

Τα ΝΕΑ της ΕΧΕΜ



Ελληνική Χειρουργική
Εταιρεία Μαστού
Hellenic Society of Breast Surgeons

ΤΕΥΧΟΣ 11

ΜΑΪΟΣ - ΙΟΥΝΙΟΣ

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



Αγαπητοί συνάδελφοι,

Με μεγάλη χαρά σας αποστέλλουμε ένα ακόμα τεύχος του ηλεκτρονικού περιοδικού της ΕΧΕΜ, όπως πάντα με πολύ ενδιαφέροντα άρθρα που πιστεύω ότι όλοι θα τα αξιοποιήσετε. Ευχαριστώ θερμά όλους τους συγγραφείς και για μία ακόμα φορά την κυρία Αναστασάκου που έχει τη βασική επιμέλεια. Εν μέσω όλων των συνεχιζόμενων εξελίξεων της Πανδημίας θα ήθελα να επιστήσω την προσοχή όλων, διότι δεν υπάρχει κανένα περιθώριο εφησυχασμού ή χαλάρωσης. Γνωρίζετε ήδη, από προηγούμενη ενημέρωση ότι το συνέδριο της ΕΧΕΜ για το 2020 έχει αναβληθεί. Ωστόσο έχουν προγραμματισθεί πολύ ενδιαφέροντα Webinars με Έλληνες και ξένους συμμετέχοντες με σημαντικά θέματα που αφορούν στη διαχείριση των παθήσεων του μαστού και όχι μόνο. Θα ενημερωθείτε έγκαιρα μέσω της ΕΧΕΜ για οποιαδήποτε τέτοια δράση. Εύχομαι σε όλους καλό καλοκαίρι, να περάσετε όμορφες διακοπές και να επιστρέψουμε όλοι με νέα όρεξη και υπό καλύτερες συνθήκες για όλο τον πλανήτη.

Με εκτίμηση
Βασίλης Βενιζέλος

Θέμα

Σελ.

Θέμα

Σελ.

Περιεχόμενα

- Κρημνοί διατιτραίνοντων κλάδων θωρακικού τοιχώματος (Chest Wall Perforator Flaps) 2
- Νεότερα θεραπευτικά δεδομένα στον μεταστατικό Her-2 θετικό καρκίνο του μαστού 8
- Νέοι προδιαθεσικοί παράγοντες εμφάνισης λεμφοιδήματος άνω άκρου μετά τη θεραπεία καρκίνου του μαστού - Μικροχειρουργικές επεμβάσεις πρόληψης 14
- Ανοσοθεραπεία στον τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού. Πού βρισκόμαστε; 25
- Ο ρόλος των Blueprint και Mammaprint στην Προεγχειρητική Θεραπεία του Καρκίνου του Μαστού. .. 28



Χαιρετισμός από την υπεύθυνη Σύνταξης



Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Εν μέσω της διεθνώς κλιμακούμενης πανδημίας και μιας επιδημιολογικά ασταθούς κατάστασης στη χώρα μας λόγω εισαγόμενων και

όχι μόνον κρουσμάτων κυκλοφορεί το θερινό τεύχος του ηλεκτρονικού Περιοδικού μας.

Το τεύχος αυτό είναι προϊόν της συνεργασίας δύο εξαίρετων συναδέλφων χειρουργών μαστού, του κυρίου Δημήτρη Δραγούμη από την Αθήνα και του κυρίου Σπύρου Μηλιαρά, Καθηγητού

Χειρουργικής ΑΠΘ από τη Θεσσαλονίκη. Φιλοξενεί άρθρο του κυρίου Δραγούμη που αναφέρεται σε πρωτοθνημένες ογκοπλαστικές τεχνικές για τμηματική αποκατάσταση του μαστού (χρήση κρημνών διατιτράινουσών αρτηριών θωρακικού τοιχώματος, CWP) καθώς και άλλα άρθρα διακεκριμένων συνεδέλφων: Του παθολόγου-ογκολόγου κυρίου Αχιλλέα Αδαμίδη σχετικά με τα νεότερα δεδομένα στην αντιμετώπιση του μεταστατικού Her2 θετικού καρκίνου του μαστού, των πλαστικών χειρουργών κου Δημήτρη Διονυσίου, Αναπληρωτού Καθηγητού Πλαστικής Χειρουργικής ΑΠΘ και κας Ευτέρπης Δεμίρη, Καθηγήτριας Πλαστικής Χειρουργικής ΑΠΘ, σχετικά με την αντι-

μετώπιση του μετεγχειρητικού-μετακτινικού λεμφοιδήματος, και τέλος των παθολόγων ογκολόγων κου Κωνσταντίνου Ευθυμιάδη και κας Ελένης Τιμοθεάδου, Επίκουρης Καθηγήτριας ΑΠΘ σχετικά με την ανοσοθεραπεία στον τριπλά αρνητικό καρκίνο μαστού.

Τα θέματα πιστεύω ότι είναι πολύ επίκαιρα και ελπίζω να κεντρίσουν το ενδιαφέρον σας.

Κλείνοντας εύχομαι σε όλους υγεία για σας και τους δικούς σας και να περάσετε ένα όμορφο και ξεκούραστο καλοκαίρι, ακόμα και αν διαμορφωθεί διαφορετικά από τις άλλες χρονιές.

Κορνηλία Αναστασάκου

Χαιρετισμός



Δημήτριος Δραγούμης | MD, FEBS, Ογκοπλαστικός Χειρουργός Μαστού,
Κλινική Άγιος Λουκάς, Θεσσαλονίκη

Αγαπητοί
συνάδελφοι,

Θα ήθελα αρχικά να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον πρόεδρο της EXEM,

κύριο Βενιζέλο, και την υπεύθυνη σύνταξης του περιοδικού, κυρία Αναστασάκου, για την ευγενική πρόταση να επιμεληθώ μέρος της θεματολογίας του πάντοτε εξαιρετικού σε ποιότητα περιοδικού της εταιρίας μας. Αποτελεί ιδιαίτερη τιμή και μοναδική χαρά η ανάθεση της επιμέλειας σύνταξης του παρόντος τεύχους του ηλεκτρονικού περιοδικού, ως φιλοξενούμενος συντάκτης, μαζί με τον εξαίρετο συνάδελφο, καθηγητή Χειρουργικής Α.Π.Θ. κ. Μηλιαρά. Το παρόν τεύχος στοχεύει ως επί

το πλείστον στο κομμάτι της θεραπείας, αγγίζοντας ισόποσα πτυχές τόσο της χειρουργικής τέχνης, όσο και των προσφατών προόδων στα ογκολογικά δρώμενα. Οι προβολείς πέφτουν σε νεότερες στρατηγικές και τεχνικές από το χώρο της χειρουργικής του μαστού, της πλαστικής χειρουργικής και ολοκληρώνονται με πρόσφατες εξελίξεις από το διαρκώς μεταβαλλόμενο πεδίο της ογκολογίας.

Επέλεξα ως χειρουργός να αναφερθώ σε ένα αμιγώς χειρουργικό θέμα μαστού, παρουσιάζοντας την εμπειρία μου σε πρωτοθνημένες τεχνικές ογκοπλαστικής χειρουργικής, τους δοκιμασμένους και διαδεδομένους πλέον κρημνούς διατιτράινουσών αρτηριών θωρακικού τοιχώματος. Οι τεχνικές αυτές διευρύνουν ακόμα περισσότερο τα όρια των επεμβάσεων διατήρησης

μαστού, καθιστώντας αυτές ασφαλείς και αποτελεσματικές εναλλακτικές χειρουργικές λύσεις, έναντι της μαστεκτομής (με ή χωρίς αποκατάσταση).

Ο συνάδελφος και αγαπητός φίλος, κύριος Αχιλλέας Αδαμίδης, Παθολόγος-Ογκολόγος, θα αναπτύξει τις καινοτόμες θεραπευτικές επιλογές για γυναίκες με μεταστατικό HER-2 θετικό καρκίνο του μαστού, παρουσιάζοντας λεπτομερώς τα πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα δυο κλινικών μελετών, που πρωταγωνίστησαν στο περασμένο συνέδριο του San Antonio (SABCS).

Τέλος, θα ήθελα να ευχηθώ από καρδιάς σε όλους και όλες καλό καλοκαίρι, και πάνω από όλα υγεία για εσάς και τους δικούς σας ανθρώπους.



Κρημνοί διατιτραίνοντων κλάδων θωρακικού τοιχώματος (Chest Wall Perforator Flaps)

Δημήτριος Δραγούμης | MD, FEBS, Ογκοπλαστικός Χειρουργός Μαστού,
Κλινική Άγιος Λουκάς, Θεσσαλονίκη

Οι τεχνικές τμηματικής αποκατάστασης μαστού (Partial Breast Reconstruction) με τη χρήση κρημνών διατιτραίνουσών αρτηριών θωρακικού τοιχώματος (CWPF, Chest wall perforator flaps) χρησιμοποιούνται σήμερα ευρέως ως οι πλέον ενδεδειγμένες ογκοπλαστικές τεχνικές αντικατάστασης όγκου (Replacement Volume), έπειτα από επέμβαση διατήρησης μαστού (>20%) ή ακόμα και μετά από μαστεκτομή. Οι τεχνικές αυτές έχουν επιτρέψει σε έναν σημαντικό αριθμό γυναικών με πολυεστιακή/πολυκεντρική νόσο ή δυσανάλογα μεγάλο μεγέθους όγκου ως προς το μέγεθος του μαστού τους, να μπορούν πλέον να υποβάλλονται με ογκολογική ασφάλεια σε αισθητικά αποδεκτή χειρουργική επέμβαση διατήρησης μαστού, αντί να καταδικάζονται *apriori* σε ακρωτηριαστικές μαστεκτομές. (1)

Οι CWPF έχουν γίνει ιδιαίτερα δημοφιλείς, παρά τον σχετικά αυξημένο βαθμό ενδοεγχειρητικής δυσκολίας, γιατί φέρουν ένα σημαντικό πλεονέκτημα: τη διατήρηση της μυϊκής μάζας μέσω της οποίας οδεύει ο διατιτραίνων κλάδος, και συνεπώς τη διατήρηση της λειτουργικότητας και την ελαχιστοποίηση της νοσηρότητας της δότριας περιοχής. Αποτελούνται από αποεπιθηλιοποιημένο δέρμα και υποδόριο λίπος. Τα αγγεία, τα οποία παρέχουν αιμάτωση στους κρημούς αυτούς είναι μεμονωμένοι διατιτραίνοντες κλάδοι, οι οποίοι εκφύονται από το αγγείο προέλευσής τους και πορεύονται είτε μέσω μυός, είτε μεταξύ μυών.

Οι CWPF, όπως περιγράφηκαν με εξοχιστική λεπτομέρεια στις εργασίες

του Hamdi πριν 15 χρόνια (2), είναι εύχρηστοι και εύκολα μετατοπίσιμοι αγγειακοί κρημνοί δέρματος-λίπους που μπορούν να αρδεύουν την αιμάτωσή τους είτε από διατιτραίνοντες κλάδους της πλάγιας μεσοπλεύριας αρτηρίας (LICAP, lateral intercostal perforator flap), της πρόσθιας μεσοπλεύριας αρτηρίας (AICAP, anterior intercostal perforator flap), της πλάγιας θωρακικής αρτηρίας (LTAP, lateral thoracic perforator flap), ή της θωρακοραχιαίας αρτηρίας (TDAP, thoracodorsal perforator flap). Αν και υιοθετήθηκαν οι κρημνοί αυτοί ως τεχνική αποκατάστασης μαστού κοντά στις αρχές της δεκαετίας του 2000, η χρήση τους πρωτοπεριγράφηκε το 1986, όταν ο Holmström περιέγραψε τη χρήση ενός κρημού TDAP σε συνδυασμό με ένθεμα σιλικόνης σε αποκατάσταση μαστού μετά από μαστεκτομή (3).

Προεγχειρητικά, τα διατιτραίνοντα αγγεία εντοπίζονται με τη χρήση φορητής συσκευής Doppler μιας κατεύθυνσης, χρησιμοποιώντας μία κεφαλή Doppler 8 MHz (Εικόνα 1). Αυτή είναι μία εύκολη, οικονομική και φιλική προς τον χρήστη μέθοδο. Για το λόγο αυτό, είναι ευρέως διαδεδομένη και χρησιμοποιείται πάντα για τον εντοπισμό της θέσης, της ροής και της σήμανσης των perforators όλων των κρημνών, λίγο πριν την έναρξη της επέμβασης.

Προκειμένου να ληφθούν περισσότερες ανατομικές και αιμοδυναμικές πληροφορίες, είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί και Colour Doppler, ενώ αποτελεί ασφαλής πρακτική στα πρώτα περιστατικά να είναι διαθέσιμη η φορητή συσκευή Doppler και διεγχειρητικά. Οποιαδήποτε ηχητικά

σήματα στο Doppler κατά τον κατακόρυφο άξονα αντιπροσωπεύουν τη θέση της πλάγιας θωρακικής αρτηρίας, και ένας διατιτραίνων κλάδος LTAP θα αναγνωριστεί κατά μήκος αυτού του αγγείου ως μεταβολή της ισχύος και ποιότητας του σήματος. Μπορεί να είναι δύσκολο χρησιμοποιώντας το φορητό Doppler να ξεχωρίσει κανείς με ευκρίνεια LTAP από LICAP κλάδους και έτσι η τελική απόφαση για τον τύπο του κρημού λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της διεγχειρητικής διερεύνησης με επιλογή των καταλληλότερων διατιτραίνοντων κλάδων (5). Προσωπικά, σπάνια πλέον χρησιμοποιώ τη συσκευή Doppler και στηρίζομαι εξολοκλήρου διεγχειρητικά στην αναγνώριση, διατήρηση και τελική επιλογή των κατάλληλων διατιτραίνοντων κλάδων, έπειτα από ενδελεχή χειρουργική παρασκευή και χρήση διπολικής διαθερμίας. Όλοι οι διατιτραίνοντες κλάδοι από το 3ο έως το 7ο μεσοπλεύριο διάστημα αξιολογούνται συστηματικά μεταξύ του έξω χείλος του μαστού και 1εκ. έμπροσθεν του προσθίου χείλους του πλατέος ραχιαίου. Οι διατιτραίνοντες κλάδοι LTAP απαντώνται στο 3ο και 4ο μεσοπλεύριο διάστημα εντός 2 εκ. από το έξω χείλος του μαστού, ενώ οι διατιτραίνοντες LICAP κλάδοι βρίσκονται πιο συχνά στο 5ο έως 7ο μεσοπλεύριο διάστημα, περί τα 2,5 και 3,5 cm απόσταση από το πρόσθιο χείλος του πλατέος ραχιαίου μυός (5).

Επιπρόσθετα, στον προεγχειρητικό σχεδιασμό των κρημνών, είναι καθοριστικής σημασίας η εκτίμηση της λήπτριας περιοχής, όσον αφορά στις διαστάσεις και τη σύσταση των ιστών που πρέπει να αντικατασταθούν, συμπεριλαμβανομένων της έκτασης της



Εικόνα 1. Φορητή συσκευή
Doppler μιας κατεύθυνσης
8 MHz

δερματικής νησίδας, το πάχος του υποδορίου λίπους και τον ολικό όγκο ιστού που απαιτείται. Στην επιλογή του κρημνού, εκτός από την ανατομική θέση και εντόπιση του εξαιρούμενου όγκου, παίζει ρόλο η προτίμηση και η εμπειρία του κάθε ογκοπλαστικού χειρουργού μαστού. Προσωπικά, σχεδιάζω τον κρημνό πρώτα έχοντας την ασθενή σε καθιστή θέση, και έπειτα σε κατκεκλιμένη πλάγια θέση, με το άνω άκρο σε κάμψη και γωνία 90 μοιρών, προσομοιάζοντας την τελική θέση της ασθενούς στο χειρουργικό τραπέζι.

Ο κρημνός LICAP είναι ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος στην αποκατάσταση του μαστού (4). Οι διατιτραίνοντες κλάδοι του LICAP εντοπίζονται συνηθέστερα μεταξύ του πλατέος ραχιαίου και του έξω χείλους του μείζονος θωρακικού μυός και η αιματική τους παροχή εξασφαλίζεται από τους έξω δερματικούς κλάδους των οπίσθιων μεσοπλευρίων αγγείων, καθώς αυτά πορεύονται στην μεσοπλευρία αύλακα (2). Το έξω χείλος της υπομαστικής αύλακας χρησιμοποιείται ως το αρχικό πρόσθιο και άνω όριο της σχεδίασης του κρημνού αυτού. Το υπόλοιπο τμήμα του κρημνού σχεδιάζεται στη συνέχεια, λαμβάνοντας υπόψη τη θέση των διατιτραίνοντων κλάδων, το μέγεθος του κρημνού που απαιτείται και την ελαστικότητα

του υποκείμενου δέρματος-λίπους της δότριας περιοχής. Το ύψος του κρημνού είναι συνήθως περί τα 8-10 εκ. (αν και μπορεί να επεκταθεί περισσότερο), και το μήκος μπορεί να είναι έως και 30 εκ., αν και συνήθως αυτό το μήκος δεν απαιτείται και επιπρόσθετα αυξάνει το σχετικό κίνδυνο λιπονέκρωσης στο απώτερο σημείο του (6).

Οι CWPf επιτρέπουν ευρεία τοπική εκτομή μεγαλύτερων όγκων με ευρέα όρια, και ο ευκίνητος κρημνός μπορεί να μορφοποιηθεί στο επιθυμητό σχήμα, για να πληρώσει το έλλειμα όγκου στο μαστό. Μια τόσο ευρεία εκτομή λογικά συνεπάγεται χαμηλότερο ποσοστό διηθημένων ορίων εκτομής, που επαγωγικά σημαίνει και μείωση των ποσοστών συμπληρωματικών εκτομών. Επιπλέον, το εξαιρετικό κοσμητικό πλεονέκτημα μιας τέτοιας επέμβασης διατήρησης μαστού καθιστά αυτές τις επεμβάσεις ως μια εξαιρετικά αποτελεσματική εναλλακτική χειρουργική λύση έναντι της μαστεκτομής. Η μετεγχειρητική ουλή της δότριας περιοχής είναι επιμελώς κρυμμένη στην υπομαστική αύλακα (AICAP) ή στη οπίσθια γραμμή του στηθόδεσμου (LTAP, LICAP, TDAP) (εικόνες 2, 3). Άλλα πλεονεκτήματα περιλαμβάνουν τη διατήρηση του θωρακοραχιαίου στελέχους και του πλατέος ραχιαίου μυός (για ενδεχόμενη μελλοντική χρήση), σπάνια διενέργεια επεμβάσεων συμμετροποι-

ησης στον ετερόπλευρο μαστό (ακόμη και μετά από μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία) και ελάχιστη νοσηρότητα της δότριας περιοχής (7,8).

Όπως προαναφέρθηκε, το LICAP θεωρείται σε μεγάλο βαθμό ως ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος κρημνός στην ανάπλαση του μαστού, ειδικά σε γυναίκες με μικρούς έως μέτριου μεγέθους μαστούς, και μετρίως πτωτικούς. Οι όγκοι που τοποθετούνται στα έξω τεταρτημόρια των μαστών είναι ιδιαίτερα κατάλληλοι για LICAP, και ο όγκος που χάνεται μέσω της εκτομής ιστού μπορεί να αντικατασταθεί από τον, συχνά άφθονο ιστό δέρματος και λίπους στο πλάγιο θωρακικό τοίχωμα, παρέχοντας αντικατάσταση όγκου ομοειδών ιστών με αυτόλογο ιστό. Από την άλλη, όγκοι που εντοπίζονται στο έσω ημιμόριο του μαστού (no man's land), μπορούν κάλλιστα να αντιμετωπιστούν με AICAP κρημνό.

Το LICAP, όπως και τα υπόλοιπα CWPf, έχει ως εκ τούτου διευρύνει τα όρια της χειρουργικής επέμβασης διατήρησης του μαστού σε γυναίκες που προηγουμένως θα είχαν οδηγηθεί χωρίς δεύτερη σκέψη σε μια μαστεκτομή με ή χωρίς άμεσες/απώτερες τεχνικές αποκατάστασης και ενδεχομένως σε ακόμα περισσότερες επεμβάσεις στον ετερόπλευρο μαστό. Αυτές οι γυναίκες έχουν τώρα μια ευκαιρία μιας ενιαίας χειρουργικής αντιμετώπισης, συνήθως μικρότερης χειρουργικής διάρκειας (3 ώρες), ταχύτερης και άμεσης μετεγχειρητικής ανάρρωσης (1 ημέρα νοσηλεία), λιγότερο κοστοβόρας και με εξαιρετικό αισθητικό αποτέλεσμα.



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

Συστήνεται
στις κατευθυντήριες οδηγίες
ASCO® & NCCN®

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.



oncotype DX®
Breast Recurrence Score

Genekor

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



Εικόνα 2. Μετεγχειρητική
εικόνα μετά από 2 εβδομά-
δες (AICAP κρημνός)



Εικόνα 3. Μετεγχειρητική
εικόνα μετά από 2 εβδομά-
δες (LICAP κρημνός)

Όπως με όλες τις νέες αναδυόμενες χειρουργικές τεχνικές, η αυξανόμενη χρήση τους φέρνει μαζί της και ερωτηματικά σχετικά με την καταλληλότητα και την ορθή επιλογή ασθενών για αυτή τη χειρουργική προσέγγιση. Οι μετεγχειρητικές επιπλοκές είναι όντως εξαιρετικά σπάνιες σε έμπειρα χέρια και η νέκρωση του κρημνού κυμαίνεται μεταξύ 1-2%. Τα ποσοστά επανεκτομών και διηθημένων ορίων είναι μηδαμινά, αλλά δεν υπάρχουν μελέτες που να αναλύουν ποσοστά τοπικής υποτροπής, όσο και να τεκμηριώνουν τη μακροπρόθεσμη ογκολογική ασφάλεια της μεθόδου. Ένα άλλο σημαντικό ερώτημα εστιάζει στον τρόπο ακτινολογικού/μαστογραφικού follow-up, λόγω των

επιπτώσεων που έχουν τόσο η φύση της χειρουργικής επέμβασης, όσο και η ακτινοθεραπεία στον υπόλοιπο ιστό του μαστού, κάτι που όμως πρόσφατες εργασίες φαίνεται να ξεκαθαρίζουν οριστικά (9). Ως κατακλείδα, παραθέτω τα συμπεράσματα της πρόσφατης δημοσίευσης στο British Journal of Surgery από τη Μ. Βρετανία ως τροφή για σκέψη. Ελλείψει ανάλογων μελετών, συγκρίνει ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπευτικές μαστοπλαστικές (TeaM) και μαστεκτομές με ή χωρίς αποκατάσταση (IBRA-2). Υπήρξαν περισσότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές στις μαστεκτομές, ενώ μεγαλύτερος αριθμός αμφοτερόπλευρων επεμβάσεων καταγράφηκε στις θεραπευτικές

μαστοπλαστικές (...αλλά θυμίζω δεν συγκαταλέγονται CWPf στην TeaM). Σε θεραπευτικές μαστοπλαστικές υποβλήθηκαν ασθενείς υψηλού ρίσκου και με παχυσαρκία, που κρίθηκαν ακατάλληλοι για μαστεκτομή και αποκατάσταση. Τέλος, δεν υπήρξε καθυστέρηση στη χορήγηση συμπληρωματικής θεραπείας μετά τη διενέργεια θεραπευτικής μαστοπλαστικής (10). Ίσως έχει έρθει το πλήρωμα του χρόνου να μετατοπίσουμε το κέντρο βάρους της συζήτησης στην αποκλιμάκωση χειρουργικών χειρισμών που αφορούν στον ίδιο το μαστό.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Munhoz AM, Montag E, Arruda E et al. Immediate conservative breast surgery reconstruction with perforator flaps: New challenges in the era of partial mastectomy reconstruction?. *Breast* 2011;20:233-40
2. Hamdi M, Van Landuyt K, de Frene B, et al. The versatility of the intercostal artery perforator (ICAP) flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006;59:644-52
3. Holmström H, Lossing C. The lateral thoracodorsal flap in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1986;77:933-43
4. Roy PG et al. One-stage vs. two-stage approach for partial breast reconstruction with lateral chest wall perforator flaps. *Cancer Treat Res Commun* 2016;9:56-61
5. McCulley et al. Lateral Thoracic Artery Perforator (LTAP) Flap in Partial Breast Reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2015 May;68(5):686-91
6. Dershaw DD, McCormick B et al. Detection of local recurrence after conservative therapy for breast carcinoma. *Cancer* 1992;70:493-96
7. Carrasco-López C et al. The Anterior Intercostal Artery Flap: Anatomical and Radiologic Study. *Plast Reconstr Surg*. 2017 Mar;139(3):613-19
8. Ho W, Stallard S, Doughty J, Elizabeth Mallon et al. Oncological Outcomes and Complications After Volume Replacement Oncoplastic Breast Conservations-The Glasgow Experience. *Breast Cancer (Auckl)*. 2016 Dec 19;10:223-28
9. Hu J, Tenovici A et al. The impact of partial breast reconstruction with lateral chest wall perforator flaps on post-operative cancer surveillance. *Ann Breast Surg*. 2018;2:10
10. Potter S et al. Therapeutic Mammoplasty Is a Safe and Effective Alternative to Mastectomy With or Without Immediate Breast Reconstruction. *Br J Surg*. 2020 Jun;107(7):832-44



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

Perfect Partners

For you and your practice



Biopsy
INSPIRED SOLUTIONS





Νεότερα θεραπευτικά δεδομένα στον μεταστατικό Her-2 θετικό καρκίνο του μαστού



Αδαμίδης Αχιλλέας | Παθολόγος-Ογκολόγος, Κλινική Άγιος Λουκάς, Θεσσαλονίκη

Δύο νέες θεραπευτικές επιλογές αναδύονται για γυναίκες με μεταστατικό HER-2 θετικό καρκίνο του μαστού. Τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα δυο κλινικών μελετών, οι οποίες εξέτασαν τα φάρμακα tucatinib και trastuzumab deruxtecan (Enhertu), σε προθεραπευμένες ασθενείς για μεταστατικό καρκίνο του μαστού που υπερέκφραζε την πρωτεΐνη HER2 θα αποτελέσουν το αντικείμενο του παρακάτω άρθρου.

Στην πρώτη μελέτη HER2CLIMB, HER-2 θετικές γυναίκες, έλαβαν θεραπεία με τον συνδυασμό trastuzumab/capecitabine και την προσθήκη του νέου παράγοντα tucatinib έναντι του συνδυασμού με εικονικό φάρμακο (placebo). Τα πρώτα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι γυναίκες αυτές ζούσαν περισσότερο τόσο χωρίς πρόοδο νόσου (PFS), όσο και συνολικά (OS), από αυτές που έλαβαν μόνο trastuzumab/capecitabine/placebo. Το tucatinib επίσης ωφέλησε και εκείνες με εγκεφαλικές μεταστάσεις.

Το trastuzumab deruxtecan δοκιμάστηκε στη μελέτη DESTINY-Breast01, αν και δεν συγκρίθηκε άμεσα με άλλη θεραπεία. Πολλές γυναίκες είδαν τους όγκους τους να συρρικνώνονται και να ζουν για μεγάλο χρονικό διάστημα χωρίς να επιδεινώνεται η νόσος τους.

Βάσει των αποτελεσμάτων του DESTINY-Breast01, στις 20 Δεκεμβρίου 2019 ο FDA ανακοίνωσε την έγκριση του φαρμάκου ως θεραπεία για γυναίκες που είχαν λάβει τουλάχιστον 2 γραμμές θεραπείας για HER2 θετικό καρκίνο του μαστού. Η έγκριση του FDA για το trastuzumab deruxtecan περιελάμβανε μια ειδική προειδοποίηση για τους κλινικούς ιατρούς σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης παρενεργειών που σχετίζονται με τους πνεύμονες, γνωστές ως διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD).

Τα αποτελέσματα και από τις δύο κλι-

νικές δοκιμές παρουσιάστηκαν στις αρχές Δεκεμβρίου στο συμπόσιο του καρκίνου του μαστού San Antonio (SABCS) του 2019 και δημοσιεύθηκαν ταυτόχρονα στο New England Journal of Medicine. Και οι δυο μελέτες συμπεριέλαβαν γυναίκες με εγκεφαλικές μεταστάσεις, που αποτελούν πάνω από το 25% των γυναικών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού HER2.

Διαφορετικά φάρμακα, ίδιος στόχος

Οι HER2-θετικοί καρκίνοι του μαστού τείνουν να είναι πιο επιθετικοί. Στα τέλη της δεκαετίας του 1990, η τραστουζουμάμπη (Herceptin) ήταν μια από τις πρώτες στοχευμένες θεραπείες για αυτό τον τύπο καρκίνου που εγκρίθηκαν από τον FDA. Με την πάροδο του χρόνου, εμφανίστηκαν και άλλες στοχευμένες antiHER2 θεραπείες, μερικές με διαφορετικούς μηχανισμούς για τη διακοπή της δραστηριότητας του υποδοχέα HER2 στα καρκινικά κύτταρα. Φάρμακα όπως η τραστουζουμάμπη και η περτουζουμάμπη (Perjeta) είναι μονοκλωνικά αντισώματα που δεσμεύουν τον HER2 υποδοχέα πάνω στην επιφάνεια του καρκινικού κυττάρου, εμποδίζοντας το να μεταφέρει το σήμα στον πυρήνα του κυττάρου.

Το Tucatinib, από την άλλη πλευρά,

είναι μέλος μιας κατηγορίας φαρμάκων γνωστών ως αναστολείς τυροσινικών κινασών (TKIs). Αυτά τα φάρμακα δρουν δεσμεύοντας το τμήμα της πρωτεΐνης HER2 που βρίσκεται ενδοκυτταρίως εμποδίζοντας την αποστολή σημάτων που προάγουν την κυτταρική ανάπτυξη. Άλλοι στοχευμένοι anti-HER2 TKIs περιλαμβάνουν το neratinib (Nerlynx) και το lapatinib (Tyverb). Το tucatinib φαίνεται να είναι πιο εκλεκτικός αναστολέας και η ιδιότητα του αυτή περιορίζει τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρούνται με άλλα TKIs που στοχεύουν τους HER υποδοχείς.

Το trastuzumab deruxtecan από την άλλη, είναι ένα συζευγμένο αντίσωμα-φάρμακο (ADCs), το οποίο αποτελείται από ένα μονοκλωνικό αντίσωμα χημικώς συνδεδεμένο με ένα χημειοθεραπευτικό. Ένα άλλο ADC, το trastuzumab emtansine (Kadcyla), αποτελεί ήδη εγκεκριμένη θεραπεία για τον μεταστατικό HER-2 καρκίνο του μαστού. Το Deruxtecan είναι ένας τύπος χημειοθεραπευτικού φαρμάκου που ονομάζεται αναστολέας τοποϊσομεράσης Ι, πολύ πιο ισχυρός από άλλους αναστολείς τοποϊσομεράσης Ι.

Οι γυναίκες στις μελέτες HER2CLIMB και DESTINY-Breast01 έπρεπε ήδη να έχουν υποβληθεί σε τουλάχιστον δύο προηγούμενες γραμμές θεραπείας συμπεριλαμβανομένων των trastuzumab, pertuzumab και T-DM1,



ως μέρος αυτών των θεραπειών. Ως εκ τούτου, τόσο το tucatinib όσο και το deruxtecan trastuzumab θα μπορούσαν να καλύψουν μια σημαντική ανάγκη, επειδή δεν υπάρχει αποδεδειγμένη θεραπεία τρίτης γραμμής για μεταστατικό HER2-θετικό καρκίνο του μαστού.

Το Tucatinib βελτιώνει το PFS

Το tucatinib δοκιμάστηκε στη μεγαλύτερη από τις δύο μελέτες. Περισσότερες από 600 γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε ένα συνηθισμένο θεραπευτικό σχήμα τρίτης γραμμής με capecitabine-

trastuzumab και εικονικό φάρμακο ή θεραπεία με capecitabine-trastuzumab και tucatinib. Οι γυναίκες στην ομάδα του tucatinib είχαν μια αύξηση του PFS κατά 2.2 μήνες (7.8 vs 5.6 μήνες στο σκέλος του placebo). Επιπλέον, σχεδόν δύο φορές περισσότερες γυναίκες στην ομάδα του tucatinib είχαν ανταπόκριση στη θεραπεία: 41% έναντι 23% αντίστοιχα. Δύο χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας, περίπου το 45% των γυναικών στην ομάδα του tucatinib ήταν ακόμα εν ζωή, σε σύγκριση με περίπου 27% στην άλλη ομάδα θεραπείας.

Στις ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις που αντιστοιχούσαν περίπου

στο 45% των συμμετεχόντων στη δοκιμασία, περίπου το 25% ήταν εν ζωή χωρίς πρόοδο νόσου 1 έτος μετά την έναρξη της θεραπείας, σε σύγκριση με 0% στην άλλη ομάδα θεραπείας.

Το προφίλ τοξικότητας περιελάμβανε διάρροιες, εμέτους και εύκολη κόπωση. Η σοβαρή διάρροια ήταν επίσης συχνότερη στις γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με tucatinib ωστόσο, λιγότερο από το 6% των ασθενών σταμάτησε τη θεραπεία εξαιτίας παρενεργειών. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα αναμένεται η έγκριση του φαρμάκου από τον FDA το επόμενο διάστημα.

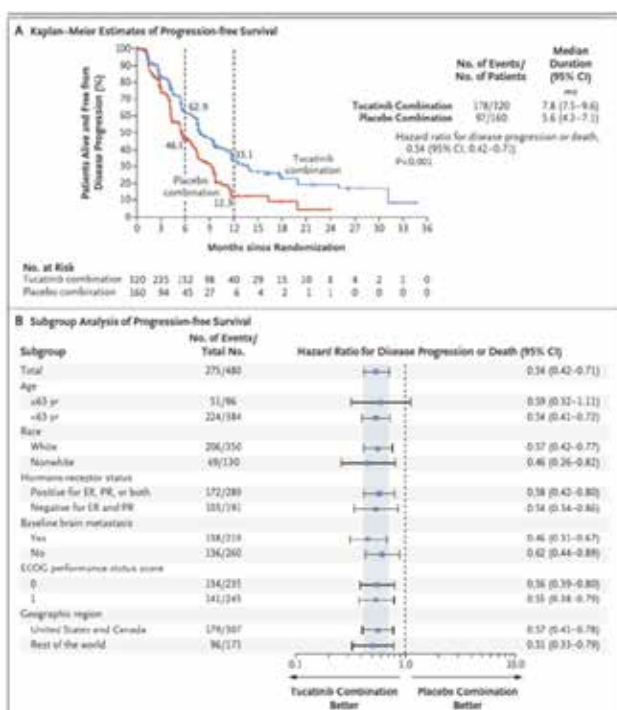


Figure 1. Kaplan-Meier Estimates of Progression-free Survival in the Primary End-Point Analysis Population and Prespecified Subgroups.

Panel A shows the Kaplan-Meier estimates of progression-free survival in the primary end-point analysis population, which included the first 480 patients who underwent randomization. Progression-free survival was assessed by means of blinded independent central review. The number of events is the number of events of disease progression or death. The dashed vertical lines indicate landmark time points. Panel B shows the analysis of progression-free survival in prespecified subgroups. Scores for the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status range from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability. Data from the patients in the United States and Canada were combined for this analysis. ER denotes estrogen receptor, and PR progesterone receptor.

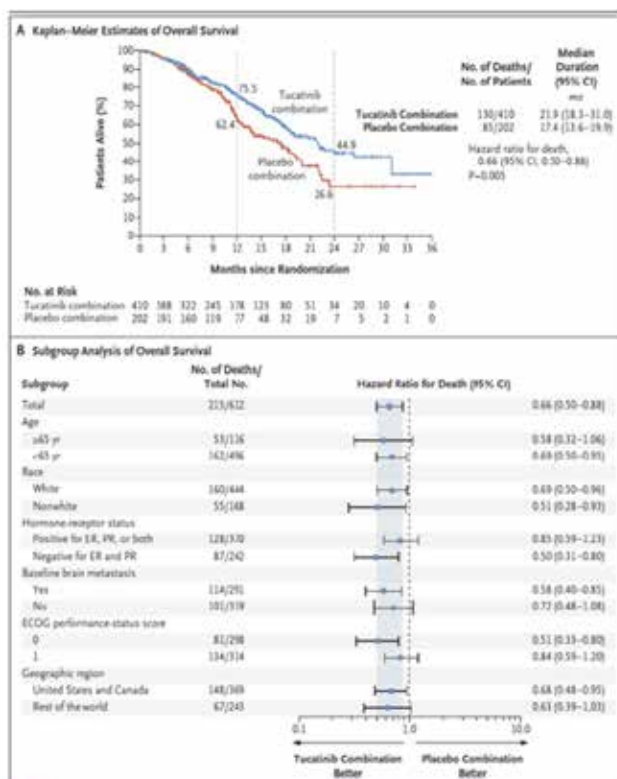


Figure 2. Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival in the Total Population and Prespecified Subgroups.

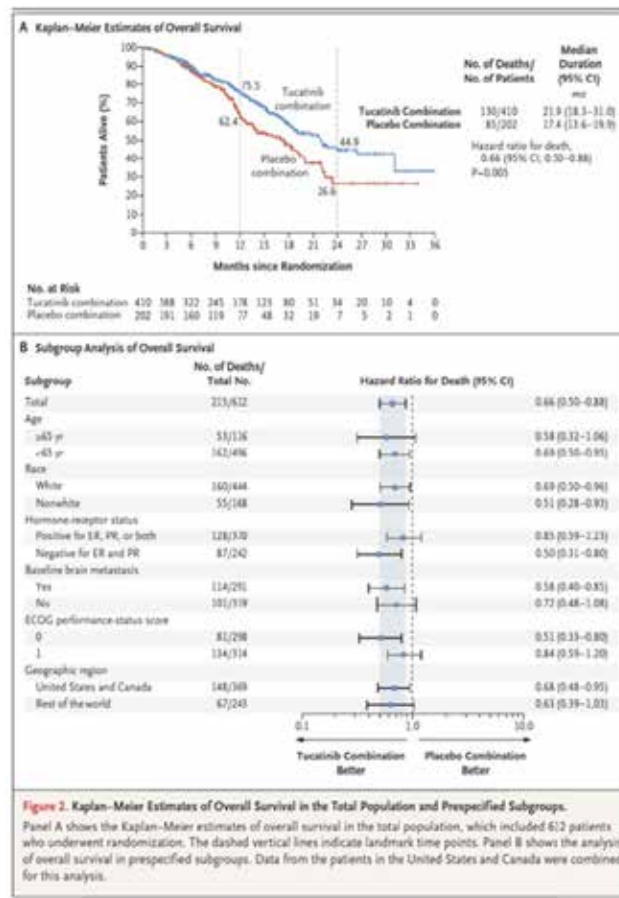
Panel A shows the Kaplan-Meier estimates of overall survival in the total population, which included 612 patients who underwent randomization. The dashed vertical lines indicate landmark time points. Panel B shows the analysis of overall survival in prespecified subgroups. Data from the patients in the United States and Canada were combined for this analysis.



SOMATEX

MEDICAL TECHNOLOGIES





Υψηλή ανταπόκριση του όγκου με το Trastuzumab Deruxtecan

Η μελέτη DESTINY-Breast01 δεν ήταν τυχαιοποιημένη μελέτη, συνεπώς όλοι οι ασθενείς στη δοκιμή έλαβαν trastuzumab deruxtecan. Σχεδόν οι περισσότερες από τις 180 γυναίκες της μελέτης είχαν τουλάχιστον κάποια ανταπόκριση στο μέγεθος των όγκων τους, ενώ το 61% είχε σημαντική μείωση. Υπήρχαν και περιστατικά

πλήρους ύφεσης με τη χορήγηση του trastuzumab deruxtecan. Η μέση επιβίωση χωρίς εξέλιξη (mPFS) ήταν περισσότερο από 16 μήνες, αποτέλεσμα εντυπωσιακό, δεδομένης της γραμμής θεραπείας στην οποία δοκιμάστηκε το νέο φάρμακο.

Οι περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετιζόνταν με τη θεραπεία ήταν ήπιες, ωστόσο, το 15% των συμμετεχόντων σταμάτησε τη λήψη του φαρμάκου λόγω αυτών.

Το ποσοστό αυτό αφορούσε γυναίκες που εμφάνισαν διάμεση πνευμονοπάθεια, ενώ υπήρξαν και τέσσερις θάνατοι. Ο FDA εφιστά την προσοχή στους κλινικούς ιατρούς να παρακολουθούν προσεκτικά τους ασθενείς για οποιαδήποτε ένδειξη ή συμπτώματα της διάμεσης πνευμονοπάθειας, να σταματούν αμέσως τη χορήγηση του φαρμάκου και να καλύπτουν τον ασθενή με στεροειδή.

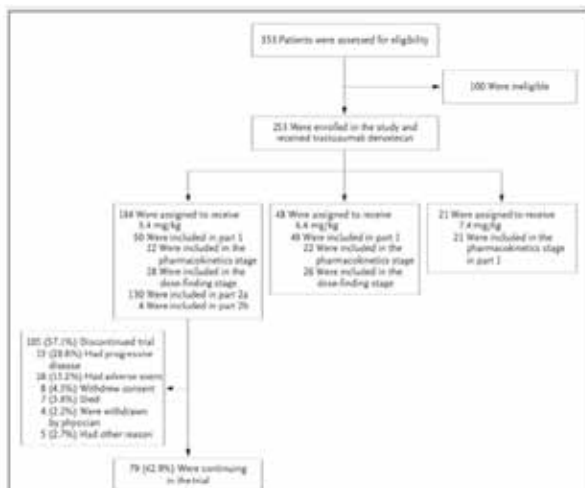


Figure 1. Enrollment and Study Design.

Of the 100 patients who were excluded from participating in the study, 94 either did not meet the criteria for inclusion or met the criteria for exclusion; 2 withdrew consent, 1 was receiving long-term glucocorticoid therapy for fibromyalgia, 1 had new intracranial metastatic lesions, 1 was lost to follow-up, and 1 missed the deadline for request. Part 1 of the study consisted of two sequential stages: pharmacokinetics and dose finding. On the basis of these results, a dose of trastuzumab deruxtecan (5.4 mg per kilogram of body weight) was recommended for part 2 of the study. Part 2 consisted of an evaluation of the efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients treated at the recommended dose who had tumor progression during or after the administration of trastuzumab emtansine (part 2a) and in those who had discontinued trastuzumab emtansine for reasons other than progressive disease (e.g., toxic effects) (part 2b).

The results were consistent across subgroups of patients.

"Both of these measures of efficacy are substantially higher than that seen in any other study of patients with pretreated HER2-positive metastatic breast cancer," Krop noted.

Data summary*	Total evaluable (n=184) [†]
Overall Response Rate (ORR) (%) (95% CI)	60.9 (53.4-68)
Complete Response (CR) (%)	6.0
Partial response (PR) (%)	54.9
Stable Disease (SD) (%)	36.4
Progressive disease (PD) (%)	1.6
Disease Control Rate (DCR)(%) (95% CI) [‡]	97.3 (93.8-99.1)
CBR (%) (95% CI) ^{‡‡}	76.1 (69.3-82.1)
Median DoR (95% CI)	14.8 months (13.8-16.9)
Median PFS (95% CI)	16.4 months (12.7-NE)
Estimated OS at 12 months (%) (95% CI)	86 (80-91)

Confidence Interval (CI); not estimable (NE).

* As assessed by independent central review.

[†] 5.4mg/kg.

[‡] DCR is (CR + PR + SD)

^{‡‡} CBR is (CR + PR + SD for ≥6 months)

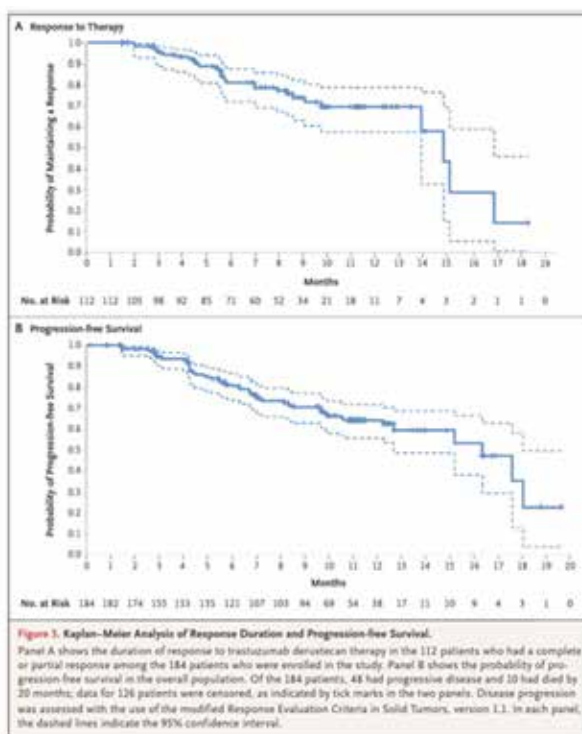


Figure 3. Kaplan-Meier Analysis of Response Duration and Progression-free Survival.

Panel A shows the duration of response to trastuzumab deruxtecan therapy in the 112 patients who had a complete or partial response among the 184 patients who were enrolled in the study. Panel B shows the probability of progression-free survival in the overall population. Of the 184 patients, 48 had progressive disease and 10 had died by 20 months; data for 126 patients were censored, as indicated by tick marks in the two panels. Disease progression was assessed with the use of the modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1. In each panel, the dashed lines indicate the 95% confidence interval.



Κοιτάζοντας το μέλλον

Θα χρειαστεί χρόνος για να δούμε πώς αυτά τα φάρμακα θα επηρεάσουν τους ασθενείς αλλά είναι μια μεγάλη ευκαιρία να προσφέρουμε στους ασθενείς ορισμένες επιλογές που δεν έχουν σήμερα. Με βάση τα αποτελέσματα του HER2CLIMB, οι ερευνητές πιστεύουν ότι το tucatinib, σε συνδυασμό με trastuzumab και capecitabine, “πρέπει να είναι το νέο

standard of care για τις γυναίκες με HER2-θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού που έχουν λάβει τουλάχιστον δύο γραμμές θεραπείας”. Όσο για το trastuzumab deruxtecan, ο επικεφαλής της μελέτης Dr. Lipkowitz το χαρακτήρισε «πολύ συναρπαστικό και ελπιδοφόρο παράγοντα. Δεδομένου ότι και τα δύο φάρμακα (tucatinib και trastuzumab deruxtecan) χορηγήθηκαν σε παρόμοιες ομάδες ασθενών,

ανέφερε, παραμένει να καθοριστεί ποιοι ασθενείς είναι οι καλύτεροι υποψήφιοι για κάθε φάρμακο».

Τα αποτελέσματα των συνεχιζόμενων κλινικών μελετών, αυτών των φαρμάκων θα βοηθήσουν την Ογκολογική κοινότητα να κατανοήσει καλύτερα πώς θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πράξη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. NEJM;

Published online 11 December 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1914609

2. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously

Treated HER2-Positive Breast Cancer. NEJM; Published online 11 December 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1914510

Χαιρετισμός



Σπύρος Μηλιαράς | MD, AFRCS(Edin.), MRCS(Glasg)

Καθηγητής Χειρουργικής Α.Π.Θ.

Α' Χειρουργική Κλινική Α.Π.Θ.

ΠΓΝΘ Παπαγεωργίου

Αγαπητοί
συνάδελφοι

Καταρχάς θα ήθελα να ευχαριστήσω

το Δ.Σ. της Ε.Χ.Ε.Μ. για την ανάθεση της επιμέλεια του τεύχους 11 από κοινού με τον κύριο Δραγούμη. Βιώνουμε πρωτόγνωρες καταστάσεις τους τελευταίους μήνες με την πανδημία, η οποία επηρέασε λιγότερο ή περισσότερο όλους μας όσον αφορά τόσο τους διαγνωστικούς ελέγχους όσο και την αντιμετώπιση των παθήσεων του μαστού. Έχοντας πια μπει στην περίοδο επιστροφής στην κανονικότητα, θα πρέπει να ενθαρρύνουμε την σταδιακή επιστροφή των γυναικών στους περιοδικούς ελέγχους (screening), ιδιαίτερα των ομάδων υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, καθώς

μια μεγαλύτερη καθυστέρηση των ελέγχων αυτών θα έχει, για κάποιες περιπτώσεις, επιπτώσεις στο μέγεθος και στο στάδιο διάγνωσης της νόσου.

Τα θέματα που επιλέχθηκαν αφορούν στην αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού-μετακτινικού λεμφοιδήματος σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και στην ανοσοθεραπεία του τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού. Το λεμφοίδημα παραμένει ακόμη και σήμερα, που η σταδιοποίηση της μασχάλης γίνεται κατά κανόνα λιγότερο επεμβατικά, μια επιπλοκή με σημαντικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής της ασθενούς έως και αναπηρία. Τα τελευταία έτη η μικροχειρουργική αντιμετώπιση του λεμφοιδήματος κερδίζει έδαφος και το άρθρο που παρουσιάζεται αφορά στην εφαρμογή προφυλακτικής μικροχει-

ρουργικής επέμβασης στον ίδιο χρόνο με τον θεραπευτικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Όσον αφορά την συστηματική θεραπεία του καρκίνου του μαστού, ο τριπλά αρνητικός καρκίνος αποτελεί παραδοσιακά την μεγαλύτερη πρόκληση για τον παθολόγο ογκολόγο, λόγω “απουσίας” μοριακών στόχων, και η ανοσοθεραπεία είναι ίσως το πιο ενδιαφέρον πεδίο στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των γυναικών αυτών. Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους φίλους και συναδέλφους συγγραφείς για την άμεση ανταπόκριση τους με αυτά τα εξαιρετικά άρθρα.

Με φιλικούς χαιρετισμούς
Σπύρος Μηλιαράς



Νέοι προδιαθεσικοί παράγοντες εμφάνισης λεμφοιδήματος άνω άκρου μετά τη θεραπεία καρκίνου του μαστού - Μικροχειρουργικές επεμβάσεις πρόληψης



Διονυσίου Δημήτριος Ι

Αναπληρωτής Καθηγητής Πλαστικής Χειρουργικής Α.Π.Θ.

**Υπεύθυνος ειδικού ιατρείου Λεμφοιδήματος Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου»
Θεσσαλονίκης**

Υπεύθυνος "THE Lymphedema Clinic"



Δεμίρη Ευτέρπη Ι

Καθηγήτρια Πλαστικής Χειρουργικής Α.Π.Θ.

**Διευθύντρια Κλινικής Πλαστικής Χειρουργικής Α.Π.Θ.
Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου»**

Εισαγωγή

Το λεμφοίδημα που σχετίζεται με τον καρκίνο του μαστού (breast cancer associated lymphedema – BCAL) αποτελεί μια δυσμενή επίπτωση της θεραπείας του καρκίνου, ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης λεμφοιδήματος φαίνεται να σχετίζεται με διάφορους επιβαρυντικούς παράγοντες, όπως υψηλό δείκτη μάζας σώματος (BMI), εκτεταμένη λεμφαδενοκτομή, ακτινοβολία επιχώριων λεμφαδένων, χρόνιους τραυματισμούς στο σύστοιχο άνω άκρο και ενδεχομένως πολλούς άλλους άγνωστους παράγοντες (1-5). Στη βιβλιογραφία, το ποσοστό των γυναικών που θα παρουσιάσουν λεμφοίδημα άνω άκρου μετά τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού ποικίλει από 20-40%, ενώ σε κάποιες μελέτες το ποσοστό ανέρχεται μέχρι 49% ή και 60% μετά από λεμφαδενικό καθαρισμό και ακτινοβολία, ή ακόμα και σε περιπτώσεις μετά από μία βιοψία φρουρού λεμφαδένα εμφανίζεται έως 10% (6, 7).

Η παθοφυσιολογία του BCAL δεν είναι απολύτως γνωστή και τα ερωτήματα που αναζητούν απαντήσεις σχετίζονται με την περιοχή έναρξης του λεμφοιδήματος (μασχαλιαία περιοχή ή περιφερικό άκρο), το κατά πόσο η έκταση του λεμφαδενικού καθαρισμού σχετίζεται με το λεμφοίδημα (αφαίρεση πολλών λεμφαδένων ή μόνο του φρουρού λεμφαδένα) και το είδος της ακτινοβολίας (1). Οι Mellor et al, αφού εξέτασαν τη διαστολή του αυλού των λεμφικών τριχοειδών και την ταχύτητα της λεμφικής ροής στο ετερόπλευρο άνω άκρο ασθενών με BCAL, κατέληξαν ότι και το υγιές άκρο, αν και χωρίς κλινικά συμπτώματα, εμφανίζει παρόμοιες μετρήσεις με το πάσχον άνω άκρο (8).

Μια σειρά μελετών εξέτασαν τη λεμφική απορροή, την πίεση της λέμφου στα λεμφαγγεία και τη μέγιστη πίεση της λεμφικής αντλίας σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού πριν την έναρξη της θεραπείας του καρκίνου και 13-24

μήνες μετά (1,8-10). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι γυναίκες που τελικά εμφάνισαν λεμφοίδημα είχαν ήδη προεγχειρητικά επηρεασμένη λεμφική κυκλοφορία. Συμπερασματικά καταλήγουν ότι η σύσταση και λειτουργία των λεμφαγγείων αποτελεί ισχυρό προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση λεμφοιδήματος στις γυναίκες με καρκίνο του μαστού και συστήνουν κλινική εξέταση και έλεγχο οιδήματος στα πλαίσια της προεγχειρητικής εξέτασης των γυναικών με καρκίνο του μαστού.

Η διαχείριση του λεμφοιδήματος παραδοσιακά περιελάμβανε μέτρα συντηρητικής αντιμετώπισης, όπως φροντίδα του δέρματος, χειρισμούς λεμφικής αποσυμφόρησης (λεμφικές μαλάξεις, αντλίες αέρα), ειδικές περιδέσεις από εξειδικευμένους φυσικοθεραπευτές, σωματική άσκηση, εφαρμογή συμπτωτικών ενδυμάτων, αλλά και ψυχολογική υποστήριξη. Η διαβίωση ένταξη των ασθενών σε θεραπευτικά πρωτόκολλα



αποσυμφόρησης του πάσχοντος μέλους (complete decongestive therapy, CDT), αποτέλεσε για πολλά χρόνια το κύριο εργαλείο αποκλειστικής αντιμετώπισης (11).

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, η μικροχειρουργική του λεμφικού ιστού, όπως η μεταμόσχευση αυτόλογων αγγειομενων λεμφαδένων και οι λεμφο-φλεβικές αναστομώσεις, άλλαξαν ριζικά την αντιμετώπιση του λεμφοιδήματος προσφέροντας τη δυνατότητα για οριστική θεραπεία των ασθενών, και σε πολλές περιπτώσεις χωρίς πλέον ανάγκη καθημερινής ή δια βίου εφαρ-

μογής των συντηρητικών μέτρων (12-14). Παράλληλα αναπτύχθηκαν και εφαρμόστηκαν με ιδιαίτερη επιτυχία νέες τεχνικές προφυλακτικής μικροχειρουργικής παρέμβασης και πρόληψης λεμφοιδήματος, όπως είναι η τεχνική «Lymphatic Microsurgical Preventative Healing Approach» (LyMPHA) (15). Οι Boccardo et al, που περιέγραψαν την τεχνική αυτή, σε πρόσφατη δημοσίευσή τους το 2014 παρουσίασαν πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα σε μεγάλη σειρά ασθενών και μετά από μακρά παρακολούθηση (16). Η συγκεκριμένη τεχνική εφαρμόζεται ταυτόχρονα με

τον λεμφαδενικό καθαρισμό δημιουργώντας ένα λεμφο-φλεβικό bypass, που συνδέει άμεσα τα λεμφαγγεία που προσάγουν τη λέμφο του άνω άκρου στο φλεβικό δίκτυο.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η παρουσίαση των πρώιμων αποτελεσμάτων από την εφαρμογή της τεχνικής LyMPHA για την μείωση της εμφάνισης του λεμφοιδήματος άνω άκρου, μετά την εξέταση των δεικτών προδιάθεσης λεμφοιδήματος με άμεση φλουοροσκόπηση.

Μεθοδολογία

Η χειρουργική επέμβαση LyMPHA, εκτελείται στον ίδιο χειρουργικό χρόνο με το λεμφαδενικό καθαρισμό της μασχάλης. Αμέσως πριν το λεμφαδενικό καθαρισμό, τα προσαγωγά λεμφαγγεία του άνω άκρου δίπλα στο σημείο της λεμφαδενεκτομής ταυτοποιούνται με έγχυση μπλε του μεθυλενίου στον ομόπλευρο βραχίονα. Η έγχυση του μπλε του μεθυλενίου προτείνεται να γίνεται στο άνω άκρο μετά την ολοκλήρωση της βιοψίας του φρουρού λεμφαδένα, ώστε η χρωστική να μην επηρεάσει την σήμανση του φρουρού λεμφαδένα.

Μετά την ολοκλήρωση του λεμφαδενικού καθαρισμού, η ομάδα των μικροχειρουργών εντοπίζει τα σημεία των χρωματισμένων προσαγωγών λεμφαγγείων. Αφού ανευρεθούν τα λεμφαγγεία αυτά, παρασκευάζονται σε μήκος 2-3 περίπου εκατοστών, προκειμένου

να υπάρχει ικανό μήκος για τη διενέργεια των μικροαγγειακών αναστομώσεων. Στη συνέχεια ανευρίσκονται κλάδοι της μασχαλιαίας φλέβας μακριά από βαλβίδες του τοιχώματος ώστε να αποφευχθεί επιστροφή φλεβικού αίματος. Ακολουθούν οι λεμφο-φλεβικές αναστομώσεις, δηλαδή η συρραφή των προσαγωγών λεμφαγγείων με τα γειτονικά φλεβικά στελέχη που έχουν παρασκευαστεί. Οι αναστομώσεις πραγματοποιούνται υπό το μικροσκόπιο και με μικροχειρουργικές τεχνικές. Έχουν προταθεί διαφορετικές τεχνικές λεμφο-φλεβικών αναστομώσεων. Η δική μας ομάδα εφαρμόζει την τελικο-τελική μορφή αναστόμωσης ενός λεμφαγγείου με μια φλέβα με ράμμα-τα νάιλον 10/0, ενώ στόχος μας είναι η διενέργεια 3-4 λεμφο-φλεβικών αναστομώσεων ανά περίπτωση.

Προεγχειρητικά, και με σκοπό τη διερεύνηση και καταγραφή των πιθανών προδιαθεσικών παραγόντων εμφάνισης λεμφοιδήματος, εφαρμόζουμε στις ασθενείς μας την προεγχειρητική εξέταση άμεσης φλουοροσκόπησης του σύστοιχου άνω άκρου. Για την εξέταση αυτή, γίνεται υποδόρια έγχυση 0,2ml διαλύματος πράσινης ινδοκυανίνης 5mg/ml, στην 1η και 4η μεσοδακτύλια χώρα του εξεταζόμενου χεριού, ενώ στις ασθενείς τοποθετείται στον βραχίονα περιχειρίδα πιεσόμετρου όπου η πίεση αυξάνεται ανά 10 mmHg μέχρι το σημείο διακοπής της λεμφικής κυκλοφορίας (Ppumr). Η φθορίζουσα αυτή λεμφαγγειογραφία πραγματικού χρόνου (real time fluoroscopy) επιτρέπει τη μέτρηση και καταγραφή της μέγιστης πίεσης λεμφικής απόφραξης (Ppumr) υπό άμεση όραση.

Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματά μας βασίστηκαν σε σειρά τεσσάρων ασθενών που υποβλήθηκαν σε μικροχειρουργική προφυλακτική επέμβαση λεμφο-φλεβικών αναστομώσεων με την τεχνική LyMPHA. Ο μέσος χρόνος επανελέγχου των ασθενών μας είναι ως τώρα 12 μήνες, όπου μέσα σε αυτό το χρονικό διάστημα καμία ασθενής δεν εμφάνισε λεμφοί-

δημα. Μία από τις γυναίκες που, κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο, εμφάνισε διαφορά όγκου 41% υπέρ του σύστοιχου με τη μαστεκτομή άκρου, η τεχνική LyMPHA με 2 λεμφο-φλεβικές αναστομώσεις βοήθησε στη μείωση του λεμφοιδήματος μέσα σε 6 μήνες από την επέμβαση, με διαφορά όγκου στα 17% (Εικ.1,2). Όλες οι ασθενείς της σειράς

μας εξετάστηκαν με άμεση φλουοροσκόπηση προεγχειρητικά, οπότε αξιολογήθηκε ο παράγοντας Ppumr, σε σχέση με τη μέση τιμή Ppumr του υγιούς πληθυσμού βάσει της βιβλιογραφίας (17). Τα πρώιμα αποτελέσματά μας κατέγραψαν μια διακύμανση στον παράγοντα Ppumr με μικρότερη τιμή τα 80 mmHg και μέγιστη τα 140mmHg.



1. Ασθενής 70 ετών με καρκίνο του AP μαστού, εμφανίζει στην προεγχειρητική εξέταση λεμφοίδημα αριστερού άνω άκρου, με 41% διαφορά όγκου των άνω άκρων.



2. Η ασθενής 6 μήνες μετά την μαστεκτομή (AP), τον λεμφαδενικό καθαρισμό και την άμεση διενέργεια 2 προφυλακτικών λεμφοφλεβικών αναστομώνσεων στη μασχάλη (τεχνική LYMPHA), παρουσιάζει μείωση του όγκου του αριστερού άνω άκρου, με διαφορά όγκων χεριών 17%.



Συζήτηση

Το λεμφοίδημα αποτελεί την πιο μακροχρόνια ανεπιθύμητη ή δυσμενή επιπλοκή της θεραπείας του καρκίνου του μαστού, η οποία επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών που επέζησαν από την νόσο τους (2,3). Αν και το ποσοστό των γυναικών που θα εμφανίσουν BCAL συνήθως περιγράφεται στη βιβλιογραφία μεταξύ 20-40%, η πρόσφατη εργασία Z1071 της ASOCOG κατέγραψε ότι μέσα στους πρώτους 36 μήνες το 60,3% των γυναικών που ολοκλήρωσαν τη μελέτη εμφάνισαν λεμφοίδημα (7,13,14). Για πολλά χρόνια η αύξηση του σωματικού βάρους, η έκταση του λεμφαδενικού καθαρισμού, η ακτινοθεραπεία και οι τραυματισμοί στο άνω άκρο, θεωρούνται οι βασικοί αιτιολογικοί επιβαρυντικοί παράγοντες εμφάνισης BCAL (1-5).

Σε μια προσπάθεια ελέγχου επιπλέον επιβαρυντικών παραγόντων, η μελέτη των Stanton et al, κατέγραψε ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό λεμφικής πίεσης και απορροής και στα δύο άνω άκρα των γυναικών που αργότερα ανέπτυξαν BCAL. Συγκεκριμένα τόσο η ενδομυϊκή όσο και η υποδόρια λεμφική πίεση, ήταν κατά 22%-29 % και 22%-50% αντίστοιχα, υψηλότερη σε σχέση με τις γυναίκες που δεν εμφάνισαν BCAL (9). Σε μια άλλη μελέτη της ίδιας ομάδας ερευνητών, εξετάστηκε με τη μέθοδο της ποσοτικής λεμφαγγειογραφίας η σταθερά k, που αφορούσε την πίεση της λέμφου στα λεμφαγγεία, σε γυναίκες ασθενείς με καρκίνο του μαστού πριν και 13 μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση για τον καρκίνο. Σε 7 από τις 38 ασθενείς (18%) που ανέπτυξαν BCAL, η σταθερά k, που αφορούσε την πίεση της λέμφου στα λεμφαγγεία, ήταν κατά 16% υψηλότερη σε σύγκριση με τις ασθενείς που δεν ανέπτυξαν λεμφοίδημα (8).

Σε εξέλιξη της προηγούμενης μελέτης, αξιολογήθηκε η μέγιστη πίεση της λεμφικής αντλίας - P_{ump}, στο υγιές άνω άκρο, σύστοιχα με τον πάσχοντα μαστό, γυναικών που πρόσφατα διαγνώστηκαν με καρκίνο του μαστού (1). Η μελέτη συμπεριέλαβε 26 γυναίκες, ηλικίας 53 +/- 12 ετών και εξέτασε το άνω άκρο πριν και 2 χρόνια μετά το μασχालιαίο λεμφα-

δενικό καθαρισμό. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι στις 10 γυναίκες που εμφάνισαν BCAL, η προεγχειρητική P_{ump} ήταν κατά 73% υψηλότερη από την P_{ump} (40 mmHg vs 23 mmHg) των 16 ασθενών που δεν εμφάνισαν λεμφοίδημα.

Τα ευρήματα αυτών των μελετών καταλήγουν ότι η πίεση της λέμφου στα λεμφαγγεία (ενεργή αντλία συστολής), αλλά και η ταχύτητα λεμφικής ροής επηρεάζονται τόσο από τη σύσταση των λεμφαγγείων, όσο και από εξωγενείς παράγοντες που μεταβάλλουν τη λεμφική κυκλοφορία (1,6,8,9). Ως συμπέρασμα αυτών των ευρημάτων προκύπτει ότι ένα ποσοστό περίπου 40% των ασθενών με καρκίνο του μαστού ανήκουν στην ομάδα με αυξημένο κίνδυνο (επίπτωση) εμφάνισης λεμφοιδήματος, λόγω της σύστασης των λεμφαγγείων. Αυτή η υπόθεση ίσως εξηγεί γιατί μερικές ασθενείς με ίδιο BMI, ίδια μορφή επέμβασης και ακτινοθεραπείας θα εμφάνισουν λεμφοίδημα, ενώ οι υπόλοιπες δεν θα εμφάνισουν.

Βασισμένοι στα ανωτέρω δεδομένα, αποφασίσαμε να διερευνήσουμε την υπόθεση κατά πόσο ασθενείς με καρκίνο του μαστού που πρόκειται να υποβληθούν σε λεμφαδενικό καθαρισμό μασχάλης ή/και συμπληρωματική ακτινοθεραπεία, θα μπορούσαν να ωφεληθούν και σε ποιο βαθμό από τον προεγχειρητικό έλεγχο (screening) της επαρκούς λεμφικής κυκλοφορίας των άνω άκρων, ώστε να τεθεί η ένδειξη διενέργειας προφυλακτικής μικροχειρουργικής επέμβασης LYMPHA.

Αξίζει να σημειωθούν τα ενδιαφέροντα αποτελέσματα των Boccardo et al, με την τεχνική LYMPHA σε σειρά 74 ασθενών (μ.ο. ηλικίας 57 έτη, μ.ο. BMI 24 kg/m²) μετά από μέσο χρόνο παρακολούθησης που ξεπέρασε τα 4 έτη (16). Συνολικά αφαιρέθηκαν κατά μ.ο. 19 λεμφαδένες (12-21) ανά περίπτωση, εκ των οποίων βρέθηκαν μεταστάσεις σε 3 κατά μέσο όρο (από 0 έως 4). Οι γυναίκες με ολική μαστεκτομή αποτελούσαν το 46% του συνόλου, ενώ σε ακτινοβολία υποβλήθηκε το 48% των γυναικών.

Από το σύνολο των ασθενών που υποβλήθηκαν σε επέμβαση LYMPHA μόνο

το 4,05% εμφάνισε λεμφοίδημα. Από αυτές, οι μισές ασθενείς παρουσίασαν το λεμφοίδημα κατά τη διάρκεια των ακτινοθεραπειών ή αμέσως μετά την ολοκλήρωσή τους, ενώ σχεδόν όλες είχαν εμφανίσει λεμφοίδημα μέσα στους πρώτους 8-12 μήνες μετεγχειρητικά. Η πρώτη εμφάνιση συμπτωμάτων λεμφοιδήματος συσχετίστηκε με κάποιο επεισόδιο λεμφαγγειίτιδας. Το μετεγχειρητικό λεμφοσπινθηρογράφημα, που έγινε από 1 ως 4 χρόνια μετά την επέμβαση, ανέδειξε τη βατότητα των λεμφο-φλεβικών αναστομώνσεων, ενώ σε σύγκριση με την προεγχειρητική εξέταση εμφάνισε βελτίωση στους δείκτες μεταφοράς της λέμφου.

Τα ανωτέρω αποτελέσματα, με τα οποία συμφωνούν και τα οποία συμπληρώνουν τα πρώιμα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης, αποδεικνύουν χωρίς αμφιβολία ότι η τεχνική LYMPHA με την εφαρμογή πολλαπλών λεμφοφλεβικών αναστομώνσεων μεταξύ προσαγωγών λεμφαγγείων του βραχίονα και κλάδων της μασχालιαίας φλέβας, βοηθά στην πρόληψη του δευτεροπαθούς λεμφοιδήματος διατηρώντας ανεπηρέαστη την ενδεδειγμένη ογκολογική αντιμετώπιση και τα αποτελέσματα αυτής (15,16). Παρόλο που ο αριθμός των ασθενών της μελέτης μας προς το παρόν είναι μικρός για εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, η ομάδα μας συμμετέχει ήδη σε δίκτυο συνεργασίας με περισσότερο από 20 κέντρα παγκοσμίως, για τη συλλογή μεγαλύτερου αριθμού ασθενών και εξαγωγή αξιόπιστων αποτελεσμάτων που θα οδηγήσουν σε στατιστικά σημαντικά συμπεράσματα.

Ας σημειωθεί τέλος, ότι η προφυλακτική μικροχειρουργική παρέμβαση LYMPHA, η οποία παρατείνει το συνολικό χειρουργικό χρόνο κατά 30 - 45 περίπου λεπτά, δεν επηρεάζει το βάθος της αναισθησίας και δεν αυξάνει τη νοσηρότητα της επέμβασης. Τα αποδεδειγμένα οφέλη από τη σημαντική μείωση του ποσοστού εμφάνισης λεμφοιδήματος ενισχύουν και διευρύνουν τις ενδείξεις για εφαρμογή της τεχνικής σε κάθε περίπτωση λεμφαδενικού καθαρισμού.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cintolesi V, Stanton AW, Bains SK, et al. Constitutively Enhanced Lymphatic Pumping in the Upper Limbs of Women Who Later Develop Breast Cancer-Related Lymphedema. *Lymphat Res Biol*. 2016; 14:50-61.
2. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013; 14:500-515.
3. Mortimer P. Arm lymphoedema after breast cancer. *Lancet Oncol* 2013; 14:442-423.
4. Basta MN, Fischer JP, Kanchwala SK, et al. A propensity matched analysis of the influence of breast reconstruction on subsequent development of lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 2015; 136:134e-143e.
5. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, et al. Study Investigators. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:307-316.
6. Damstra RJ, Voesten HG, van Schelven WD, et al. Lymphatic venous anastomosis (LVA) for treatment of secondary arm lymphedema: A prospective study of 11 LVA procedures in 10 patients with breast cancer related lymphedema and a critical review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 113:199-206.
7. Armer JM, Ballman KV, McCall L, et al. Lymphedema symptoms and limb measurement changes in breast cancer survivors treated with neoadjuvant chemotherapy and axillary dissection: results of American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z1071 (Alliance) substudy. *Support Care Cancer*. 2019; 27:495-503.
8. Mellor RH, Stanton AWB, Azarbod P, et al. Enhanced cutaneous lymphatic network in the forearms of women with postmastectomy oedema. *J Vasc Res* 2000; 37:501-512.
9. Stanton AWB, Modi S, Mellor RH, et al. A quantitative lymphoscintigraphic evaluation of lymphatic function in the swollen hands of women with lymphoedema following breast cancer treatment. *Clin Sci* 2006; 110:553-561.
10. Stanton AWB, Modi S, Bennett Britton TM, et al. Lymphatic drainage in the muscle and subcutis of the arm after breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117:549-557.
11. Chang CJ, Cornier JN. Lymphedema Interventions: Exercise, Surgery and Compression Devices. *Semin Oncol Nurs*. 2013; 29:28-40.
12. Garza R, Skoracki R, Hock K, et al. A comprehensive overview on the surgical management of secondary lymphedema of the upper and lower extremities related to prior oncologic therapies. *BMC Cancer* 2017; 17:468.
13. Dionyssiou D, Demiri E, Tsimponis A, et al. A randomized control study of treating secondary stage II breast cancer-related lymphoedema with free lymph node transfer. *Breast Cancer Res Treat*. 2016; 156:73-79.
14. Demiri E, Dionyssiou D, Tsimponis A, et al. Donor Site Lymphedema following Lymph Node Transfer for Breast Cancer Related Lymphedema. A Systematic Review of the Literature. *Lymphat Res Biol*. 2018; 16:2-8.
15. Boccardo F, Casabona F, De Cian F, et al. Lymphedema microsurgical preventive healing approach: a new technique for primary prevention of arm lymphedema after mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16:703-708.
16. Boccardo F, Casabona F, De Cian F, et al. Lymphatic microsurgical preventing healing approach (LYMPHA) for primary surgical prevention of breast cancer-related lymphedema: over 4 years follow-up. *Microsurgery*. 2014; 34:421-424.
17. Belgrado JP, Vandermeeren L, Vankerckhove S, et al. Near-Infrared Fluorescence Lymphatic Imaging to Reconsider Occlusion Pressure of Superficial Lymphatic Collectors in Upper Extremities of Healthy Volunteers. *Lymphat Res Biol*. 2016; 14:70-77.



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 & Δεσφών 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 τα 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 μικρότερου 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 οζύδια. Η NRH ενδέχεται να οδηγήσει σε μη κιρρωτική τυλαία υπέρταση. 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, πυρετός, 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 φαρμάκων (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 τρανσαμινάσες 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 τρανσαμινασών, 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) αναφέρονται 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, Θαμπή 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 τρανσαμινάσες	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-πτελματίας 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	Εξάγγιωση 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. παραγράφους 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 λάμβαναν επίσης αντιπηκτική ή αντιαιμοπεταλιακή 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 τρανσαμινάσες (AST/ALT):** Έχει παρατηρηθεί αύξηση στα επίπεδα των τρανσαμινασών ορού (1^{ου}-4^{ου} βαθμού) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τραστοζουμάμπη εμφανίστην σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.4). Οι αυξήσεις στις τρανσαμινάσες ήταν γενικά παροδικές. Έχει παρατηρηθεί αθροιστική επίδραση της τραστοζουμάμπης εμφανίστην στα επίπεδα των τρανσαμινασών, και γενικά τα επίπεδα επανέχονταν με τη διακοπή της θεραπείας. Αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών 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 τρανσαμινάσες αναφέρθηκαν στο 32,4% των ασθενών με PKM. Αυξημένες τρανσαμινάσες 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 τρανσαμινάσες. Για τις τροποποιήσεις της δόσης σε περίπτωση αυξημένων επιπέδων τρανσαμινασών, βλ. παραγράφους 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 η 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 απέδρασαν 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. παραγράφους 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. παραγράφους 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 τραστουζουμάμπης εμμανσίνης. Στη μελέτη EMILIA (TDM4370g / BO21977), το 5,2% (24/466) των ασθενών ήταν θετικοί στην εξέταση για αντισώματα κατά της τραστουζουμάμπης 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 τραστουζουμάμπης 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 τραστουζουμάμπης εμμανσίνης στη φαρμακοκινητική, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της τραστουζουμάμπης εμμανσίνης.

Εξαγγελίωση: Αντιδράσεις εξαιτίας της εξαγγελίωσης έχουν παρατηρηθεί στις κλινικές μελέτες με την τραστουζουμάμπη εμμανσίνη. Οι εν λόγω αντιδράσεις ήταν συνήθως ήπιες ή μέτριες και αποτελούνταν 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 τραστουζουμάμπη 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 τραστουζουμάμπη 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 τραστουζουμάμπη εμμανσίνη στη μελέτη TDM4370g/BO21977/EMILIA

Παράμετρος	Τραστουζουμάμπη 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 τραστουζουμάμπη εμμανσίνη στη μελέτη BO27938/KATHERINE

Παράμετρος	Τραστουζουμάμπη 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. Επιτρέπεται η 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. 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 €



Roche

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

PERJETA®
pertuzumab



Herceptin® SC
trastuzumab
subcutaneous

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 ΑΕ είναι πιστοποιημένη με ISO 9001:2008



Ανοσοθεραπεία στον τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού. Πού βρίσκμαστε;



Ευθυμιάδης Κωνσταντίνος Ι
Παθ. Ογκολόγος- Επιμελητής Β΄,
ΓΝ «Παπαγεωργίου»



Τιμοθεάδου Ελένη Ι
Παθ. Ογκολόγος- Επίκουρος Καθηγήτρια
Παθολογική Ογκολογική Κλινική Α.Π.Θ.
ΓΝ «Παπαγεωργίου».

Η επανάσταση της ανοσοθεραπείας.

Τα εντυπωσιακά αποτελέσματα από την προσθήκη ανοσοθεραπείας με anti-PD1 και anti-PD-L1 αναστολείς την τελευταία πενταετία για την αντιμετώπιση μεταστατικών συμπαγών κακοηθειών, αναμφισβήτητα αποτελούν ένα από τα σημαντικότερα επιτεύγματα στην ιστορία της ογκολογίας. Είναι ενδεικτικό ότι σε κακοήθεις νεοπλασίες στο μεταστατικό στάδιο, όπως ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, πάνω

από το 25% των ασθενών με ανοσοϊστοχημική έκφραση PD-L1>50% που έλαβαν θεραπεία με το anti-PD1 αντίσωμα Pembrolizumab βρίσκεται εν ζωή 5 έτη μετά την αρχική λήψη της θεραπείας (1). Παρόμοια δεδομένα έχουν προκύψει και για συμπαγείς κακοήθειες στις οποίες κατά παράδοση ήταν αποδεκτή η ανυπαρξία αποτελεσματικών θεραπευτικών παραγόντων, όπως το μεταστατικό μελάνωμα, όπου φαίνεται ότι ένα

εντυπωσιακό ποσοστό ασθενών της τάξης του 52% βρίσκονται εν ζωή, 5 έτη μετά την έναρξη θεραπείας με το συνδυασμό του anti-PD1 anti-PD1 αντισώματος Nivolumab και του anti-CTLA4 αντισώματος Ipilimumab (2). Τα παραπάνω δεδομένα για πρώτη φορά, καταδεικνύουν ότι δεν είναι πλέον υπερβολή να αναφέρεται η λέξη ίαση σε περιπτώσεις μεταστατικής νόσου.

Ανοσοθεραπεία στον καρκίνο του μαστού- η περίπτωση του τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού (TAKM).

Η υψηλή ετερογένεια που χαρακτηρίζει τον τριπλά αρνητικό καρκίνο (TAKM) του μαστού, σε συνδυασμό με την έλλειψη θεραπευτικών στόχων, καθιστά επιβεβλημένη την ανεύρεση νέων αποτελεσματικών παραγόντων. Είναι χαρακτηριστικό ότι βάσει δεδομένων πραγματικού χρόνου, η πενταετής επιβίωση των

ασθενών με TAKM μέχρι το 2013 άγγιζε τους 14,1 μήνες, έναντι 40,3 και πλέον των 50 μηνών για τις ασθενείς με ορμονοευαίσθητο και Her2+ καρκίνο του μαστού αντιστοίχως. Η ειδοποιός διαφορά που οδηγεί σε αυτό το μεγάλο χάσμα επιβίωσης είναι η ύπαρξη στοχευτικών παραγόντων, όπως η ορμονοθεραπεία και ανα-

στολείς Cdk4/6 για τον ορμονοευαίσθητο καρκίνο του μαστού και οι anti-Her2 παράγοντες για το Her2+ καρκίνο του μαστού (3). Συνεπώς, η μεγαλύτερη πρόκληση εφαρμογής της ανοσοθεραπείας προκύπτει από τη χρήση της στη θεραπεία του μεταστατικού TAKM.



Ανοσοθεραπεία ως 1ης γραμμής θεραπεία του TAKM. Η περίπτωση του Atezolizumab.

Η χορήγηση του anti-PD-L1 αντισώματος Atezolizumab, έχει λάβει ένδειξη τόσο από τον FDA, όσο και από τον EMA, για τις περιπτώσεις ασθενών με μεταστατικό TAKM ως θεραπεία 1ης γραμμής σε συνδυασμό με nab-Paclitaxel βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης IMPASSION-130 (4). Η ένδειξη αφορά ασθενείς των οποίων οι όγκοι εκφράζουν ανοσοϊστοχημικά PD-L1 με tumor proportion score TPS>1%, λαμβάνοντας υπόψη την έκφραση του PD-L1 τόσο στα κύτταρα του όγκου, όσο και στα κύτταρα του ανοσοποιητικού που διηθούν τον όγκο (tumor-infiltrating cells).

Στην παραπάνω τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3, 902 ασθενείς με μεταστατικό TAKM που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αντινεοπλασματική θεραπεία, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν nab-Paclitaxel σε συνδυασμό με εικονικό φάρμακο έναντι συνδυασμού nab-Paclitaxel με Atezolizumab. Περίπου οι μισοί ασθενείς είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε θεραπεία με ταξάνη για αντιμετώπιση πρώιμης νόσου, λαμβάνοντάς την ως επικουρική ή νεοεπικουρική θεραπεία, με τις ασθενείς που έλαβαν νεοεπικουρική θεραπεία να πληρούν το κριτήριο ένταξης της παρόδου 12 μηνών

από το πέρας αυτής.

Σ' ένα διάστημα παρακολούθησης 13 μηνών, αρχικά αναδείχθηκε επί του συνολικού πληθυσμού, ανεξαρτήτως ανοσοϊστοχημικής έκφρασης PD-L1, μία μικρή στατιστικά σημαντική αύξηση του διαστήματος ελεύθερου υποτροπής υπέρ του σκέλους της ανοσοθεραπείας, 7,2 μήνες έναντι 5,5 μηνών (HR=0,80, 95% CI 0,69-0,92) με μία μη στατιστικά σημαντική τάση για όφελος στην ολική επιβίωση υπέρ του σκέλους της ανοσοθεραπείας, της τάξης των 21,3 μηνών έναντι 17,6 μηνών (HR=0,84, 95% CI 0,69-1,02). Εντούτοις, το σαφώς θετικό αποτέλεσμα προέκυψε από τα επικαιροποιημένα δεδομένα της μελέτης, σε μια προοπτική προκαθορισμένη υποανάλυση που αφορούσε τον πληθυσμό των ασθενών με θετική έκφραση PD-L1, για τους οποίους παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικό όφελος υπέρ του σκέλους της ανοσοθεραπείας, τόσο για το διάστημα ελεύθερο υποτροπής (7,5 μήνες έναντι 5 μηνών, HR=0,62, 95% CI 0,49-0,78), όσο και για την ολική επιβίωση (25 μήνες έναντι 15,5 μηνών, HR=0,62, 95% CI 0,46-0,86). Τα παραπάνω αποτελέσματα διατηρούνται σε διάστημα παρακολούθησης 18 μηνών, με τους ασθενείς που δεν εκφράζουν

PD-L1 να φαίνεται ότι δεν αποκομίζουν κάποιο όφελος σε αντίθεση με αυτούς με θετικούς όγκους, οι οποίοι φαίνεται πως διατηρούν το όφελος επιβίωσης με αυξητική μάλιστα τάση (5).

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού συνδυάστηκε με ένα ασφαλές προφίλ τοξικότητας, με 16% των ασθενών που έλαβαν το συνδυασμό με Atezolizumab έναντι 8% που έλαβαν το συνδυασμό με εικονικό φάρμακο να οδηγούνται σε διακοπή θεραπείας λόγω μη ανεκτής τοξικότητας. Ανεπιθύμητες ενέργειες από βαθμό 3 και άνω παρουσιάστηκαν στο 59% του σκέλους της ανοσοθεραπείας έναντι 42%, με την περιφερική νευροπάθεια βαθμού 3 ή 4 να παρατηρείται στο 5,5% έναντι 2,8% αντιστοίχως (4).

Η χορήγηση του Atezolizumab σε συνδυασμό με nab-Paclitaxel φαίνεται σήμερα ολοένα και περισσότερο να λαμβάνει τη θέση της ως πρώτη επιλογή σε ασθενείς με μη προθεραπευμένο μεταστατικό TAKM, των οποίων οι όγκοι εκφράζουν ανοσοϊστοχημικά PD-L1>1 και ήδη προτείνεται από διεθνείς εταιρείες κατευθυντήριων οδηγιών (6).

Ανοσοθεραπεία ως νεοεπικουρική θεραπεία του TAKM. Η περίπτωση του Pembrolizumab.

Όπως είναι αναμενόμενο, ήδη έχει αρχίσει η δημοσιοποίηση επιτυχημένων μελετών που μεταφέρουν τη χορήγηση ανοσοθεραπείας σε στάδια πρωιμότερα του μεταστατικού, με την περίπτωση της πρόσφατης KEYNOTE-522 (7) να συγκεντρώνει το ενδιαφέρον σχετικά με τη χορήγηση ανοσοθεραπείας ως μέρος νεοεπικουρικής θεραπείας.

Στην παραπάνω τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3, 1174 μη προθεραπευμένοι ασθενείς με TAKM σταδίου

II ή III τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν νεοεπικουρική θεραπεία με το anti-PD1 αντίσωμα Pembrolizumab συνδυασμό με Paclitaxel και Carboplatin για 4 κύκλους, έναντι Paclitaxel και Carboplatin σε συνδυασμό με εικονικό φάρμακο για 4 κύκλους και στη συνέχεια αντιστοίχως 4 κύκλους Pembrolizumab ή εικονικό φάρμακο, ακολουθούμενα και στις 2 περιπτώσεις από 4 κύκλους θεραπείας με Doxorubicin ή Epirubicin και Cyclophosphamide. Σημειώνεται ότι η μελέτη συνεχίστηκε και μετά το χει-

ρουργείο, καθώς οι ασθενείς έλαβαν μετεγχειρητικά ως επικουρική θεραπεία είτε Pembrolizumab ή εικονικό φάρμακο για 9 κύκλους.

Πολύ ελπιδοφόρα κρίνονται τα αποτελέσματα, όσον αφορά στα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης, την επίτευξη πλήρους παθολογοανατομικής ύφεσης μετά το χειρουργείο (τόσο για τον πρωτοπαθή όγκο, όσο και για τους λεμφαδένες) και το διάστημα ελεύθερο συμβάντων (οριζόμενο ως ο χρόνος



από την τυχαιοποίηση μέχρις εμφάνισης συμβάντων που αποκλείουν την πραγματοποίηση χειρουργικής επέμβασης, όπως η τοπική ή απομακρυσμένη υποτροπή, η εμφάνιση δεύτερης πρωτοπαθούς κακοήθειας ή θανάτου από οποιαδήποτε αιτία). Κατά την πρώτη προγραμματισμένη ανάλυση, η επίτευξη πλήρους παθολογοανατομικής ύφεσης ήταν 68,4% (95% CI, 59,9-69,9) για το σκέλος του συνδυασμού με ανοσοθεραπεία έναντι 51,2% (95% CI, 44,1-58,3) για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου [υπολογιζόμενη ποσοστιαία διαφορά 13,6%, 95% CI, 5,4-21,8; $p < 0,001$].

Επιπλέον, μετά από διάστημα παρακολούθησης 15,5 μηνών, το χειρουργείο

δεν κατέστη εφικτό λόγω προόδου νόσου, εμφάνισης δεύτερης πρωτοπαθούς κακοήθειας ή θανάτου στο 7,4% των ασθενών του σκέλους της ανοσοθεραπείας, έναντι 11,8% για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου (HR=0,63, 95% CI, 0,43-0,93). Όσον αφορά στο προφίλ τοξικότητας, βαθμού 3 και άνω ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 78% του σκέλους του Pembrolizumab, έναντι 73% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

Τα αποτελέσματα της μελέτης κρίνονται ως πολλά υποσχόμενα και αναμένεται σύντομα η υιοθέτηση του θεραπευτικού σχήματος του συνδυασμού με Pem-brolizumab στην καθη-

μερινή κλινική πράξη.

Επί του παρόντος, η χρήση anti-PD1 και anti-PD-L1 αντισωμάτων βρίσκει θέση στη θεραπευτική του TAKM. Εντούτοις, μόνο η χορήγηση Atezolizumab σε συνδυασμό με nab-Paclitaxel ως θεραπεία 1ης γραμμής φαίνεται να τεκμηριώνεται σαφώς από συμπαγή δεδομένα μελέτης φάσης 3 (5). Προς την κατεύθυνση αυτή, αναμένονται με ενδιαφέρον τα αποτελέσματα από κλινικές δοκιμές που εξετάζουν συνδυασμούς ανοσοθεραπευτικών, καθώς και συνδυασμούς με ακτινοθεραπεία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1.Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, Carcereny E, Leighl NB, Ahn MJ, Eder JP, Balmanoukian AS, Aggarwal C, Horn L, Patnaik A, Gubens M, Ramalin-gam SS, Felip E, Goldman JW, Scalzo C, Jensen E, Kush DA, Hui R. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol*. 2019 Oct 1;37(28):2518-2527. doi: 10.1200/JCO.19.00934. Epub 2019 Jun 2.

2.Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Hogg D, Hill A, Márquez-Rodas I, Haanen J, Guidoboni M, Maio M, Schöffski P, Carlino MS, Lebbé C, McArthur G, Ascierto PA, Daniels GA, Long GV, Bastholt L, Rizzo JI, Balogh A, Moshyk A, Hodi FS, Wolchok JD.

Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Mela-noma. *N Engl J Med*. 2019 Oct 17;381(16):1535-1546. doi: 10.1056/NEJMoa1910836. Epub 2019 Sep 28.

3.Barrios CH, Reinert T, Werutsky G. Global Breast Cancer Research: Moving Forward. *American Society of Clinical Oncology Educational Book 38* (May 23, 2018) 441-450.

4.Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Diéras V, Hegg R, Im SA, Shaw Wright G, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Funke R, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens LA; IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2108-2121. doi: 10.1056/NEJMoa1809615. Epub 2018 Oct 20.

5.Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al.

IMpassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *J Clin Oncol*. 2019;37S:ASCO #1003.

6.NCCN Guidelines Panel. *Breast Cancer*. Ver. 03/2020.

7.Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Foukakis T, Fasching PA, Cardoso F, Untch M, Jia L, Karantza V, Zhao J, Aktan G, Dent R, O'Shaughnessy J; KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 27;382(9):810-821. doi: 10.1056/NEJMoa1910549.



Ο ρόλος των Blueprint και MammaPrint στην Προεγχειρητική Θεραπεία του Καρκίνου του Μαστού.

Σοφία Λέββα Κοσμίδου MD, MSc, PhD

Παθολόγος Ογκολόγος

Βιοκλινική Θεσσαλονίκης

Η εξέταση BluePrint, σε συνδυασμό με την εξέταση MammaPrint, μπορεί να βοηθήσει στην επιλογή της βέλτιστης θεραπείας σε γυναίκες με πρώιμο καρκίνο του μαστού, στον οποίο εκφράζονται οι ορμονικοί υποδοχείς και το HER2 είναι αρνητικό. Οι δύο εξετάσεις μπορούν να διεξαχθούν ταυτόχρονα στο ίδιο έγκλειστο σε κύβο παραφίνης ιστοτεμάχιο όγκου (FFPE).

Η σημασία της ορθής ταξινόμησης στον καρκίνο του μαστού

Το διηθητικό καρκίνωμα του μαστού είναι μια ετερογενής νόσος όσον αφορά στην κλινική εικόνα, στην παθολογοανατομική ταξινόμηση, στα βιολογικά χαρακτηριστικά και στην κλινική έκβαση. Παραδοσιακά, η ταξινόμηση των καρκινωμάτων του μαστού περιλαμβάνει το συνδυασμό ιστο-μορφολογικών χαρακτηριστικών, όπως ο ιστολογικός τύπος, ο βαθμός διαφοροποίησης και το σύστημα TNM (tumor, node, metastasis), με ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά, όπως η έκφραση των οιστρογονικών και προγεστερονικών υποδοχών και η υπερέκφραση του υποδοχέα HER2. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχει δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στο γενετικό προφίλ των καρκινωμάτων του μαστού, τα οποία εδώ και 20 χρόνια περίπου ταξινομούνται σε τέσσερις μοριακούς υπότυπους: τους όγκους αυλικού τύπου (Α και Β) οι οποίοι εκφράζουν ορμονικούς υποδοχείς, τους όγκους που υπερεκφράζουν το HER2 και τους τριπλά αρνητικούς όγκους οι οποίοι δεν εκφράζουν ορμονικούς υποδοχείς, ούτε

το HER2. Οι γυναίκες με όγκο μαστού αυλικού τύπου Α έχουν μικρότερη πιθανότητα επανεμφάνισης της νόσου μετά το χειρουργείο (είτε τοπικά, είτε απομακρυσμένα), ενώ η πιθανότητα αυτή είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες με αυλικού τύπου Β, HER2 θετικά ή τριπλά αρνητικά καρκινώματα.¹

Η ταξινόμηση των όγκων του μαστού παίζει πολύ σημαντικό ρόλο τόσο στην πρόγνωση όσο και στη θεραπεία. Για παράδειγμα, ασθενείς με καρκίνωμα αυλικού τύπου Α αρχικού σταδίου μπορούν με ασφάλεια να αποφύγουν τη συμπληρωματική χημειοθεραπεία, ενώ ασθενείς με HER2 θετικό ή τριπλά αρνητικό καρκίνο, στις περισσότερες περιπτώσεις θα πρέπει να λάβουν εντατικοποιημένη χημειοθεραπεία. Αρχικά η ταξινόμηση βασίστηκε στην ανοσοϊστοχημεία, η οποία όμως ενέχει περιορισμούς ως μεθοδολογία. Η χρώση καθιστά δυνατή την απεικόνιση των υποδοχών (ER/PR) για παράδειγμα, δεν συνεπάγεται, όμως, απαραίτητα και λειτουργικό υποδοχέα ή λειτουργικό υποκείμενο σηματοδοτικό μονοπάτι. Δεν μπορεί δηλαδή να μας δείξει εάν η δέσμευση του οιστρογόνου

στον υποδοχέα αυτόν θα επάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό in vivo. Για να είναι ενεργό το μονοπάτι, απαιτείται, όχι μόνο ο υποδοχέας να είναι παρών, αλλά και να είναι ενεργές όλες οι υπόλοιπες πρωτεΐνες του 2. Με το BluePrint, εξετάζουμε τη δραστηριότητα 80 γονιδίων, οι πρωτεΐνες των οποίων αποτελούν τμήματα των διάφορων σηματοδοτικών κυτταρικών μονοπατιών που συμβάλλουν στην ανάπτυξη του όγκου. Με τον τρόπο αυτό, το BluePrint δίνει πληροφορία όχι μόνο για τους ορμονικούς υποδοχείς και για τον υποδοχέα HER2, αλλά και για τα περισσότερα γονίδια που είναι υπεύθυνα για τις πρωτεΐνες που μεταδίδουν το σήμα από τους συγκεκριμένους υποδοχείς στον πυρήνα του κυττάρου. Συνεπώς, παρέχει καλύτερη εικόνα της συμπεριφοράς των καρκινικών κυττάρων και μπορεί να βοηθήσει στην επιλογή της βέλτιστης δυνατής θεραπείας. Μπορεί για παράδειγμα να ταυτοποιήσει ορισμένους όγκους ως ER αρνητικούς παρά τη θετική ανοσοϊστοχημική έκφρασή τους, αναγνωρίζοντας έτσι έναν νέο υπότυπο, ο οποίος αναφέρεται ως «ER+ / βασικού τύπου».



Απόφαση σχετικά με την προεγχειρητική θεραπεία

Η μοριακή υποτύπωση των όγκων του μαστού είναι κλινικά σημαντική όχι μόνο στο σχεδιασμό της μετεγχειρητικής (adjuvant), αλλά και της προεγχειρητικής θεραπείας (neoadjuvant). Η μελέτη I-SPY2 έδειξε ότι οι γυναίκες που έχουν πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση (pCR, pathological Complete Response) στην προεγχειρητική χημειοθεραπεία έχουν σημαντικά υψηλότερες πιθανότητες να είναι ελεύθερες νόσου στην τριετία από ό,τι οι γυναίκες που δεν επιτυγχάνουν pCR.³ Το Blueprint μας επιτρέπει να εντοπίσουμε τις γυναίκες που έχουν υψηλές πιθανότητες επίτευξης pCR με την προεγχειρητική χημειοθεραπεία. Στις γυναίκες αυτές συμπεριλαμβάνονται γυναίκες με HER2 θετικούς ή με τριπλά αρνητικούς όγκους, καθώς και γυναίκες με τον ER+/βασικό υπότυπο. Ταυτόχρονα, γνωρίζουμε ότι ασθενείς οι οποίες με το Blueprint ταξινομούνται ως αυλικού τύπου A, έχουν ελάχιστες πιθανότητες να επιτύχουν pCR λαμβάνοντας προεγχειρητική χημειοθεραπεία, δίνοντας έτσι χρήσιμη

πληροφορία για την αποφυγή περιττής θεραπείας και των σχετιζόμενων με αυτήν ανεπιθύμητων ενεργειών. Έτσι, σε ορισμένες γυναίκες με όγκο αυλικού τύπου, ο θεράπων ιατρός θα μπορούσε εξατομικευμένα να προσανατολιστεί αρχικά προς τη χειρουργική επέμβαση. Αντιθέτως, ασθενείς με ER+/βασικό υπότυπο μπορούν να ωφεληθούν από την προεγχειρητική χημειοθεραπεία, δεδομένης της μεγάλης πιθανότητας επίτευξης pCR.

Η NBRST (Prospective Neo-adjuvant Registry Trial) ήταν μια μελέτη κατά την οποία οι γυναίκες λάμβαναν προεγχειρητική χημειοθεραπεία και στην οποία επίσης παρατηρήθηκε διαφορά στην ταξινόμηση των όγκων ανάμεσα στο Blueprint και την ανοσοϊστοχημεία. Το ποσοστό των ασθενών με pCR μετά από προεγχειρητική χημειοθεραπεία ήταν σημαντικά υψηλότερο στις ασθενείς που ταξινομήθηκαν ως HER2 θετικές βάσει του Blueprint, σε σύγκριση με τις ασθενείς που ταξινομήθηκαν ως HER2 θετικές βάσει της ανοσοϊστοχημείας (53% έναντι 38%). Έτσι,

το Blueprint αναδείχθηκε ως ένα ισχυρό εργαλείο για την επιλογή των ασθενών με τα μεγαλύτερα οφέλη από την προεγχειρητική χημειοθεραπεία.⁴

Για να χρησιμοποιηθούν οι εξετάσεις Blueprint και το MammaPrint στη λήψη απόφασης για την προεγχειρητική χημειοθεραπεία θα πρέπει να ληφθεί ένα ιστοτεμάχιο του όγκου. Το Blueprint και το MammaPrint μπορούν να διενεργηθούν και από βιοπτικό υλικό δια κόππουσας βελόνης (core biopsy), όπως έγινε στη μελέτη NBRST. Η αντιστοιχία με τα αποτελέσματα από το χειρουργικό υλικό βρέθηκε να είναι πολύ υψηλή, στο 95%. Δεν υπάρχουν τεχνικά εμπόδια, καθώς η ποσότητα του ιστού από μια βιοψία δια κόππουσας βελόνης αρκεί για την εκτέλεση του Blueprint και του MammaPrint. Συμπερασματικά, στις περιπτώσεις όπου υπάρχει αμφιβολία για την ανάγκη προεγχειρητικής χημειοθεραπείας μπορείτε να ζητήσετε τη διενέργεια των εξετάσεων Blueprint και MammaPrint από το υλικό της βιοψίας δια κόππουσας βελόνης.

Απόφαση σχετικά με τη συμπληρωματική ή μετεγχειρητική θεραπεία

Η εγκεκριμένη από τον FDA γονιδιακή υπογραφή MammaPrint μετρά την έκφραση 70 γονιδίων του όγκου, διαφορετικών από αυτά του Blueprint, και σε συνδυασμό με κλινικές παραμέτρους υπολογίζει την πιθανότητα υποτροπής του καρκίνου του μαστού σε γυναίκες με πρώιμο καρκίνο του μαστού. Τα αποτελέσματα της μελέτης MINDACT πριν από λίγα χρόνια έδειξαν ότι είναι ασφαλές να αποφευχθεί η επικουρική χημειοθεραπεία όταν το MammaPrint διαπιστώσει ότι υπάρχει χαμηλός κίνδυνος υποτροπής της νόσου.⁵ Στη μελέτη αυτή, φάνηκε ακόμη, ότι οι κλασσικές

παθολογοανατομικές παράμετροι υπερεκτιμούσαν τον κίνδυνο επανεμφάνισης της νόσου, περισσότερες γυναίκες δηλαδή ήταν υψηλού κινδύνου βάσει των παραδοσιακών κλινικοπαθολογοανατομικών παραμέτρων συγκριτικά με το MammaPrint. Τα 70 γονίδια που εξετάζονται στο MammaPrint κωδικοποιούν πρωτεΐνες που εμπλέκονται κυρίως στη μεταστατική διαδικασία.

Επιπλέον, όσον αφορά στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αυλικού τύπου καρκινώματα, το MammaPrint δίνει τη δυνατότητα αναγνώρισης εκείνων των ασθενών οι οποίες έχουν εξαιρετικά χαμηλό κίνδυνο

υποτροπής στην 20ετία, ακόμη και χωρίς καμία θεραπεία. Η πληροφορία αυτή είναι μεγάλης σημασίας, για παράδειγμα, για τις ασθενείς οι οποίες εμφανίζουν σημαντικού βαθμού παρενέργειες σχετιζόμενες με την ορμονοθεραπεία.⁶

Ως αποτέλεσμα όλων αυτών των δεδομένων που προέκυψαν από τις ανωτέρω κλινικές μελέτες, το MammaPrint προτείνεται από όλες τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες στη λήψη θεραπευτικής απόφασης, σε γυναίκες με πρώιμο καρκίνο του μαστού, θετικό στον υποδοχέα ER και αρνητικό για το HER2, ακόμη και με θετικούς 1 έως 3 λεμφαδένες.



Ευνοϊκότερη πρόγνωση

Ως αποτέλεσμα των παραπάνω, η δοκιμασία BluePrint οδηγεί μερικές φορές σε διαφορετική ταξινόμηση από τις παραδοσιακές παθολογοανατομικές μεθόδους. Αυτό έχει φανεί σε διάφορες μελέτες, μεταξύ των οποίων και στη μελέτη MINDACT (n = 6.693), στην οποία με βάση τις παραδοσιακές παθολογοανατομικές μεθόδους

η κατανομή των τεσσάρων υπότυπων είχε ως εξής: 47% αυλικού τύπου A, 34% αυλικού τύπου B, 10% HER2 θετικούς και 9% τριπλά αρνητικούς, ενώ με βάση το BluePrint διαμορφώθηκε σε: 63% αυλικού τύπου A, 20% αυλικού τύπου B, 6% HER2 θετικούς και 11% τριπλά αρνητικούς⁷. Έτσι λοιπόν, το 40% των όγκων

που ταξινομήθηκαν ως αυλικού τύπου B με τις παραδοσιακές μεθόδους ταξινομήθηκε ως αυλικού τύπου A με το BluePrint, γεγονός που σημαίνει ότι ήταν όγκοι καλύτερης πρόγνωσης. Επιπλέον, το 17% των όγκων που ταξινομήθηκαν ως HER2 θετικοί, ταξινομήθηκαν ως αυλικού τύπου A με το BluePrint.

Τεχνικές πληροφορίες

Το BluePrint και το MammaPrint εκτελούνται ταυτόχρονα στο ίδιο δείγμα κύβου παραφίνης, χάρη στη δυνατότητα του αναλυτή να μετρά

τη συνολική γονιδιακή δραστηριότητα στον ιστό. Στη συνέχεια, ένα εξειδικευμένο λογισμικό πρόγραμμα αναλύει ξεχωριστά τη δραστηριότη-

τα των 70 γονιδίων της δοκιμασίας MammaPrint και/ή των 80 γονιδίων της δοκιμασίας BluePrint.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Van Maaren MC, et al. Int J Cancer 2019;144:263-72.
2. Groenendijk FH, et al. NPJ Breast Cancer 2019;5:15.
3. Yee D, et al. SABCS 2017; abstr GS5-07.
4. Whitworth P, et al. Ann Surg Oncol 2014;21:3261-7.
5. Cardoso F, et al. New Engl J Med 2016;375:717-29.
6. Esserman LJ, et al. JAMA Oncology 2017; 3:1503-10.
7. Viale G, et al. Breast Cancer Res Treat 2018;167:123-31.



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 i 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

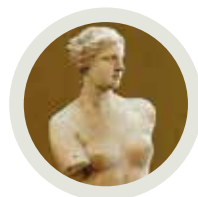
Αθήνα

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





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