αντίστοιχα). Στη μελέτη NEOSPHERE, η συχνότητα εμφάνισης της ουδετεροπενίας 3^{ου} - 4^{ου} βαθμού κατά NCI-CTCAE έκδοση 3 ήταν 74,5% στους ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με Perjeta, τραστούζουμáμμη και δοσεταξέλη συγκριτικά με το 84,5% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τραστούζουμáμμη και δοσεταξέλη, συμπεριλαμβανομένου του 50,9% και 60,2% ουδετεροπενίας 4^{ου} βαθμού, αντίστοιχα. Στη μελέτη TRYPHAENA, η συχνότητα εμφάνισης της ουδετεροπενίας 3^{ου} - 4^{ου} βαθμού κατά NCI-CTCAE έκδοση 3 ήταν 85,3% στους ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με Perjeta + TCH συγκριτικά με το 77,0% στους ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με Perjeta, τραστούζουμáμμη και δοσεταξέλη μετά από FEC, συμπεριλαμβανομένου του 66,7% και 59,5% ουδετεροπενίας 4^{ου} βαθμού, αντίστοιχα. Στη μελέτη APHINITY, η επίπτωση ουδετεροπενίας 3^{ου}-4^{ου} βαθμού κατά την έκδοση 4 των NCI-CTCAE ήταν 40,6% στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Perjeta, τραστούζουμáμμη και χημειοθεραπεία έναντι 39,1% στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, τραστούζουμáμμη και χημειοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας 4^{ου} βαθμού σε ποσοστό 28,3% και 26,5%, αντίστοιχα. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. λεπτομέρειες παρακάτω).

Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

10. Ημερομηνία ανανεώρησης του κειμένου: 28 Μαρτίου 2019

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.
Λ.Τ.: € 2.594.64 - Ν.Τ.: € 2.141.92

Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για Νοσοκομειακή Χρήση από ιατρό με κατάλληλη ειδικευση και εμπειρία

Ενίσχυση της διαδικασίας αναφορών ασφαλείας για πιθανές κήσεις όπου υπάρχει έκθεση στο Perjeta

• Το PERJETA θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της κύησης. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του PERJETA σε εγκύους γυναίκες και η ασφαλής χρήση του PERJETA κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας δεν έχει τεκμηριωθεί.

• Εξοικριώστε την πιθανότητα εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη του PERJETA. Γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια λήψης του PERJETA και για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση του PERJETA.

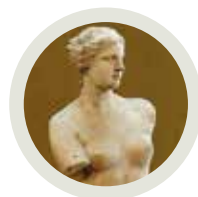
• Παρακολουθήστε τις ασθενείς οι οποίες μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PERJETA ή εντός 6 μηνών μετά τη τελευταία δόση του PERJETA, για τυχόν εμφάνιση ολγούδρανιου. • Εάν το PERJETA χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης ή εάν μία ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PERJETA ή εντός 6 μηνών μετά την τελευταία δόση PERJETA, αναφέρετε αμέσως την έκθεση στην τοπική Γραμμή Αναφοράς Ανεπιθύμητων Ενεργειών της Roche:

Τηλεφωνικά στο 210-6166100

Με Fax στο 210-6104524

Ηλεκτρονικά στη διεύθυνση hellas.drugsafety@roche.com

• Θα ζητηθούν επιπρόσθετες πληροφορίες κατά τη διάρκεια μίας εγκυμοσύνης με έκθεση στο PERJETA και του πρώτου χρόνου ζωής του βρέφους. Αυτό θα δώσει στη Roche/Genentech τη δυνατότητα να κατανοήσει καλύτερα την ασφάλεια του PERJETA και να παρέχει κατάλληλες πληροφορίες στις Υγειονομικές Αρχές, στους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης και στους ασθενείς.



Ελληνική Χειρουργική
Εταιρεία Μαστού
www.exem.gr

80^ο

Πανελλήνιο Συνέδριο

Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας Μαστού

19-21

Νοεμβρίου 2021

Royal Olympic Hotel

Προθεσμία υποβολής
εργασιών έως
2 Οκτωβρίου 2021

Για την online
υποβολή εργασιών
www.exem2021.gr

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ:

Μικαλακοπούλου 105, 11527, Αθήνα
Τηλ: +30 210 7711673, Fax: +30 210 7711289
congress2@prctravel.gr • www.prctravel.gr

 **PR.C.**
Congress & Travel
...helping to distribute knowledge