

Τα ΝΕΑ της EXEM



Ελληνική Χειρουργική
Εταιρεία Μαστού
Hellenic Society of Breast Surgeons

ΤΕΥΧΟΣ 21

ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ-ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ

2022

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
EXEM

Διανέμεται δωρεάν

Ιδιοκτησία

Ελληνική Χειρουργική

Εταιρεία Μαστού

Εκδότης

Β. Βενιζέλος

Υπεύθυνοι Σύνταξης

Δ. Κορωνάκης, Α. Μανίκα

Συντακτική Επιτροπή

Α. Παννοπούλου, Θ. Κοντούλης,

Σ. Λανίτης, Α. Μανίκα, Ι.

Νατσιόπουλος,

Μ. Σταθουλοπούλου,

Β. Σταφυλά,

Ε. Φαλιάκου



Αγαπητά μέλη,

Το παρόν τεύχος του περιοδικού μας εκτός από τα καθιερωμένα άρθρα που περιέχει, σηματοδοτεί και μια σημαντική

αλλαγή που αφορά στους βασικούς υπεύθυνους για τη σύνταξή του. Τα άρθρα που περιλαμβάνονται είναι όπως πάντα ενδιαφέροντα και πλήρως ενημερωμένα, από αξιόλογους και έμπειρους συναδέλφους, τους οποίους ευχαριστούμε θερμά. Θα ήθελα όμως να ευχαριστήσω εκ μέρους της EXEM αλλά και προσωπικά, την εξαιρετική συνάδελφο και αγαπημένη φίλη, την κ. Κορίνα Αναστασάκου, η οποία μετά από τη σπουδαία προσφορά της τόσα χρόνια στη σύνταξη και επιτυχημένη οργάνωση του περιοδικού, αποφάσισε πλέον να σταματήσει. Δε θα σταματήσω ποτέ να εκφράζω την εκτίμησή μου διότι χωρίς εκείνη αυτό το σημαντικό εγχείρημα της EXEM δε θα είχε πραγματοποιηθεί με τόση επιτυ-

χία. Η κ. Αναστασάκου βέβαια πάντα θα συμμετέχει στις δράσεις της EXEM και θα συνεχίσει να προσφέρει με την πολύτιμη εμπειρία της όπου και όποτε χρειαστεί. Στη θέση της, μαζί με τον κ. Κορωνάκη που ήταν ως τώρα επίσης υπεύθυνος για τη σύνταξη του Περιοδικού, αναλαμβάνει η κ. Κατερίνα Μανίκα και είμαι σίγουρος ότι οι νέοι αυτοί, εξαιρετικοί συνάδελφοι, θα συνεχίσουν με την ίδια επιτυχία αυτή την προσπάθεια και τους ευχαριστώ πολύ για την προσφορά τους. Θα ήθελα να σας ενημερώσω ότι με απόφαση του Υπουργού Υγείας έχει συσταθεί η ομάδα εργασίας για την αναγνώριση της εξειδίκευσης των χειρουργών μαστού και ήδη έχει πραγματοποιηθεί η πρώτη μας συνάντηση. Εύχομαι σε όλους καλό καλοκαίρι, να ξεκουραστούμε, να ανακτήσουμε δυνάμεις και να συμμετέχουμε στις επόμενες σημαντικές δράσεις της EXEM, για τις οποίες θα ενημερωθείτε σύντομα.

Ο Πρόεδρος

Βασίλης Βενιζέλος

Περιεχόμενα	Θέμα	Σελ.	Θέμα	Σελ.
	• Χαιρετισμός από τον υπεύθυνο Σύνταξης Δημήτριο Κορωνάκη	2	• Διαχείριση των ατόμων με παθολόγο μετάλλαξη σε γονίδια εκτός BRCA1 και BRCA2	7
	• Χαιρετισμός από την υπεύθυνη Σύνταξης Αικατερίνη Μανίκα	3	• Τοπική υποτροπή καρκίνου μαστού: Είναι εφικτή η διατήρηση του μαστού και η επανακτινοβολήση?	12
	• Αντί αποχαιρετισμού	4	• HER-2 low Καρκίνος του Μαστού	17

9^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΑΣΤΟΥ

www.exem.gr

24-26
ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ
2023

ΑΘΗΝΑ • ROYAL OLYMPIC HOTEL



Ελληνική Χειρουργική
Εταιρεία Μαστού



Χαιρετισμός από τον υπεύθυνο Σύνταξης Δημήτριο Κορωνάρχη



Αγαπητοί συνάδερφοι,

Το τεύχος αυτό σηματοδοτείται από μία αλλαγή. Η υπεύθυνη σύνταξης κα Αναστασάκου αποχωρεί από τη συντακτική ομάδα και στην θέση της αναλαμβάνει ως νεότερο μέλος, η χειρουργός μαστού και Διευθύντρια του Κέντρου Μαστού στην Αθηναϊκή Mediclinic κα Μανίκα

Αικατερίνη. Η κα Αναστασάκου υπηρέτησε με μεγάλη επιτυχία για μια πενταετία στη θέση αυτή όντας η πρώτη υπεύθυνη σύνταξης του περιοδικού και μόνη επί περισσότερο από τρία έτη. Καθόρισε ουσιαστικά τον τρόπο λειτουργίας του περιοδικού καθώς και το πλαίσιο συνεργασίας της συντακτικής ομάδας με τους εκάστοτε συγγραφείς. Εισήγαγε τον θεσμό των guest editors ως μέσον για την γνωριμία αλλά και συνεργασία των μελών της EXEM με γιατρούς άλλων ειδικοτήτων, σχετικών με την διάγνωση και αντιμετώπιση των παθήσεων του μαστού. Όταν το 2021 με προσκάλεσε να συνεργαστούμε στην αρχισυνταξία του περιοδικού δέχθηκα με μεγάλη χαρά καθώς η φιλία μας και η εκτίμησή μου στο πρόσωπό της χρονολογούνται από μακρόν. Αυτά τα δύο περίπου χρόνια που ήμασταν συντακτική ομάδα, μου μεταλαμπάδευσε την εμπειρία της και πιστεύω ότι θα συνεχίσουμε με την κα Μανίκα πλέον, την επιτυχημένη πορεία του περιοδικού. Η κα Μανίκα αποτέλεσε και δική μου επιλογή, αφού έχοντας ήδη συνεργαστεί μαζί της ως guest editors σε δύο τεύχη του περιοδικού έχω εκτιμήσει την επιστημονική της γνώση και όρεξη για δουλειά. Την καλωσορίζω στο περιοδικό και είμαι σίγουρος ότι θα έχουμε μια καλή συνεργασία για την εξέλιξη του περιοδικού.

Στο τεύχος αυτό εκτός από το editorial της κας Αναστασάκου με την ανασκόπηση των πεπραγμένων του περιοδικού και μία γενικότερη θεώρηση της εξέλιξης της μαστο-

λογίας θα βρείτε ακόμα τρία πολύ ενδιαφέροντα άρθρα. Το πρώτο από την κα Φλωρεντία Φωστήρα, Κλινική Εργαστηριακή Γενετίστρια και την κα Παρασκευή Αποστόλου, Διδάκτωρ Μοριακής Βιολογίας-Γενετικής στο Εργαστήριο Μοριακής Γενετικής του Ανθρώπου, ΕΚΕΦΕ "Δημόκριτος" έχει να κάνει με την διαχείριση των ατόμων που είναι φορείς παθογόνων μεταλλάξεων σε γονίδια πλην των γνωστών BRCA1,2. Σε μια εποχή που η έρευνα για τα αίτια του καρκίνου του μαστού σε γενετικό επίπεδο είναι εντατική και συνεχώς προκύπτουν νέα δεδομένα, οι χειρουργοί μαστού πρέπει να είμαστε ενημερωμένοι για να μπορούμε να διαχειριστούμε την γενετική πληροφορία προς όφελος των ασθενών μας. Ποιες από αυτές τις μεταλλάξεις θέτουν τις γυναίκες φορείς αυτών των γονιδίων σε τόσο μεγάλο κίνδυνο που να δικαιολογεί προφυλακτικές επεμβάσεις; Αφορά ο κίνδυνος για καρκινογένεση και άλλα όργανα πλην του μαστού; Ποια είναι τα πρωτόκολλα παρακολούθησης των φορέων των γονιδίων; Στο επόμενο άρθρο η κα Αναστασία Στεργιούλα, Ακτινοθεραπεύτρια Ογκολόγος στο Κέντρο Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Κλινική Ιατρόπολις, πραγματεύεται το κατά πόσο είναι εφικτή μια δεύτερη επέμβαση διατήρησης του μαστού και επανακτινοβολήση έπειτα από τοπική υποτροπή νόσου. Υπό ποιες προϋποθέσεις μπορεί να γίνει αυτό και σε ποια δεδομένα στηρίζεται μια τέτοια προσέγγιση; Στο τελευταίο άρθρο, ο κος Χρήστος Πανόπουλος, Παθολόγος Ογκολόγος Δ/ντής Γ' Ογκολογικής Κλινικής Ευρωκλινικής Αθηνών μας μιλάει για μια ομάδα καρκίνων του μαστού, τους HER-2 low όγκους. Αποτελούν οι όγκοι αυτοί νέα βιολογική ομάδα; Πως φτάσαμε να τους θεωρούμε διαφορετικούς από τους HER-2 αρνητικούς και ποια φάρμακα αναπτύχθηκαν για την αντιμετώπισή τους; Είναι η στοχευμένη χημειοθεραπεία το μέλλον; Βρείτε τις απαντήσεις σε αυτά και άλλα ερωτήματα στα άρθρα που ακολουθούν.

Σας ευχόμαστε καλή ανάγνωση!

Δημήτριος Κορωνάρχης



Χαιρετισμός από την υπεύθυνη Σύνταξης Αικατερίνη Μανίκα



Αγαπητοί συνάδελφοι,

Είναι ιδιαίτερα τιμητική για εμένα η πρόταση να αναλάβω συν-υπεύθυνη σύνταξης του ηλεκτρονικού περιοδικού της EXEM, έπειτα από εισήγηση των παρόντων υπευθύνων κας Κ. Αναστασάκου και κ. Δ. Κορωνάρχη και αποδοχή της πρότασης από τον πρόεδρο μας κ. Β. Βενιζέ-

λο και το Δ.Σ. της Εταιρείας και αναλαμβάνω το ρόλο αυτό με μεγάλη χαρά.

Με αίσθημα ευθύνης και δέσμευσης μαζί με τον κ. Δ. Κορωνάρχη, στο πνεύμα συνεργασίας που συνεχίζει να μας ενώνει τα τελευταία χρόνια, θα συνεχίσουμε το σημαντικό επιστημονικό έργο του περιοδικού.

Με την συνεργασία των εκλεκτών συναδέλφων που θα δημοσιεύσουν τα άρθρα τους στο περιοδικό, θα προσπαθήσουμε να σας μεταφέρουμε τις τελευταίες εξελίξεις

σχετικά με την ογκολογία του μαστού, έτσι όπως ανακοινώνονται στα σημαντικότερα διεθνή και εθνικά συνέδρια και δημοσιεύονται σε σημαντικά διεθνή περιοδικά. Παραμένουμε επίσης ανοιχτοί σε όλες τις ιδέες που μπορούν να μας εξελίσουν συλλογικά.

Μία ακόμη προσδοκία μας είναι να καταφέρουμε και μια σταθερή διεθνή συνεργασία του περιοδικού με ξένους συναδέλφους και ομογενείς που δραστηριοποιούνται στο εξωτερικό, έτσι ώστε το ηλεκτρονικό περιοδικό να λειτουργεί και ως πρόξενος των τελευταίων εξελίξεων στη χειρουργική του μαστού.

Στόχος μας είναι η συνεχής ενημέρωση και η επικαιροποίηση των γνώσεων όλων μας για τη καλύτερη θεραπεία των ασθενών μας.

Εύχομαι μια ακόμη παραγωγική επιστημονική χρονιά σε όλους!

Κατερίνα Μανίκα

Χειρουργός Μαστού

Διευθύντρια Κέντρου Μαστού Αθηναϊκή Mediclinic



editorial



Αντί αποχαιρετισμού

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Έχει περάσει μια πενταετία από το φθινόπωρο του 2017 όταν ο τότε και νυν Πρόεδρος της EXEM κ. Βασίλης Βενιζέλος μου ζήτησε να αναλάβω ως υπεύθυνη σύνταξης του ηλεκτρονικού Περιοδικού της EXEM. Με μεγάλη χαρά ανταποκρίθηκα στην τιμητική αυτή πρόσκληση. Το νεοσύστατο ηλεκτρονικό περιοδικό ΤΑ ΝΕΑ ΤΗΣ EXEM ήρθε να διαδεχθεί το Newsletter της EXEM και μετά από πολλές συζητήσεις έθεσε κάποιους βασικούς στόχους, πέραν από τον προφανή στόχο της οικονομικής στήριξης της Εταιρείας μας. Μεταξύ αυτών ήταν η ενημέρωση των μελών της Εταιρείας και των όμορων Εταιρειών για τα τεκταινόμενα στην EXEM και η ενημέρωση των χειρουργών μαστού και όλων των ειδικών γύρω από το μαστό για τις τελευταίες εξελίξεις στη μαστολογία και χειρουργική του μαστού. Επίσης πολύ σημαντική για μας ήταν η σύσφιξη των σχέσεων ανάμεσα στα μέλη της EXEM, αλλά και ανάμεσα στους χειρουργούς μαστού και σε συναδέλφους απεικονιστές μαστού, παθολόγους - ογκολόγους, ακτινοθεραπευτές - ογκολόγους, πλαστικούς χειρουργούς, παθολογοανατόμους καθώς και γυναικολόγους με κέντρο βάρους τον μαστό. Άλλωστε, αυτοί είναι οι συνάδελφοι με τους οποίους συνεργαζόμαστε κάθε μέρα προς όφελος των ασθενών μας.

Το περιοδικό αυτό δεν είναι ένα peer-reviewed journal. Έχει όμως τη φιλοδοξία να είναι ένα σοβαρό και ενημερωμένο επιστημονικό περιοδικό με θέμα τη μαστολογία και ιδιαίτερα τη χειρουργική του μαστού. Η διεπιστημονικότητα του περιοδικού εξασφαλίστηκε προσκαλώντας ειδικούς άλλων ειδικοτήτων να γράψουν για θέματα απεικόνισης μαστού, ογκολογίας, ακτινοθεραπείας, πλαστικής αποκατάστασης, παθολογικής ανατομικής κλπ.

Μέσα στα χρόνια το Περιοδικό φιλοξένησε άρθρα σχετικά με τις νέες τεχνικές στην απεικόνιση του μαστού, την ογκοπλαστική χειρουργική και αποκατάσταση, τις νέες στοχευτικές θεραπείες, την νέο-επικουρική χημειοθεραπεία, τις νεότερες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές, τη στάθμιση κινδύνου και τον γονιδιακά συνδεδεμένο καρκίνο

του μαστού. Επίσης φιλοξένησε άρθρα σχετικά με το ρόλο των νοσηλευτών και των νοσηλευτριών μαστού καθώς και την πρόληψη, τη διατροφή, την ψυχολογία και την σεξουαλικότητα στον καρκίνο του μαστού. Πέραν αυτών εκδόθηκαν και κάποια τεύχη αφιερωμένα ειδικά σε επιστημονικές εκδηλώσεις της EXEM όπως webinars, ογκολογικά συμβούλια και hands-on courses. Στην πορεία αυτή η συνεργασία με το ΔΣ Της EXEM ήταν στενή και έγινε προσπάθεια να συμπεριλάβουμε όσο το δυνατόν περισσότερους συναδέλφους από όλα τα μέρη της Ελλάδος, αλλά και από το εξωτερικό. Νωρίς συνειδητοποιήσαμε ότι θα ήταν καλό να αναθέτουμε το κάθε τεύχος σε δύο guest editors, μέλη της EXEM, κατά προτίμηση δε σε άτομα που δεν έχουν συνεργαστεί μεταξύ τους στο παρελθόν, πιστεύοντας πάντα ότι η ομαδική εργασία μπορεί να αποφέρει ανώτερο αποτέλεσμα, ιδιαίτερα όταν οι ομάδες είναι «πολύχρωμες».

Μετά ήρθαν ο κορωνοϊός και οι καραντίνες να ανατρέψουν πολλές βεβαιότητες που είχαμε ως τώρα. Ήρθαν για να αλλάξουν όλη μας τη ζωή αλλά και τον τρόπο που σκεπτόμαστε και που επικοινωνούμε. Η EXEM νωρίς αποφάσισε και ακύρωσε το Συνέδριο του 2020 και αντί αυτού οργάνωσε 5 webinars με διεθνή συμμετοχή που είχαν ιδιαίτερη επιτυχία. Η επιτυχία αυτή οφείλεται πιστεύω και στο διεπιστημονικό χαρακτήρα της Εταιρείας μας. Η παράδοση αυτή συνεχίστηκε τα επόμενα χρόνια με πολύ ενδιαφέρουσες διαδικτυακές ημερίδες. Πολλά θέματα των webinars και των ημερίδων φιλοξενήθηκαν στη συνέχεια στο Περιοδικό δεδομένου ότι υπήρχε μεγάλο ενδιαφέρον.

Στο πέρασμα του χρόνου προσωπικά μου έγινε συνείδηση ότι το Περιοδικό θα ήταν πιο ολοκληρωμένο αν υπήρχαν δύο αρχισυντάκτες να συνεργάζονται και να προγραμματίζουν τα τεύχη. Άλλωστε, αυτό καθιστά και την εργασία του αρχισυντάκτη λιγότερο μοναχική. Μάλιστα, το βέλτιστο θα ήταν οι αρχισυντάκτες αυτοί να μην αρχίζουν και τελειώνουν τη θητεία τους μαζί, αλλά να υπάρχει πάντα ένα διάστημα, κατά το οποίο ένας παλιός θα συνεργάζεται με έναν νεότερο. Αυτό το σύστημα προσφέρει την ευκαιρία της μετάγγισης κάποιας εμπειρίας και επίσης δίνει τη δυνατότητα σε περισσότερους να



συνεργαστούν και να γνωριστούν μεταξύ τους. Το ΔΣ της ΕΧΕΜ έκανε δεκτή την πρόταση και έτσι από την άνοιξη του 2021 καλωσόρισα τον εξαιρετικό συνάδελφο και φίλο κ. Δημήτρη Κορωνάρχη να είναι συνυπεύθυνος αρχισυντάκτης στο Περιοδικό. Μετά από μια περίοδο πολύ καλής συνεργασίας με τον κ. Κορωνάρχη ήρθε τώρα η ώρα μετά από πεντέμισι έτη και 20 τεύχη να αποχωρίσω από το Περιοδικό και να καλωσορίσω την πολύ αξιόλογη συνάδελφο και φίλη κ. Αικατερίνη Μανίκα, Διευθύντρια Κέντρου Μαστού Αθηναϊκής Mediclinic να αναλάβει συνυπεύθυνη με τον κ. Κορωνάρχη την αρχισυνταξία του Περιοδικού. Για εμένα προσωπικά ήταν ένα διάστημα κατά το οποίο με μεγάλη χαρά εργάστηκα για το Περιοδικό έχοντας επαφή και συνεργασία με συναδέλφους χειρουργούς μαστού αλλά και των όμορων ειδικοτήτων από όλην την Ελλάδα και το εξωτερικό.

Την τελευταία 25ετία ζήσαμε ραγδαίες εξελίξεις σε όλους τους τομείς της ζωής μας, πολλές από τις οποίες οφείλονται τόσο στο διαδίκτυο και τις γενικότερες τεχνολογικές εξελίξεις, όσο και στην παγκοσμιοποίηση. Και ενώ από τη μία ψάχνουμε μέσω της επιστήμης και της τεχνολογίας λύσεις σε διάφορα προβλήματα- όχι μόνον υγείας- που υπάρχουν στη ζωή μας από την άλλη όλο και πιο συχνά- θέλοντας και μη- αλλάζουμε τη ζωή μας κατά τρόπο που να μπορούν να έχουν εφαρμογή οι νέες τεχνολογικές και επιστημονικές εξελίξεις.

Το Περιοδικό της ΕΧΕΜ κατά κάποιο τρόπο αντικατοπτρίζει και τις εξελίξεις στη ίδια την Εταιρεία καθώς και

στον τρόπο που δουλεύουμε. Την τελευταία 25ετία άλλαξαν πάρα πολλά στη μαστολογία και χειρουργική του μαστού: Η καθιέρωση της ψηφιακής μαστογραφίας, η ανάπτυξη της τομοσύνθεσης, η μαστογραφία με σκιαγραφικό, η μαγνητική μαστογραφία, οι στερεοτακτικές βιοψίες, οι βιοψίες υπό μαγνήτη και η διάδοση της βιοψίας με κόπτουσα βελόνη υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση άλλαξαν την καθημερινή μας ρουτίνα και τους αλγόριθμους διάγνωσης του καρκίνου του μαστού. Νέες εξελίξεις, όπως η αξονική τομογραφία μαστού και η τεχνητή νοημοσύνη θα μεταβάλουν ακόμη περισσότερο το τοπίο. Η χειρουργική του καρκίνου του μαστού μετετράπη ριζικά με την παγκόσμια επικράτηση των ογκοπλαστικών τεχνικών, της βιοψίας λεμφαδένα φρουρού και της μαστεκτομής με διατήρηση της θηλής και της άλω. Επίσης, η εξέλιξη των τεχνικών άμεσης και απώτερης αποκατάστασης, τόσο της αυτόλογης όσο και εκείνης με χρήση ενθεμάτων σιλικόνης και πλεγμάτων αύξησε τις επιλογές και έκανε πιο σύνθετο τον αλγόριθμο των αποφάσεων. Η πρόοδος των ακτινοθεραπευτικών τεχνικών και τα νέα πρωτόκολλα μείωσαν κατά πολύ τις επιπλοκές της ακτινοθεραπείας, βελτίωσαν το αισθητικό αποτέλεσμα και συντόμευσαν το χρόνο της ακτινοθεραπείας καθιστώντας την εφικτή για όλο και περισσότερες ασθενείς. Οι μεγαλύτερες όμως εξελίξεις- όπως αναμενόταν- προήλθαν από το πεδίο της γενετικής, της μοριακής βιολογίας και της παθολογίας-ογκολογίας, πεδίων άρρηκτα συνδεδεμένων μεταξύ τους: Η καλύτερη κατανόηση των διαφόρων υποτύπων του καρκίνου του





μαστού, οι νέοι βιοδείκτες, οι στοχευτικές θεραπείες, οι γονιδιακές υπογραφές, η νεοεπικουρική θεραπεία για συγκεκριμένες ενδείξεις, η ανοσοθεραπεία, οι αναστολείς PARP, οι αναστολείς CDK 4/6, τα συζεύγματα αντισωματικών-φαρμάκων ADCs και άλλα πολλά άλλαξαν ριζικά την αντιμετώπιση των ασθενών μας και αύξησαν την επιβίωση σε κάποιους υποτύπους καρκίνου του μαστού. Τέλος τα γονιδιακά panels και η εκτίμηση του πολυγονιδιακού κινδύνου ήρθαν να παίξουν καθοριστικό ρόλο στην εξατομίκευση των θεραπευτικών αποφάσεων. Στο μέλλον ο ρόλος των υγρών βιοψιών αναμένεται να μεταβάλει ακόμη περισσότερο το τοπίο της διάγνωσης και θεραπείας του καρκίνου του μαστού.

Κάτι που επίσης άλλαξε, είναι η σχέση γιατρού- ασθενούς με τις ασθενείς να έχουν όλο και υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο και περισσότερες γνώσεις και να είναι επομένως πιο απαιτητικές επιθυμώντας να ενημερώνονται σωστά και να έχουν όλο και περισσότερη συμμετοχή στις αποφάσεις. Οι ασθενείς συνειδητοποιούν πλέον ότι ο καρκίνος του μαστού είναι μια χρόνια νόσος με ως επί το πλείστον καλή πρόγνωση και αποσκοπούν σε μια καλή ποιότητα ζωής μετά τη διάγνωση.

Σε αυτό το περιβάλλον συνειδητοποιεί κανείς ότι χρειάζεται στενή συνεργασία των διαφόρων ειδικοτήτων σε οργανωμένα κέντρα, με καλώς λειτουργούντα ογκολογικά συμβούλια, όπου ο καρκίνος του μαστού πρέπει να αντιμετωπίζεται συντονισμένα και μεθοδικά. Επίσης, προκύπτει όλο και περισσότερο η ανάγκη για εξειδίκευση, διαπίστευση και συνεχή μετεκπαίδευση όλων των εμπλεκόμενων. Άλλωστε, θεωρείται πια δεδομένο ότι οι ειδικοί γύρω από το μαστό πρέπει να ενημερώνονται συνέχεια και να εργάζονται με βάση τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της νόσου. Η EXEM υπό αυτές τις συνθήκες έχει το ρόλο της καθοδήγησης των νέων χειρουργών μαστού ή εκείνων που επιθυμούν να εξειδικευθούν στο μαστό και της συνεργασίας με τις άλλες εμπλεκόμενες ειδικότητες και τις αντίστοιχες

επιστημονικές εταιρείες με τρόπο αποτελεσματικό και καρποφόρο. Έχει επίσης το ρόλο της ενημέρωσης του κοινού και των ασθενών όπως και των φορέων τους, διότι για εκείνους γίνεται όλη η προσπάθεια. Τέλος δε, έχει την ευθύνη- ιδιαίτερα στην Ελλάδα που δεν υπάρχουν συντονισμένες διαδικασίες- να συνεργαστεί, να ενημερώσει και να καθοδηγήσει κρατικούς φορείς στην κατεύθυνση του εκσυγχρονισμού της πρόληψης, της έγκαιρης ανίχνευσης και της βέλτιστης αντιμετώπισης του καρκίνου του μαστού στη χώρα μας. Η «παραγωγή» ειδικών μαστολόγων- χειρουργών μαστού στον τόπο μας, τόσων που να καλύπτεται σωστά και ισομερώς ο πληθυσμός, η θέσπιση κριτηρίων για τη διάγνωση και αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού, η δημιουργία εθνικού αρχείου νεοπλασιών και η δυνατότητα διενέργειας υψηλής ποιότητας κλινικών και άλλων μελετών είναι ζωτικής σημασίας και θα έπρεπε να είναι αυτονόητη σε μια προηγμένη χώρα που εξαγει τόσο επιστημονικό δυναμικό. Σε όλην αυτήν την προσπάθεια της Εταιρείας το Περιοδικό της EXEM μπορεί να παίξει έναν σημαντικό ρόλο.

Κλείνοντας, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλα τα μέχρι τούδε μέλη της Συντακτικής Επιτροπής για τις πολύτιμες παρεμβάσεις τους και όλους τους συγγραφείς και guest editors για τη συμβολή τους στο Περιοδικό με τα άρθρα και την εργασία τους. Επίσης θα ήθελα να απευθύνω θερμές ευχαριστίες σε όλα τα μέλη του πρώην και του νυν ΔΣ της EXEM για την πολύτιμη στήριξή τους, ιδιαίτερα δε στον Πρόεδρο κ. Βασίλη Βενιζέλο που ήταν πάντα δίπλα μας με ιδέες και προτάσεις και με περιέβαλε προσωπικά με την εμπιστοσύνη του όλα αυτά τα χρόνια. Θα ήθελα τέλος από καρδιάς να ευχηθώ κάθε επιτυχία στους εκλεκτούς συναδέλφους και φίλους κ. Δημήτρη Κορωνάρχη και κ. Αικατερίνη Μανίκα.

Καλή ανάγνωση!

Κορηλία Αναστασάκου

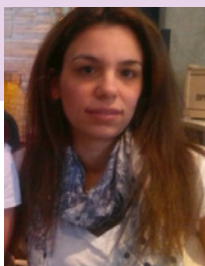




Διαχείριση των ατόμων με παθογόνο μετάλλαξη σε γονίδια εκτός *BRCA1* και *BRCA2*



Φλωρεντία Φωστήρα
PhD, Κλινική Εργαστηριακή
Γενετιστριά, ErCLG



Παρασκευή Αποστόλου
PhD, Διδάκτωρ Μοριακής Βιολογίας-
Γενετικής
Εργαστήριο Μοριακής Γενετικής του
Ανθρώπου, ΕΚΕΦΕ "Δημόκριτος"

Εισαγωγή

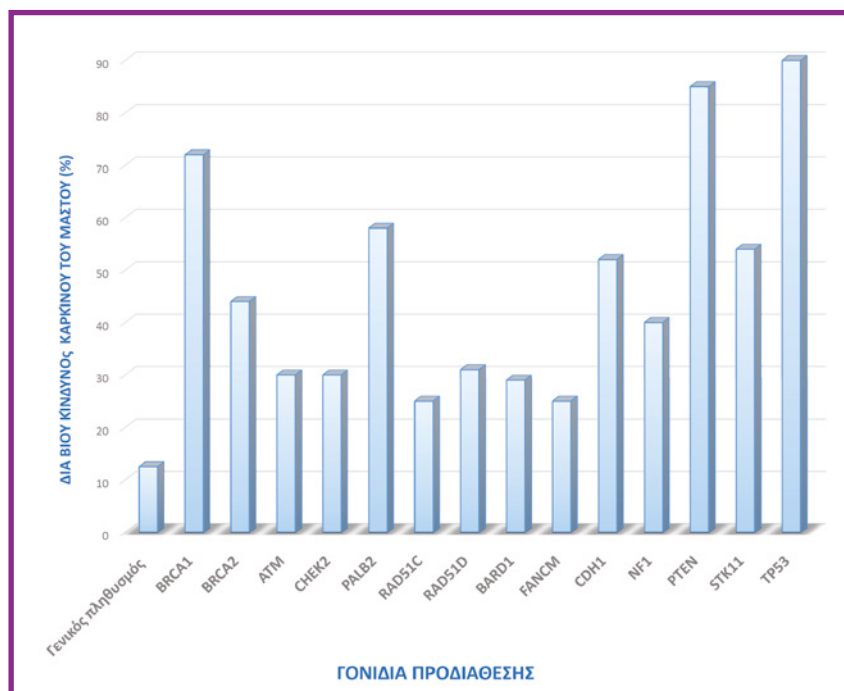
Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί τον πιο συνηθισμένο τύπο νεοπλασίας που διαγιγνώσκεται στις γυναίκες των ανεπτυγμένων χωρών, καθώς περίπου μία στις οκτώ θα νοσήσει κατά τα διάρκεια της ζωής της¹. Στους άνδρες ο καρκίνος του μαστού είναι ιδιαίτερα σπάνιος, αντιπροσωπεύοντας μόλις το 1% του συνόλου των περιστατικών καρκίνου μαστού². Την τελευταία δεκαετία, η πρόοδος των τεχνολογιών αλληλούχησης του DNA και η εφαρμογή τους στη διεξαγωγή γονιδιακών ελέγχων, κυρίως μέσω πολυγονιδιακών πάνελ, επιτρέπει την ταυτοποίηση παθογόνων παραλλαγών σε σειρά γονιδίων που προδιαθέτουν στον καρκίνο του μαστού^{3, 4}.

Τα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2* είναι τα πιο σημαντικά και βαθύτερα μελετημένα γονίδια. Οι γυναίκες που φέρουν παθογόνους παραλλαγές στο γονίδιο *BRCA1* έχουν 72% και 44% δια βίου κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού και ωοθηκών, αντίστοιχα. Στην περίπτωση των παραλλαγών του γονιδίου *BRCA2*, οι κίνδυνοι είναι 44% και 17%, αντίστοιχα. Αντίστοιχα υψηλός είναι και ο κίνδυνος ανάπτυξης ετερόπλευρου καρκίνου του μαστού, ο οποίος υπολογίζεται ως 40% και 26% για τις γυναίκες που φέρουν παθογόνους παραλλαγές στα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2*, αντίστοιχως⁵.

Παρόλα αυτά, πλέον έχουν συσχετιστεί 12 γονίδια, πέραν των *BRCA1* και *BRCA2*, με την προδιάθεση κληρονομικού καρκίνου του μαστού. Πιο συγκεκριμένα, αυτά είναι τα γονίδια: *ATM*, *BARD1*, *CDH1*, *CHEK2*, *FANCM*, *NF1*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11* και *TP53*, των οποίων ο βαθμός διεισδυτικότητας ποικίλλει^{4,6}. Στην **εικόνα 1** αναπαρίσταται ο δια

βίου κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού λόγω παρουσίας παθογόνων παραλλαγών σε κάποιο από τα γονίδια προδιάθεσης.

Στόχος αυτού του άρθρου είναι να συνοψίσει τα τρέχοντα επιστημονικά δεδομένα για τα γονίδια, πέραν των *BRCA1* και *BRCA2* και να καταγράψει τις συστάσεις βάσει των δεδομένων αυτών.



Εικόνα 1: Δια βίου κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού λόγω παρουσίας παθογόνων παραλλαγών σε γονίδια υψηλής, μεσαίας και χαμηλής διεισδυτικότητας σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό.



Γονίδια υψηλής διεισδυτικότητας Γονίδιο *PALB2*

Το γονίδιο *PALB2*, μαζί με τα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2*, συμμετέχει στην επιδιόρθωση των βλαβών του DNA μέσω του ομόλογου ανασυνδυασμού. Αποτελεί το σημαντικότερο κλινικά σημαντικό γονίδιο, μετά τα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2* και ανήκει στα γονίδια υψηλής διεισδυτικότητας. Οι γυναίκες που φέρουν γαμετικές παθολογίες παραλλαγές στο γονίδιο *PALB2* διατρέχουν αυξημένο δια βίου κίνδυνο εκδήλωσης καρκίνου του μαστού, ο οποίος κυμαίνεται από 33%-58%⁷. Πολύ πρόσφατα, αναδείχθηκε η αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ετερόπλευρου καρκίνου του μαστού στις γυναίκες που φέρουν παραλλαγές του γονιδίου *PALB2*. Είναι αξιοσημείωτο όμως ότι ο κίνδυνος αυτός υπολογίστηκε ως ~35% στη δεκαετία ακολούθως της πρώτης διάγνωσης προ-εμμηνοπαυσιακών γυναικών των οποίων η διάγνωση δεν εξέφραζε υποδοχείς των οιστρογόνων⁸.

Μια αξιοσημείωτη διαφορά του γονιδίου *PALB2*, σε σχέση με τα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2*, αφορά στην προδιάθεση που προσδίδει η απώλεια λειτουργίας του στον καρκίνο των σαλπίνγων και ωοθηκών. Ο δια βίου κίνδυνος ανάπτυξης κακοήθειας σαλπίνγων και ωοθηκών είναι χαμηλός και έχει υπολογιστεί ως ~3%-5%, σε αντίθεση με των ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο που προσδίδει η απώλεια λειτουργίας των γονιδίων *BRCA1* και *BRCA2*.

Οι άνδρες που φέρουν παθολογικούς παραλλαγές στο γονίδιο *PALB2* έχουν ελαφρώς αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, η οποία έχει υπολογιστεί ως ~1%, ενώ υπάρχει αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης κακοήθειας του παγκρέατος, η οποία έχει υπολογιστεί ως 5%-10% και αφορά και τα δύο φύλα⁹. Τέλος, είναι σημαντική η έγκαιρη ταυτοποίηση των ατόμων που φέρουν γαμετικές, παθολογικούς παραλλαγές του γονιδίου *PALB2* διότι αφορά στη θεραπευτική χρήση των *PARP* αναστολέων, καθώς μέσω μιας σειράς μελετών έχει αποδειχθεί η ωφέλιμη

δράση τους στη μείωση υποτροπής κακοηθειών^{10, 11}.

Γονίδια ενδιάμεσης διεισδυτικότητας Γονίδιο *ATM*

Οι γυναίκες που φέρουν ετερόζυγες κληρονομούμενες παθολογίες παραλλαγές στο γονίδιο *ATM* έχουν κατά 2 με 2,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, συγκριτικά με τις γυναίκες του γενικού πληθυσμού και ο οποίος υπολογίζεται από 25% έως 30%¹². Αντίθετα, η πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου στον ετερόπλευρο μαστό, δεν διαφαίνεται να είναι αυξημένη⁸. Όσο αφορά στην προδιάθεση του καρκίνου των σαλπίνγων και των ωοθηκών, διαφαίνεται μια μικρή προσάυξηση, η οποία είναι 2% έως 3% έναντι του 1,3% του γενικού πληθυσμού.

Οι άνδρες που φέρουν σαφώς παθολογικούς παραλλαγές του γονιδίου *ATM* έχουν μικρή προσάυξηση κινδύνου ανάπτυξης κακοήθειας του παγκρέατος και του προστάτη, συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό¹³. Η συνιστώμενη παρακολούθηση τροποποιείται ανάλογα με το οικογενειακό ιστορικό.

Τα άτομα που φέρουν παθολογικούς παραλλαγές και στα δύο αλληλόμορφα του γονιδίου *ATM* (ομοζυγωτία ή σύνθετη ετεροζυγωτία) έχουν το σύνδρομο Ataxia Telangiectasia, μία νευροεκφυλιστική ασθένεια η οποία παρουσιάζεται στα πρώτα χρόνια της ζωής των ατόμων και χαρακτηρίζεται από ακτινοευαισθησία. Η αποφυγή ακτινοβολίας στα άτομα αυτά είναι επιβεβλημένη. Αντίθετα, τα άτομα που φέρουν παθολογικούς παραλλαγές στο γονίδιο *ATM* σε ετεροζυγωτία (στο ένα μόνο αλληλόμορφο) δεν διαφαίνεται να παρουσιάζουν ακτινοευαισθησία και συνεπώς μπορούν να λάβουν ακτινοθεραπεία ως μέσο της θεραπευτικής τους φροντίδας¹⁴.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν συγκεκριμένες παραλλαγές του γονιδίου *ATM*, όπως η παραλλαγή p.(Val2424Gly), οι οποίες συμπερι-

φέρονται σαν παραλλαγές γονιδίων υψηλής προδιάθεσης μιας και ο κίνδυνος που προσδίδουν στην ανάπτυξη καρκίνου του μαστού υπολογίζεται ως 69% έως τα 70 έτη¹⁵.

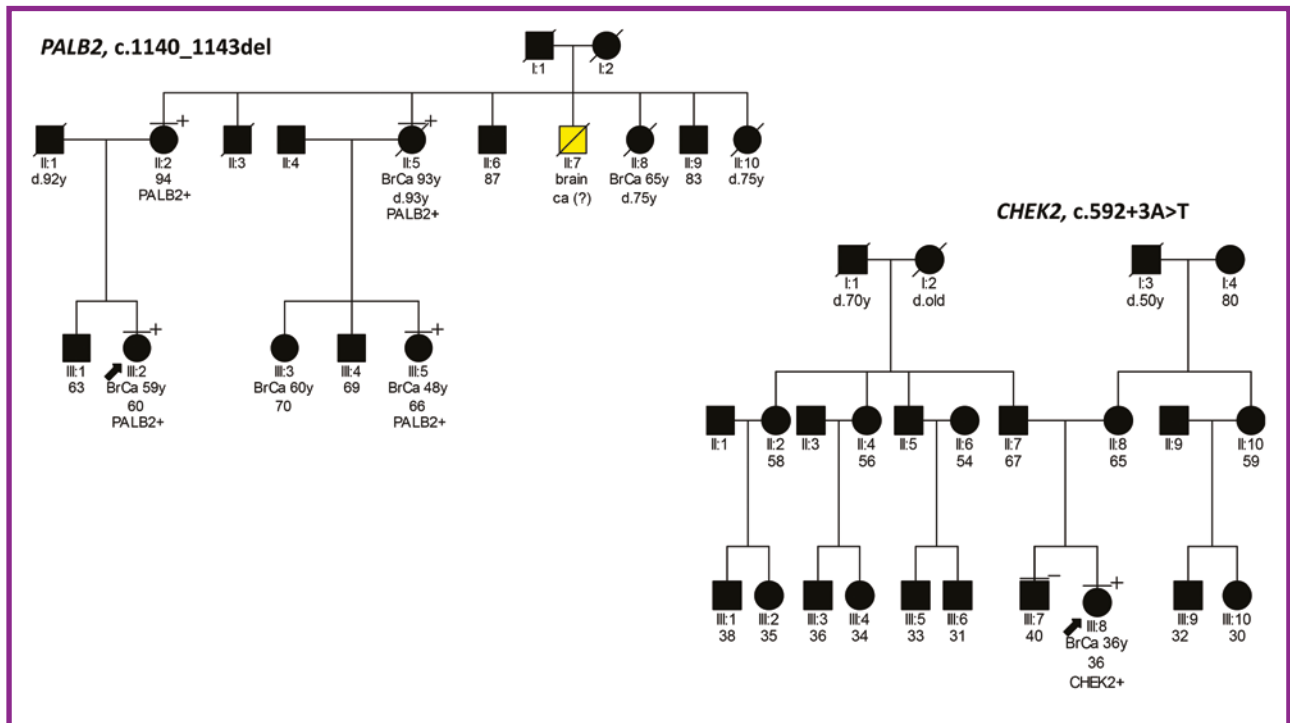
Γονίδιο *CHEK2*

Το ογκοκατασταλτικό γονίδιο *CHEK2* ανήκει στα γονίδια μεσαίας διεισδυτικότητας και είναι το συχνότερο μεταλλαγμένο γονίδιο σε ομάδες ασθενών με καρκίνο του μαστού, ακολούθως των *BRCA1* και *BRCA2*. Οι γυναίκες που φέρουν παθολογικούς παραλλαγές στο γονίδιο *CHEK2* έχουν ~25%-30% δια βίου κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Στην πλειονότητα τους, οι όγκοι που αναπτύσσονται στο πλαίσιο της απώλειας λειτουργίας του γονιδίου *CHEK2* είναι ορμονοευαίσθητοι¹².

Επιπρόσθετα, για τις προ-εμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έχουν διαγνωσθεί με καρκίνο του μαστού και φέρουν παθολογικούς παραλλαγές στο γονίδιο *CHEK2*, ο δεκαετής κίνδυνος ετερόπλευρου καρκίνου του μαστού έχει υπολογιστεί σε 13% και 4%, αντίστοιχα⁸.

Τα άτομα που φέρουν παθολογικό παραλλαγή στο γονίδιο *CHEK2* έχουν συσχετισθεί και με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση άλλων τύπων καρκίνου, όπως του παχέος εντέρου, ενώ δεν υπάρχει καμία συσχέτιση με την ανάπτυξη καρκίνου των ωοθηκών^{16,17}.

Αξιοσημείωτη όμως είναι η διαφορετική προδιάθεση που προσδίδουν οι διακριτές παραλλαγές του γονιδίου *CHEK2*, με τις παρανοηματικές παραλλαγές να σχετίζονται με μικρότερο κίνδυνο, συγκριτικά με τις παραλλαγές που προκαλούν πρόωρο τερματισμό¹². Ιδιαιτερότητα παρουσιάζει η γενετική παραλλαγή p.(Ile157Thr) η οποία αφορά σε αλληλόμορφο χαμηλού κινδύνου και σχετίζεται με χαμηλή διεισδυτικότητα, μιας και προσδίδει ~15% δια βίου κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού^{18, 19}. Τα δεδομένα αυτά οφείλουν να λαμβάνονται υπόψιν κατά τη



Εικόνα 2: Γενεαλογικά δέντρα των οικογενειών των ασθενών αναφοράς που φέρουν παθογόνο παραλλαγή (α) στο γονίδιο PALB2 με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού και (β) στο γονίδιο CHEK2 χωρίς οικογενειακό ιστορικό.

γενετική συμβουλευτική των ατόμων και τις επιλογές μείωσης κινδύνου που προσφέρονται. Αντιπροσωπευτικά γενεαλογικά δέντρα των οικογενειών μέλη των οποίων φέρουν παθογόνο παραλλαγή στα γονίδια (α) PALB2 και (β) CHEK2 φαίνονται στην **εικόνα 2**.

Γονίδια RAD51C & RAD51D

Οι κληρονομούμενες ετερόζυγες σαφώς παθογόνοι παραλλαγές στα γονίδια RAD51C και RAD51D προδιαθέτουν στον καρκίνο του μαστού ή και των ωοθηκών. Πιο συγκεκριμένα, ο δια βίου κίνδυνος έχει υπολογιστεί ως ~25% και 20%-31% για τα γονίδια RAD51C και RAD51D, αντίστοιχα¹². Ο ετερόπλευρος καρκίνος του μαστού, αν και δεν διαφαίνεται να είναι ιδιαίτερα αυξημένος, δεν έχει υπολογιστεί με ακρίβεια λόγω της σπανιότητας των παραλλαγών στα γονίδια αυτά. Αξιοσημείωτη είναι η προδιάθεση που προσδίδουν τα γονίδια RAD51C και RAD51D στον καρκίνο των σαλπίγγων και ωοθηκών, ο οποίος έχει

υπολογιστεί περίπου 10%-15% στη διάρκεια της ζωής μιας γυναίκας^{17,18}.

Οι παθογόνοι παραλλαγές και στα δύο αλληλόμορφα του γονιδίου RAD51C σχετίζονται με την ανάπτυξη του συνδρόμου της αναιμίας Fanconi, το οποίο χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη συγγενών ανωμαλιών και δυσλειτουργία του μυελού των οστών²⁰. Επομένως, κρίνεται σκόπιμη η γενετική συμβουλευτική των ατόμων πριν την τεκνοποίηση.

Συστάσεις / Κλινική διαχείριση

Οι συστάσεις που αφορούν στις επιλογές μείωσης κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού οφείλουν να λαμβάνουν υπόψιν την ηλικία, την επιθυμία τεκνοποίησης, τη γενικότερη κατάσταση υγείας, το οικογενειακό ιστορικό καθώς και την πρότερη διάγνωση καρκίνου του μαστού. Οι επιστημονικές εταιρείες έχουν θεσπίσει και προτείνουν, με βάση τα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα, συστάσεις για τη βέλτιστη διαχείριση των ατόμων που αναγνω-

ρίζονται σε υψηλή ομάδα κινδύνου, βάσει του γενετικού του υποβάθρου.

Με βάση τις οδηγίες του National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹³ προτείνεται εντατικοποιημένος έλεγχος μαστού στις γυναίκες που φέρουν παθογόνους παραλλαγές των γονιδίων PALB2, ATM και CHEK2, με στόχο την πρώιμη διάγνωση. Προτείνεται απεικονιστική παρακολούθηση των μαστών με μαστογραφία και μαγνητική μαστών εναλλάξ, με ηλικία έναρξης από την ηλικία των 30 ετών για τις γυναίκες με παραλλαγές στο γονίδιο PALB2. Η ηλικία έναρξης παρακολούθησης με ετήσια μαστογραφία για τις γυναίκες που φέρουν παραλλαγές στα γονίδια ATM και CHEK2 έχει οριστεί στα 40 έτη, ενώ προτείνεται ετήσιος έλεγχος με μαγνητική μαστών από την ηλικία των 30-35 ετών. Η ηλικία έναρξης παρακολούθησης τροποποιείται ανάλογα με το οικογενειακό ιστορικό, καθώς και το είδος της παραλλαγής (αν προσδίδει χαμηλό ή υψηλό κίνδυνο). Για τις γυναίκες με παραλλαγές στα



γονίδια *RAD51C* και *RAD51D*, προτείνεται η παρακολούθηση των μαστών με ετήσια μαστογραφία, εναλλάξ με μαγνητική μαστών από την ηλικία των 40 ετών¹⁷.

Η άμφω μαστεκτομή με στόχο τη μείωση κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού έχει θέση στις επιλογές που προτείνονται στις γυναίκες με παραλλαγές στο γονίδιο *PALB2*, με τη σύσταση αυτή να έχει μεγαλύτερη βαρύτητα στις περιπτώσεις εκείνες όπου καταγράφεται βεβαρυμμένο οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού, αλλά και έχουν διαγνωσθεί με μη-ορμονοευαίσθητο καρκίνο του μαστού σε προ-εμμηνόπαυσιακή ηλικία.

Αντίθετα, για τις γυναίκες που φέρουν παραλλαγές στα γονίδια *ATM* και *CHEK2*, η σύσταση για άμφω μαστεκτομή με στόχο τη μείωση κινδύνου έχει θέση σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, όπως εκείνες στις οποίες αναφέρεται ιδιαίτερα βεβαρυμμένο οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού ή φέρουν παραλλαγές με υψηλή διεισδυτικότητα, όπως είναι η παραλλαγή στο γονίδιο *ATM*, p.(Val2424Gly).

Σχετικά με τη σύσταση σαλπινγο-ωοθηκεκτομής με στόχο τη μείωση κινδύνου ανάπτυξης πρωτοπαθούς καρκίνου των σαλπίγγων και των ωοθηκών, μπορεί να συσταθεί σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις σε γυναίκες με παραλλαγές στο γονίδιο *PALB2*. Αντίθετα, θεωρείται επιβεβλημένη η σύσταση για σαλπινγο-ωοθηκεκτομή για τις γυναίκες με παραλλαγές στα γονίδια *RAD51C* και *RAD51D*, η οποία έχει μέγιστο όφελος όταν διενεργηθεί μεταξύ των ηλικιών 45-50 ετών.

Επιπρόσθετα, ο προσυμπτωματικός έλεγχος για το πάγκρεας συστήνεται σε άτομα και των δύο φύλων που φέρουν παθογόνους παραλλαγές των γονιδίων *PALB2* και *ATM* και καταγράφεται συναφές οικογενειακό ιστορικό. Αντίστοιχα, για τα άτομα που φέρουν παθογόνους παραλλαγές του γονιδίου *CHEK2* συστήνεται η συστηματική ενδοσκόπηση του παχέος εντέρου από την ηλικία των 40 ετών.

Γονίδια χαμηλής/μεσαίας διεισδυτικότητας *BARD1 & FANCM*

Οι γυναίκες που φέρουν ετερόζυγες παθογόνους παραλλαγές στα γονίδια *BARD1* και *FANCM* έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού, ο οποίος έχει υπολογιστεί ως 22%-29%^{12,19} και 20%-25%^{21,22}. Οι παραλλαγές των δύο αυτών γονιδίων δε φαίνεται να προδιαθέτουν σε ανάπτυξη άλλων ειδών κακοήθειας²³. Με βάση τις οδηγίες του NCCN προτείνεται ετήσια μαστογραφία εναλλάξ με μαγνητική μαστών από τα 40 έτη, ενώ δεν προτείνεται μαστεκτομή με στόχο τη μείωση κινδύνου¹⁷.

Γονίδια που σχετίζονται με σπάνια σύνδρομα

Συνολικά έχουν περιγραφεί πέντε γονίδια τα οποία σχετίζονται με σπάνια γενετικά σύνδρομα κληρονομικής προδιάθεσης στον καρκίνο και προδιαθέτουν και στον καρκίνο του μαστού. Πιο συγκεκριμένα, τα γονίδια *CDH1*, *NF1*, *PTEN*, *STK11* και *TP53* σχετίζονται με το σύνδρομο Κληρονομούμενου Γαστρικού Καρκίνου Διάχυτου Τύπου, Νευροϊνωμάτωσης τύπου Ι, Σύνδρομο Cowden, Σύνδρομο Peutz-Jeghers και Σύνδρομο Li-Fraumeni, αντίστοιχα. Τα γονίδια αυτά είναι υψηλής διεισδυτικότητας και ο δια βίου κίνδυνος που προσδίδουν κυμαίνεται από 40% έως 90%.

Πιο συγκεκριμένα, η απώλεια λειτουργίας του γονιδίου *CDH1* σχετίζεται με 27-52% δια βίου κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού και συγκεκριμένα, λοβιακού τύπου²⁴, ενώ οι γυναίκες που φέρουν παθογόνους παραλλαγές στο γονίδιο *NF1* έχουν 20-40% δια βίου κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Στην περίπτωση των παθογόνων παραλλαγών του γονιδίου *PTEN*, οι γυναίκες έχουν έως 85% δια βίου κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Αντίστοιχα υψηλός διαφαίνεται και ο κίνδυνος για τις γυναίκες με παθογόνους παραλλαγές στο γονίδιο *STK11*, ο οποίος έχει κυμαίνεται από 32-54% δια βίου.

Ιδιαίτερη σημασία πρέπει να δίνεται στις γυναίκες που διαγιγνώσκονται με το σύνδρομο Li-Fraumeni (LFS)²⁵. Τα άτομα αυτά έχουν ιδιαιτέρως αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν στη διάρκεια της ζωής τους κάποιοι τύπο κακοήθειας που έχει συσχετισθεί με το σύνδρομο αυτό, με συχνότερο στις γυναίκες, τον καρκίνο του μαστού για τον οποίο ο δια βίου κίνδυνος για τις γυναίκες είναι 90% έως τα 70 έτη. Αυτά τα άτομα χρήζουν ειδικής διαχείρισης λόγω της ακτινοευαισθησίας που παρουσιάζουν και είναι επομένως σημαντικό να επιλέγονται συγκεκριμένες μέθοδοι συστηματικής επιτήρησης για την έγκαιρη διάγνωση των νεοπλασιών^{26,27}.

Συστάσεις / Κλινική διαχείριση

Τα άτομα που έχουν γενετική διάγνωση για κάποιο σύνδρομο κληρονομικού καρκίνου, αντιμετωπίζουν ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθειών, με τον καρκίνο του μαστού να αποτελεί μία ακόμα πιθανή κακοήγη διάγνωση. Στις γυναίκες που φέρουν παθογόνους παραλλαγές στα γονίδια *CDH1*, *NF1* και *STK11*, προτείνεται η έναρξη του προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνο του μαστού στην ηλικία των 30 ετών με ετήσια μαστογραφία εναλλάξ με μαγνητική μαστών. Δεδομένου του ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού που σχετίζεται με τα γονίδια *CDH1* και *STK11*, προτείνεται και η συζήτηση για μαστεκτομή με στόχο τη μείωση κινδύνου¹³. Επιπρόσθετα, στην περίπτωση των ατόμων που έχουν διαγνωσθεί με το σύνδρομο Cowden (γονίδιο *PTEN*), προτείνεται να προηγείται η αφύπνιση για το μαστό από την ηλικία των 18 ετών και η κλινική εξέταση του μαστού από τα 25 έτη¹³. Για τις γυναίκες με το σύνδρομο Li-Fraumeni και δεδομένης και της πολύ νεαρής ηλικίας εμφάνισης καρκίνου του μαστού που σχετίζεται με το σύνδρομο, προτείνεται κλινική εξέταση από τα 20 έτη και εξαμηνιαία μαγνητική μαστών για την ηλικία 20-29 ετών. Σε αυτή την περίπτωση, η προφυλακτική άμφω μαστεκτομή



προτείνεται ένθερμα, ενώ συστήνεται και η μαγνητική τομογραφία όλου του σώματος για την έγκαιρη διάγνωση άλλων κακοηθειών που σχετίζονται με το σύνδρομο LFS¹⁷.

Μια ολοκληρωμένη εξέταση μαστού οφείλει να συμπληρώνεται με κλινική εξέταση από ειδικό, ο οποίος είναι ο κατάλληλος για να προβεί και σε περαιτέρω πρόσθετες συστάσεις, εφόσον κρίνεται απαραίτητο. Ειδικά για αυτή την κατηγορία ασθενών, οι

συστάσεις οφείλουν να λαμβάνουν υπόψη την κατάσταση της υγείας των ατόμων και το προσδόκιμο ζωής τους.

Επίλογος

Η γενετική του καρκίνου είναι ένα συνεχώς εξελισσόμενο πεδίο, με το πλήθος των δεδομένων να οδηγεί σε συνεχείς αλλαγές των οδηγιών και των συστάσεων. Η κατανόηση και η ορθή επικοινωνία των αποτελεσμάτων των γονιδιακών ελέγχων

κρίνεται απαραίτητη τόσο για τη βέλτιστη κλινική διαχείριση των ατόμων υψηλού κινδύνου, όσο και των μελών των οικογενειών τους. Διανύοντας την εποχή της ιατρικής ακριβείας όπου ο γενετικός προσδιορισμός καθοδηγεί την πρόληψη και τη θεραπευτική προσέγγιση, η δημιουργία διεπιστημονικών ομάδων και υπηρεσιών γενετικής συμβουλευτικής από εξειδικευμένο προσωπικό, κρίνεται επιβεβλημένη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72:7-33.
2. Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. *J Clin Oncol* 2010;28:2114-22.
3. Walsh T, Lee MK, Casadei S, et al. Detection of inherited mutations for breast and ovarian cancer using genomic capture and massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:12629-33.
4. Couch FJ, Shimelis H, Hu C, et al. Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. *JAMA Oncol* 2017;3:1190-6.
5. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA* 2017;317:2402-16.
6. Fostira F, Kostantopoulou I, Apostolou P, et al. One in three highly selected Greek patients with breast cancer carries a loss-of-function variant in a cancer susceptibility gene. *J Med Genet* 2020;57:53-61.
7. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med* 2014;371:497-506.
8. Yadav S, Boddicker NJ, Na J, et al. Contralateral Breast Cancer Risk Among Carriers of Germline Pathogenic Variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, and PALB2. *J Clin Oncol* 2023;41:1703-13.
9. Yang X, Leslie B, Doroszk A, et al. Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. *J Clin Oncol* 2020;38:674-85.
10. Gruber JJ, Afghahi A, Timms K, et al. A phase II study of talazoparib monotherapy in patients with wild-type BRCA1 and BRCA2 with a mutation in other homologous recombination genes. *Nat Cancer* 2022;3:1181-91.
11. Tung NM, Robson ME, Ventz S, et al. TBCRC 048: A phase II study of olaparib monotherapy in metastatic breast cancer patients with germline or somatic mutations in DNA damage response (DDR) pathway genes (Olaparib Expanded): American Society of Clinical Oncology, 2020.
12. Breast Cancer Association C, Dorling L, Carvalho S, et al. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med* 2021;384:428-39.
13. Hall MJ, Bernhisel R, Hughes E, et al. Germline Pathogenic Variants in the Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) Gene are Associated with High and Moderate Risks for Multiple Cancers. *Cancer Prev Res (Phila)* 2021;14:433-40.
14. McDuff SGR, Bellon JR, Shannon KM, et al. ATM Variants in Breast Cancer: Implications for Breast Radiation Therapy Treatment Recommendations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110:1373-82.
15. van Os NJ, Roeleveld N, Weemaes CM, et al. Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline. *Clin Genet* 2016;90:105-17.
16. Cybulski C, Gorski B, Huzarski T, et al. CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene. *Am J Hum Genet* 2004;75:1131-5.
17. (NCCN) NCCN. Genetic/familial high risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic version 3.2023., vol. 2023, 2023.
18. Han FF, Guo CL, Liu LH. The effect of CHEK2 variant I157T on cancer susceptibility: evidence from a meta-analysis. *DNA Cell Biol* 2013;32:329-35.
19. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, et al. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:440-51.
20. Somyajit K, Subramanya S, Nagaraju G. RAD51C: a novel cancer susceptibility gene is linked to Fanconi anemia and breast cancer. *Carcinogenesis* 2010;31:2031-8.
21. Figlioli G, Kvist A, Tham E, et al. The Spectrum of FANCM Protein Truncating Variants in European Breast Cancer Cases. *Cancers (Basel)* 2020;12.
22. Figlioli G, Billaud A, Ahearn TU, et al. FANCM missense variants and breast cancer risk: a case-control association study of 75,156 European women. *Eur J Hum Genet* 2023.
23. Alenezi WM, Fierheller CT, Recio N, et al. Literature Review of BARD1 as a Cancer Predisposing Gene with a Focus on Breast and Ovarian Cancers. *Genes (Basel)* 2020;11.
24. Yadav S, Hu C, Nathanson KL, et al. Germline Pathogenic Variants in Cancer Predisposition Genes Among Women With Invasive Lobular Carcinoma of the Breast. *J Clin Oncol* 2021;39:3918-26.
25. Li FP, Fraumeni JF, Jr., Mulvihill JJ, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1988;48:5358-62.
26. Nichols KE, Malkin D, Garber JE, et al. Germ-line p53 mutations predispose to a wide spectrum of early-onset cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:83-7.
27. Varley JM, Evans DG, Birch JM. Li-Fraumeni syndrome--a molecular and clinical review. *Br J Cancer* 1997;76:1-14.



Τοπική υποτροπή καρκίνου μαστού: Είναι εφικτή η διατήρηση του μαστού και η επανακτινοβόληση?



Αναστασία Στεργιούλα, MD

Ακτινοθεραπεύτρια Ογκολόγος

Κέντρο Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Κλινική ΙΑΤΡΟΠΟΛΙΣ

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο συχνότερα εμφανιζόμενος τύπος καρκίνου στις γυναίκες, παρουσιάζοντας ένα ποσοστό εμφάνισης περίπου 25% επί των νεοεμφανιζόμενων καρκίνων στον γυναικείο πληθυσμό παγκοσμίως¹. Ειδικά για τη χώρα μας, η διεθνής επιτροπή για την έρευνα του καρκίνου του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) εκτίμησε ότι το 2020 εμφανίστηκαν 7.772 νέες περιπτώσεις καρκίνου στο μαστό σε πληθυσμό 5.307.230 Ελληνίδων². Η θνητότητα από τον συγκεκριμένο τύπο καρκίνου έχει μειωθεί τα τελευταία χρόνια, γεγονός που οφείλεται κυρίως στη βελτίωση της γνώσης της βιολογίας του καρκίνου του μαστού, στην έγκαιρη διάγνωση καθώς και στην πρόοδο της θεραπείας της νόσου.

Οι θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού είναι πολλαπλές και διαφέρουν ανάλογα με το στάδιο της νόσου· περιλαμβάνουν δε την χειρουργική αφαίρεση του μαστού (μαστεκτομή) ή του όγκου (ογκεκτομή), τη συστηματική θεραπεία και την ακτινοθεραπεία³. Στα πρώιμα στάδια της νόσου η διατήρηση του μαστού αποτελεί την πρώτη επιλογή. Η χειρουργική αφαίρεση του όγκου ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία σε ολόκληρο το μαστό έχει αποδειχθεί ότι προσφέρει εξαιρετικά ποσοστά τοπικού ελέγχου της νόσου και έχει πλέον καθιερωθεί ως θεραπεία εκλογής στην παραπάνω ομάδα ασθενών³⁻⁵. Παρόλα αυτά, παρακολούθηση αυτών των ασθενών για χρονικό διάστημα μερικών

δεκαετιών έχει δείξει ότι οι τοπικές υποτροπές εμφανίζονται σε ποσοστά που κυμαίνονται από 5% έως 15%⁶⁻⁹.

Η θεραπεία των τοπικών υποτροπών αποτελεί μια σημαντική πρόκληση ακόμη και για εξειδικευμένα κέντρα μαστού. Η μαστεκτομή αποτελεί τον «χρυσό κανόνα» στην αντιμετώπιση μιας τοπικής υποτροπής σύμφωνα με τις τρέχουσες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες³. Η σύσταση αυτή έχει βασιστεί στην πεποίθηση ότι η μαστεκτομή είναι το επόμενο λογικό βήμα λαμβάνοντας υπόψη το κοσμητικό αποτέλεσμα μιας επιπλέον συντηρητικής εξαίρεσης και την πιθανή τοξικότητα μιας επιπλέον ακτινοθεραπείας. Όμως δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες προοπτικές μελέτες που να αποδεικνύουν την υπεροχή της ριζικής χειρουργικής έναντι της προσέγγισης μιας νέας διατήρησης του μαστού¹⁰. Ούτε αποδεικνύεται από τις δημοσιευμένες μελέτες ότι η μαστεκτομή αποτελεί την ιδανική επιλογή, αφού οι υποτροπές στο θωρακικό τοίχωμα παρατηρούνται σε ποσοστά που κυμαίνονται από 3% έως 32%¹¹⁻¹⁴. Επιπλέον, το εντατικό πρόγραμμα παρακολούθησης στο οποίο υποβάλλονται οι ασθενείς επιτρέπει την ανίχνευση των υποτροπών σε πρώιμο στάδιο. Το γεγονός αυτό καθιστά τεχνικά εφικτή την αντιμετώπισή τους με συντηρητική χειρουργική διαφυλάσσοντας το αισθητικό αποτέλεσμα. Οι συναισθηματικές επιπτώσεις της μαστεκτομής έχουν μελετηθεί εκτεταμένα στον αρχικό θεραπευτικό χειρισμό και θα πρέπει να συνυπολογίζονται και στην από-

φαση για την αντιμετώπιση των υποτροπών^{15,16}.

Οι ασθενείς με τοπική υποτροπή συνιστούν μια ετερογενή ομάδα εκ των οποίων φαίνεται ότι υπάρχει μια υπο-ομάδα ασθενών που παρουσιάζει ευνοϊκά χαρακτηριστικά ως προς την εξέλιξη της νόσου με αντίστοιχα μεγαλύτερη επιβίωση χωρίς υποτροπή νόσου αλλά και συνολική επιβίωση^{17,18}. Η συγκεκριμένη ομάδα ασθενών θα μπορούσε να υποβληθεί σε μια δεύτερη επέμβαση διατήρησης του μαστού χωρίς να διακυβεύεται το ογκολογικό τους αποτέλεσμα και με όφελος ως προς την ποιότητα ζωής τους. Διεξάγοντας μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, η ομάδα ειδικών για τον καρκίνο μαστού της DEGRO (German Society of Radiation Oncology), καθόρισε τα χαρακτηριστικά των ασθενών που είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για αφαίρεση της υποτροπής με ταυτόχρονη διατήρηση του μαστού¹⁹. Τα κριτήρια επιλογής περιλαμβάνουν ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών, με μονοεστιακή υποτροπή της νόσου, μεγέθους υποτροπής μικρότερο από 2–3 cm, με εμφάνισή της σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 48 μήνες από την αρχική θεραπεία και στους οποίους η δεύτερη μερική μαστεκτομή είναι τεχνικά εφικτή με αποδεκτό κοσμητικό αποτέλεσμα. Αυτό προϋποθέτει την προσθήκη της ακτινοθεραπείας στον θεραπευτικό χειρισμό αφού μελέτες έχουν δείξει ότι στην περίπτωση που η μερική μαστεκτομή δεν συνδυαστεί με ακτινοθεραπεία, τα ποσοστά τοπικού ελέγχου



είναι χαμηλά και προσεγγίζουν αυτά που παρουσιάζονται όταν επιλέγεται μόνο ογκεκτομή για την αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς νόσου (Πίνακας 1)^{9,20-22}. Επιπροσθέτως, στο St. Gallen consensus 2021 οι σύνεδροι ήταν πρόθυμοι να δεχτούν μια επανακτινοβολή του μαστού εφόσον είχε περάσει διάστημα 5 ετών από την αρχική ακτινοβολή του⁵. Δεδομένου ότι η επανακτινοβολή ενέχει ζητήματα τοξικότητας, η μερική ακτινοβολή του μαστού καθιστά δυνατή την επιλογή μιας νέας διατήρησης με αποδεκτή τοξικότητα.

Τα περισσότερα δεδομένα που αφορούν την επανακτινοβολή του μαστού προέρχονται από τη χρήση της ενδοϊστικής βραχυθεραπείας (δηλ. της ακτινοθεραπευτικής τεχνικής κατά την οποία ραδιενεργές πηγές τοποθετούνται προσωρινά, μέσω πολλαπλών καθετήρων, εντός του μαστού της ασθενούς). Η αντίστοιχη ομάδα εργασίας της GEC-ESTRO (Groupe Européen de Curiethérapie (GEC) and the European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO)) παρουσίασε μια αναδρομική ανάλυση 217 ασθενών που αντιμετωπίστηκαν από το 2000 έως το 2009 με βραχυθεραπεία σε 8 ακτινοθεραπευτικά κέντρα της Ευρώπης²³. Η μέση δόση που χορηγήθηκε στις ασθενείς ήταν 46 Gy, 50,4 Gy και 43 Gy χρησιμοποιώντας πηγές βραχυθεραπείας χαμηλού ρυθμού δόσης (Low Dose Rate - LDR), παλμικού ρυθμού δόσης (Pulsed Dose Rate - PDR) και υψηλού ρυθμού δόσης (High Dose Rate - HDR), αντίστοιχα. Το ποσοστό εμφάνισης δεύτερης τοπικής υποτροπής ήταν 5%, 6% και 7,2%, αντίστοιχα, ενώ σε σύγκριση με τη μαστεκτομή διάσωσης τα αποτελέσματα ήταν τουλάχιστον εφάμιλλα για την επιβίωση στα 5 και 10 έτη. Η επιλογή της βραχυθεραπείας για την επανακτινοβολή υποτροπών στηρίχθηκε στη σχετικά μικρή δόση με την οποία επιβαρύνονται οι υγιείς ιστοί του θώρακα (πνεύμονες, καρδιά) με τη συγκεκριμένη ακτινοθεραπευτική τεχνική καθώς η δόση μειώνεται γεωμετρικά από τις ραδιενεργές πηγές (νόμος

Πίνακας 1. Κριτήρια επιλογής ασθενών με τοπική υποτροπή οι οποίοι είναι υποψήφιοι για μια χειρουργική αφαίρεση της υποτροπής με διατήρηση του μαστού και προσθήκη ακτινοθεραπείας.

Ασθενείς ηλικίας ≥ 50 ετών

Μονοεστιακή υποτροπή της νόσου στις απεικονιστικές εξετάσεις (υπέρηχο, μαστογραφία, μαγνητική τομογραφία)

Υποτροπή στο σύστοιχο μαστό με μέγεθος $< 2-3$ cm

Εμφάνιση υποτροπής σε χρονικό διάστημα ≥ 48 μήνες από την αρχική θεραπεία

Ασθενείς όπου η δεύτερη μερική μαστεκτομή είναι τεχνικά εφικτή με αποδεκτό κοσμητικό αποτέλεσμα

Επιλογή του ασθενούς για δεύτερη μερική μαστεκτομή και ακτινοθεραπεία

αντιστρόφου τετραγώνου). Για το λόγο αυτό επιπλοκές Grade 3 και 4 παρατηρήθηκαν σε ποσοστό μόλις 10% και 1% αντίστοιχα, με άριστο ή καλό κοσμητικό αποτέλεσμα στο 85% των περιπτώσεων. Αναφορές με μικρότερο αριθμό ασθενών επιβεβαιώνουν αυτά τα αποτελέσματα²⁴⁻²⁶. Αντίστοιχα αποτελέσματα έχουν δημοσιευτεί χρησιμοποιώντας διεγχειρητική ακτινοθεραπεία για τη μερική επανακτινοβολή του μαστού²⁷.

Όμως τόσο η βραχυθεραπεία όσο και η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία αποτελούν ειδικές τεχνικές, μη διαθέσιμες σε όλα τα ακτινοθεραπευτικά κέντρα. Αντιθέτως, η χρήση της εξωτερικής ακτινοθεραπείας για τη μερική ακτινοβολή του μαστού αποτελεί την πλέον υποσχόμενη τεχνική δεδομένου ότι είναι καθολικά διαθέσιμη παγκοσμίως. Αναφορικά με τη μερική ακτινοβολή με εξωτερική ακτινοθεραπεία, υπάρχει μία μελέτη με χρήση ηλεκτρονίων σε 39 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία με 2 Gy ημερήσια δόση για συνολική δόση 50 Gy στο πάσχον τεταρτημόριο²⁸. Σε μία μέση παρακολούθηση 51,5 μηνών 30 γυναίκες (77%) παρέμειναν ελεύθερες νόσου. Αντίστοιχα, οι Janssen και συνεργάτες²⁹ παρουσίασαν μια μελέτη μερικής ακτινοβολής με χρήση φωτονίων και κλασσικά κλασματοποιημένης δόσης ίσης με

45 Gy (1,8 Gy ανά συνεδρία). Μετάξυ 03/2004 και 10/2016, 83 ασθενείς υποβλήθηκαν σε επανακτινοβολή σε τμήμα του μαστού ($n = 42$) ή στη χειρουργική τομή της μαστεκτομής ($n = 41$). Η ολική επιβίωση και η ειδική της νόσου επιβίωση ήταν 76% και 84%, αντίστοιχα.

Αξιοποιώντας τη γνώση που αποκτήθηκε από τις περιπτώσεις επανακτινοβολής στον καρκίνο κεφαλής & τραχήλου, η υπερκλασματοποίηση της δόσης, αποτελεί ένα ακόμη εργαλείο για μείωση της τοξικότητας που μπορεί να εφαρμοστεί και στην επανακτινοβολή του μαστού. Η υπερκλασματοποίηση αφορά τη χορήγηση δύο ημερήσιων συνεδριών μικρότερης δόσης οι οποίες απέχουν τουλάχιστον 6 ώρες μεταξύ τους ώστε να επιτυγχάνεται η επιδιόρθωση των βλαβών στους φυσιολογικούς ιστούς. Η RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) πραγματοποίησε μια προοπτική φάσης II μελέτη (RTOG-1014) υπερκλασματοποιημένης τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας μετά από ογκεκτομή σε περιπτώσεις υποτροπής στις οποίες είχε προηγηθεί ακτινοθεραπεία σε ολόκληρο το μαστό³⁰. Τα κριτήρια επιλογής των ασθενών περιελάμβαναν μονήρεις υποτροπές εντός του μαστού με εμφάνιση μεγαλύτερη του έτους από την αρχική ακτινοθεραπεία, μέγεθος υποτροπής μικρότερο από 3 cm και



αρνητικά χειρουργικά όρια. Το πεδίο της μερικής ακτινοβόλησης αφορούσε τη χειρουργική κοίτη με ένα περιθώριο 1,5 cm περιμετρικά και η δόση καθορίστηκε στα 45 Gy με 1,5 Gy ανά συνεδρία, δύο φορές ημερησίως για 30 συνεδρίες. Ο πρωταρχικός σκοπός της μελέτης ήταν να καθορίσει την τοξικότητα, την ανοχή και την ασφάλεια της μερικής ακτινοβόλησης αξιολογώντας τη συχνότητα και τη βαρύτητα των παρενεργειών της θεραπείας εντός του έτους από την ολοκλήρωσή της. Συνολικά 61 ασθενείς υποβλήθηκαν στη θεραπεία. Οι παρενέργειες, κυρίως δερματικές διαταραχές, ίνωση και άλγος, καταγράφηκαν ως Grade 1 στο 64% των περιπτώσεων, Grade 2 στο 7%, ενώ καταγράφηκε

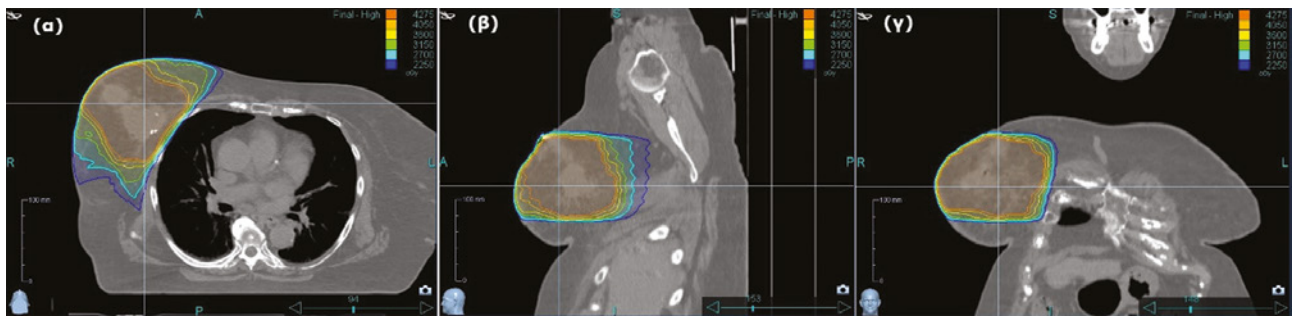
και μια περίπτωση (<2%) Grade 3 ίνωσης του υποδόριου συνδετικού ιστού (Πίνακας 2)³¹. Ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης μετά την πάροδο πενταετίας έδειξε ότι οι υποτροπές στον σύστοιχο μαστό ήταν 5%, ενώ η απώτερη τοξικότητα μέχρι Grade 3 παρατηρήθηκε στο 7% των ασθενών χωρίς την εμφάνιση Grade 4 τοξικότητας³².

Είναι σημαντικό επίσης να σημειωθεί πως η σύγχρονη ακτινοθεραπεία χαρακτηρίζεται από εξαιρετική ακρίβεια που διασφαλίζει την προστασία των υγιών ιστών. Οι εξελιγμένες τεχνικές εξωτερικής ακτινοθεραπείας διαθέτουν συστήματα απεικονιστικής καθοδήγησης της θεραπείας που επιβεβαιώνουν καθημερινά την

ορθή απόδοσή της. Η χορήγηση της θεραπείας δύναται επίσης να εκτελείται σε συγκεκριμένες φάσεις της αναπνευστικής λειτουργίας και συγκεκριμένα στην εισπνοή ώστε να ελαχιστοποιείται η τοξικότητα στους πνεύμονες και την καρδιά. Ενδεικτικά, στην Εικόνα 1 παρατίθεται το πλάνο θεραπείας ασθενούς με τοπική υποτροπή στον δεξιό μαστό η οποία υποβλήθηκε σε ογκεκτομή και στη συνέχεια σε μερική ακτινοβόληση του μαστού ακολουθώντας το πρωτόκολλο ακτινοβόλησης της RTOG-1014 και χρησιμοποιώντας σύστημα απεικονιστικά καθοδηγούμενης ελικοειδούς τομοθεραπείας (Helical Tomo Therapy, Accuray Inc. Sunnyvale, CA, USA). Διακρίνεται η εξαιρετική συμ-

Πίνακας 2. Βαθμολογική κλίμακα παρενεργειών κατά CTCAEv.5 σε ακτινοθεραπεία μαστού³³.

Ιστός/Όργανο	Grade				
	1	2	3	4	5
ΔΕΡΜΑ					
Ακτινική δερματίτιδα	Ήπιο ερύθημα ή ξηρή απολέπιση	Μέτριο έως έντονο ερύθημα. Υγρή απολέπιση στις δερματικές πτυχές. Μέτριο οίδημα	Υγρή απολέπιση πέραν των δερματικών πτυχών. Αιμορραγία κατόπιν ήπιου τραυματισμού ή απόξεσης	Δερματική νέκρωση ή εξέλκωση πλήρους δερματικού πάχους. Αυτόματη αιμορραγία. Ένδειξη για δερματικό μόσχευμα	Θάνατος
Υπερμελάγχρωση	Έκταση <10% BSA Καμία ψυχοκοινωνική επίδραση	Έκταση > 10% BSA Ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις	-	-	-
Σκλήρυνση	Ήπια σκλήρυνση. Πλάγια και κάθετη δερματική ελαστικότητα	Μέτρια σκλήρυνση. Πλάγια ελαστικότητα. Κάθετη ανελαστικότητα	Σοβαρή σκλήρυνση. Πλάγια και κάθετη ανελαστικότητα.	Γενικευμένη σκλήρυνση	Θάνατος
ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΣ ΙΣΤΟΣ					
Ίνωση	Ήπια ίνωση. Πλάγια και κάθετη ελαστικότητα	Μέτρια ίνωση. Πλάγια ελαστικότητα. Κάθετη ανελαστικότητα	Σοβαρή ίνωση. Πλάγια και κάθετη ανελαστικότητα	Γενικευμένη ίνωση	Θάνατος
ΜΑΣΤΟΣ					
Άλγος	Ήπιο άλγος	Μέτριο άλγος	Σοβαρό άλγος Περιορισμός αυτοεξυπηρέτησης	-	-



Εικόνα 1

μόρφωση του πλάνου ακτινοθεραπείας με το σχήμα του όγκου καθώς και η μειωμένη ακτινική επιβάρυνση του σύστοιχου πνεύμονα.

Στην εποχή της εξατομίκευσης της θεραπείας είναι σημαντικό να καθορίζονται σωστά οι θεραπευτικές επιλογές των ασθενών μας οι οποίες θα

οδηγήσουν στο βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα λαμβάνοντας πάντοτε υπόψη τη διατήρηση της ποιότητας ζωής τους. Επομένως, για τους ασθενείς με υποτροπή που επιθυμούν να διατηρήσουν το μαστό τους και εφόσον πληρούν τις προϋποθέσεις, η ογκεκτομή σε συνδυασμό με μερική

ακτινοβολήση του μαστού αποτελεί μια πιθανή εναλλακτική πρόταση. Οι σύγχρονες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές που έχουν εξελιχθεί σημαντικά την τελευταία δεκαετία και τα εναλλακτικά σχήματα χορήγησης της θεραπευτικής δόσης συμβάλλουν προς αυτή την κατεύθυνση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 4.2023. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1194-1220.
- Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021;32(10):1216-1235.
- Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9804):1707-1716.
- Bouganim N, Tsvetkova E, Clemons M, Amir E. Evolution of sites of recurrence after early breast cancer over the last 20 years: Implications for patient care and future research. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;139(2):603-606.
- Bosma SCJ, Van Der Leij F, Van Werkhoven E, et al. Very low local recurrence rates after breast-conserving therapy: Analysis of 8485 patients treated over a 28-year period. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;156(2):391-400.
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1233-1241.
- Trombetta M, Hannoun-Levi JM. Treatment of second ipsilateral breast tumor event: A need for a new type of evidence for avoiding mastectomy. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(4):849-850.
- Cajucum CC, Tsangaris TN, Nemoto T, Driscoll D, Penetrante RB, Holyoke ED. Results of salvage mastectomy for local recurrence after breast-conserving surgery without radiation therapy. *Cancer.* 1993;71(5):1774-1779.
- Abner AL, Recht A, Eberlein T, et al. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 1993;11(1):44-48.
- Beard HR, Cantrell EF, Russell GB, Howard-Mcnatt M, Shen P, Levine EA. Outcome after Mastectomy for Ipsilateral Breast Tumor Recurrence after Breast Conserving Surgery. *Am Surg.* 2010;76(8):829-834.
- Kolben T, Schwarz TM, Goess C, et al. Surgical management of ipsilateral breast tumor recurrence. *Int J Surg.* 2015;23:141-146.
- Rowland JH, Desmond KA, Meyerowitz BE, Belin TR, Wyatt GE, Ganz PA. Role of breast reconstructive surgery in physical and emotional outcomes among breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(17):1422-1429.
- Curran D, Van Dongen JP, Aaronson NK, et al. Quality of life of early-stage breast cancer patients treated with radical mastectomy or breast-conserving procedures: Results of EORTC trial 10801. *Eur J Cancer.* 1998;34(3):307-314.
- Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW, Lannin DR, Haffty BG. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: Outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving



- surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *Int J Radiat Oncol.* 2005;63(3):845-851.
18. Bottero M, Borzillo V, Pergolizzi S, et al. The Italian Association of Radiotherapy and Oncology Recommendation for Breast Tumor Recurrence: Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation Criteria. *J Breast Cancer.* 2021;24(3):241.
 19. Harms W, Budach W, Dunst J, et al. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer VI: therapy of locoregional breast cancer recurrences. *Strahlentherapie und Onkol.* 2016;192(4):199-208.
 20. Tolan CJ, Pantiora E, Valachis A, Karakatsanis A, Tasoulis MK. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Role of Repeat Breast-Conserving Surgery for the Management of Ipsilateral Breast Cancer Recurrence. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(10):6440-6453.
 21. Mo C, Ruan W, Lin J, Chen H, Chen X. Repeat Breast-Conserving Surgery Versus Salvage Mastectomy for Ipsilateral Breast Tumour Recurrence After Breast-Conserving Surgery in Breast Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021;11.
 22. Walstra CJEF, Schipper R-J, Poodt IGM, et al. Repeat breast-conserving therapy for ipsilateral breast cancer recurrence: A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(8):1317-1327.
 23. Hannoun-Levi J-M, Resch A, Gal J, et al. Accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy as second conservative treatment for ipsilateral breast tumour recurrence: Multicentric study of the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group. *Radiother Oncol.* 2013;108(2):226-231.
 24. Kauer-Dorner D, Pötter R, Resch A, et al. Partial breast irradiation for locally recurrent breast cancer within a second breast conserving treatment: Alternative to mastectomy? Results from a prospective trial. *Radiother Oncol.* 2012;102(1):96-101.
 25. Hannoun-Levi J-M, Houvenaeghel G, Ellis S, et al. Partial breast irradiation as second conservative treatment for local breast cancer recurrence. *Int J Radiat Oncol.* 2004;60(5):1385-1392.
 26. Trombetta M, Julian TB, Werts DE, et al. Long-term Cosmesis After Lumpectomy and Brachytherapy in the Management of Carcinoma of the Previously Irradiated Breast. *Am J Clin Oncol.* 2009;32(3):314-318.
 27. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Scheda A, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) is an option for patients with localized breast recurrences after previous external-beam radiotherapy. *BMC Cancer.* 2007;7(1):178.
 28. Deutsch M. Repeat high-dose external beam irradiation for in-breast tumor recurrence after previous lumpectomy and whole breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(3):687-691.
 29. Janssen S, Rades D, Meyer A, et al. Local recurrence of breast cancer: conventionally fractionated partial external beam re-irradiation with curative intention. *Strahlentherapie und Onkol.* 2018;194(9):806-814.
 30. Arthur DW, Oncology S, Kuerer HM, et al. *RTOG 1014 - A PHASE II STUDY OF REPEAT BREAST PRESERVING SURGERY AND 3D-CONFORMAL PARTIAL BREAST RE-IRRADIATION (PBRI) FOR LOCAL RECURRENCE OF BREAST CARCINOMA.*; 2010.
 31. Arthur DW, Winter KA, Kuerer HM, et al. NRG Oncology–Radiation Therapy Oncology Group Study 1014: 1-Year Toxicity Report From a Phase 2 Study of Repeat Breast-Preserving Surgery and 3-Dimensional Conformal Partial-Breast Reirradiation for In-Breast Recurrence. *Int J Radiat Oncol.* 2017;98(5):1028-1035.
 32. Arthur DW, Winter KA, Kuerer HM, et al. Effectiveness of Breast-Conserving Surgery and 3-Dimensional Conformal Partial Breast Reirradiation for Recurrence of Breast Cancer in the Ipsilateral Breast: The NRG Oncology/RTOG 1014 Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(1):75-82.
 33. US Department of Health and Human Services. (2020). Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0. Published November 27, 2017. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm



HER-2 low Καρκίνος του Μαστού

Χρήστος Πανόπουλος, MD, PhD

Παθολόγος Ογκολόγος

Δ/ντής Γ' Ογκολογικής Κλινικής Ευρωκλινικής Αθηνών

Τ. Διευθυντής Νοσοκομείου «Άγιος Σάββας»

Η ογκοπρωτεΐνη HER-2 (Human Eridermal Growth Factor 2) είναι ένας σημαντικός προγνωστικός και προβλεπτικός βιοδείκτης στον καρκίνο του μαστού. Σε όλους τους νεοδιαγνωσθέντες καρκίνους του μαστού είναι πλέον υποχρεωτική η ανίχνευση της πρωτεϊνικής της έκφρασης με ανοσοϊστοχημεία ή της γονιδιακής της έκφρασης με *in situ* υβριδισμό, με βάση την οποία αντιμετωπίζεται η νόσος ανάλογα με το αποτέλεσμα. Στην εποχή μας έχουμε πολύ αποτελεσματικές στοχευμένες θεραπείες για τον HER-2 θετικό καρκίνο του μαστού όπως μονοκλωνικά αντισώματα (Trastuzumab, Pertuzumab, Margetuximab), συζεύγματα (νέα «έξυπνα» φάρμακα όπως το T-DM1 και το Trastuzumab deruxtecan), αλλά και αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης όπως τα Tucatinib, Lapatinib και Neratinib.

Ένας καρκίνος του μαστού θεωρείται σαν HER-2 θετικός, όταν το ανοσοϊστοχημικό σκορ έκφρασης είναι 3+ ή 2+ με θετική γονιδιακή ενίσχυση στον *in situ* υβριδισμό με CISH ή FISH δοκιμασία. (1,2,3)

Ο τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού (Triple Negative Breast Cancer – TNBC), ορίζεται από την αρνητικότητα των οιστρογονικών και προγεστερονικών υποδοχέων και του HER-2 και αποτελεί ξεχωριστό υπότυπο με σχετικά πτωχή πρόγνωση στα προχωρημένα στάδια. Η μέση συνολική επιβίωση του μεταστατικού TNBC καρκίνου μέχρι σήμερα είναι περίπου 25 μήνες. Η βασική θεραπεία του TNBC μέχρι πρόσφατα ήταν η χη-

μειοθεραπεία. Στην χημειοθεραπεία προστέθηκαν και άλλοι θεραπευτικοί χειρισμοί όπως η ανοσοθεραπεία με καλά αποτελέσματα. Επίσης, το 40% περίπου των καρκίνων με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς και αρνητικό HER-2, στην πορεία θα αποκτήσουν αντοχή στην ορμονική θεραπεία και θα υποτροπιάσουν. Με βάση αυτά τα δεδομένα θεωρήθηκαν αναγκαίες νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις, που θα μπορούσαν να αλλάξουν την πορεία της νόσου. Από την άλλη πλευρά, η δημιουργία νέων «έξυπνων» φαρμάκων, **των συζευγμάτων (Drug Conjugates – ADCs)**, οδήγησε στην εισαγωγή νέου θεραπευτικού σχήματος με το συζευγμένο μονοκλωνικό αντίσωμα **Trastuzumab Deruxtecan (T-Dxd)** που άρχισε να εφαρμόζεται στον μεταστατικό HER-2 θετικό καρκίνο, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα ο Tarantino et al, το 2020, πρότειναν τον όρο HER-2 low για τους καρκίνους εκείνους με ανοσοϊστοχημικό HER-2 σκορ 1+ ή 2+ και με αρνητικό FISH ή CISH αποτέλεσμα. (4)

Οι Banerji et al, δημοσίευσαν τα αποτελέσματα κλινικής μελέτης φάσης I χορήγησης του **Trastuzumab Duocarmazine**, ενός νέου ADC, σε ασθενείς με HER-2 low προχωρημένο καρκίνο του μαστού για πρώτη φορά. Παρατηρήθηκαν αντικειμενικές ανταποκρίσεις στο 28% (9/32) των ασθενών με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς και στο 40% (6/16) των ασθενών με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς. (5)

Ακολουθεί νέα μελέτη χορήγησης

του **T-Dxd**, γνωστού από την χορήγηση σε ασθενείς με θετικό HER-2 καρκίνο του μαστού, σε ασθενείς με HER-2 low νόσο, από τους Modi et al. Καταγράφηκαν συνολικές ανταποκρίσεις στο 37% των ασθενών, που συμμετείχαν στην μελέτη. (6)

Οι Modi et al. συνέχισαν την έρευνα με χορήγηση του T-Dxd, σε ασθενείς με μεταστατικό HER-2 low καρκίνο, που είχαν αντιμετωπισθεί με προηγούμενες γραμμές θεραπείας, σε μία σημαντική μελέτη φάσης III, την μελέτη DESTINY. Η μελέτη DESTINY δημοσιεύθηκε στο έγκυρο περιοδικό New England J Med, τον Ιούνιο του 2022. Τα αποτελέσματα παρουσίασαν ιδιαίτερο ενδιαφέρον δεδομένου ότι έδειξαν σημαντική διαφορά στην επιβίωση σε σχέση με την χημειοθεραπεία τόσο σε ασθενείς με θετικούς υποδοχείς (23.9 μήνες έναντι 17.5 μηνών) όσο και σε ασθενείς με TNBC (18.2 μήνες έναντι 8.3 μηνών). Τον Αύγουστο το FDA (Food and Drug Administration) της Αμερικής ενέκρινε την χορήγηση του T-Dxd σε ασθενείς με μη χειρουργήσιμο ή μεταστατικό, HER-2 low καρκίνο του μαστού. Με την μελέτη DESTINY και την έγκριση και κυκλοφορία του T-Dxd, ανοίγει μία νέα, πολύ σημαντική σελίδα στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού και στην έρευνα, δίνοντας ιδιαίτερη σημασία στην εκτίμηση του HER-2 status. (8,9)

Μετά την δημοσίευση της μελέτης DESTINY, προκύπτουν σημαντικά ερωτήματα, που αφορούν κυρίως την βιολογία του καρκίνου του μαστού. Οι γνώσεις μας για την βιολογία



του HER-2 low καρκίνου του μαστού είναι ακόμη πολύ περιορισμένες. Αποτελεί μία νέα ομάδα, μία νέα οντότητα ή ένα νέο υπότυπο; Εκείνο, το οποίο φαίνεται από τα στοιχεία, που έχουμε μέχρι τώρα είναι ότι αντιπροσωπεύει μία ομάδα με σημαντική βιολογική ετερογένεια. Από αρκετές μικρές ή μεγαλύτερες μελέτες προκύπτει ότι στην πλειονότητα τους οι συγκεκριμένοι καρκίνοι ανήκουν στην υποκατηγορία των Luminal όγκων με διαφορετικά ποσοστά για κάθε υποκατηγορία (Luminal A 29-65%, Luminal B 22-50%, Basal 4-7%, HER-2 enriched 1-4%), με συνήθως χαμηλό τον δείκτη πολλαπλασιασμού ki67 και σχετικά πτωχή ανταπόκριση στην εισαγωγική χημειοθεραπεία. Το μεγάλο εύρος των αναφερόμενων ποσοστών δείχνει ότι οι γνώσεις μας για την βιολογία των συγκεκριμένων όγκων δεν είναι ακόμη ιδιαίτερα πλούσιες. (10)

Ένα σημαντικό ερώτημα που προκύπτει είναι αν ο HER-2 low καρκίνος του μαστού αποτελεί μία ξεχωριστή βιολογική ομάδα με συγκεκριμένα κλινικά χαρακτηριστικά και με προγνωστική σημασία. Μπορεί να απαντηθεί αυτό το ερώτημα με την παρούσα βιβλιογραφία; Οι υπάρχουσες μελέτες είναι αντικρουόμενες. Σε μία μελέτη από τον Tarantino et al. φαίνεται ότι τόσο οι κλινικές όσο και οι προγνωστικές διαφορές μεταξύ των υποομάδων του HER-2 οφείλονται περισσότερο στην κατάσταση των ορμονικών υποδοχέων. Σε άλλη μελέτη από τον Denkert et al. φαίνεται ότι η υποομάδα του HER-2 low διαφέρει γιατί δεν ανταποκρίνεται τόσο καλά όσο οι TNBC στην εισαγωγική (Neoadjuvant) θεραπεία, παρουσιάζει όμως καλύτερη πρόγνωση με καλύτερες επιβιώσεις. Παρόμοια αντικρουόμενα αποτελέσματα φάνηκαν και σε άλλες μελέτες. Προκειμένου να θεωρηθεί ο HER-2 low καρκίνος του μαστού σαν ξεχωριστή οντότητα, χρειάζεται να χαρακτηρίζεται από μία μοναδική βιολογία με ιδιαίτερη κλινική συμπεριφορά, πρόγνωση και ανταπόκριση σε συγκεκριμένες θεραπείες. Σε μία πρόσφατη pooled

analysis 4 μελετών με περισσότερους από 3500 ασθενείς, η οποία δημοσιεύθηκε στο περιοδικό Lancet Oncology το 2021, αναφέρεται ότι οι ασθενείς με καρκίνους HER-2 low είναι συνήθως καλά διαφοροποιημένοι, έχουν χαμηλότερο δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού και παρουσιάζουν μεγαλύτερο διάστημα χωρίς νόσο στις περισσότερες μελέτες, συγκρινόμενοι με τις άλλες δύο υποομάδες (HER-2 θετικό και HER-2 = 0). Με βάση αυτά τα δεδομένα και τα δεδομένα και άλλων μελετών το συγκεκριμένο ερώτημα δεν μπορεί ακόμη να απαντηθεί και επομένως ανοίγεται ένα νέο πεδίο έρευνας για την καλύτερη κατανόηση του καρκίνου του μαστού. (11,12,13)

Υπάρχουν μοριακά χαρακτηριστικά ιδιαίτερα για τον συγκεκριμένο καρκίνο; Σε μία μοριακή ανάλυση 99 δειγμάτων ιστού από HER-2 low καρκίνους και σύγκριση με τους HER-2 θετικούς και HER-2 αρνητικούς όγκους, φαίνεται ότι οι HER-2 low καρκίνοι παρουσιάζουν υψηλότερη έκφραση των mRNA, ERBB2, PIK3CA και μειωμένη έκφραση της p53. Επίσης υψηλότερο TMB (Tumor mutational burden). Τα χαρακτηριστικά αυτά δεν είναι αρκετά για να προσδώσουν έναν ιδιαίτερο μοριακό προφίλ. (14)

Πόσο συχνός είναι ο HER-2 low καρκίνος του μαστού; Από κάποιες μελέτες, που έγιναν πριν από την εισαγωγή του όρου, φαίνεται ότι η συχνότητα του κυμαίνεται από 45-55%. Σε άλλες μεταγενέστερες μελέτες η συχνότητα κυμαίνεται μεταξύ 30 και 50%. (15)

Δεδομένων των σχετικών περιορισμών της ανοσοϊστοχημείας, στον εντοπισμό του HER-2 low καρκίνου, χρειάζονται σύντομα καλύτερες μέθοδοι, που θα βοηθήσουν στην αξιολόγηση των ασθενών και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ADCs. Γίνονται σοβαρές προσπάθειες προς αυτόν τον τομέα.

Ποιές είναι οι κατάλληλες θεραπείες για τους συγκεκριμένους καρκίνους; Από τις υπάρχουσες μελέτες

φαίνεται ότι τα αντι-HER-2 μονοκλωνικά αντισώματα έχουν πολύ περιορισμένη αποτελεσματικότητα, όπως και τα ADCs πρώτης γενιάς (TDM1). Αντίθετα σημαντικό κλινικό όφελος παρουσιάζουν τα νέα ADCs όπως το T-Dxd. Το T-Dxd είναι το δεύτερο ADC, που εγκρίθηκε από το FDA για την θεραπεία του θετικού HER-2 καρκίνου και το πρώτο, που πήρε έγκριση για την αντιμετώπιση του μεταστατικού HER-2 low.

Τα “antibody-drug conjugates” (ADCs) είναι, συζεύγματα μονοκλωνικών αντισωμάτων και μορίων χημειοθεραπείας μέσα από έναν ειδικό συνδέτη. Αυτά τα νέα μόρια δρουν σαν “έξυπνη χημειοθεραπεία”, αφού μέσω του μονοκλωνικού αντισώματος αναγνωρίζουν το καρκινικό κύτταρο, όπου στη συνέχεια απελευθερώνουν το χημειοθεραπευτικό μόριο, το οποίο ασκεί την κυτταροτοξική του δράση αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό του. Το **T-Dxd (Trastuzumab Deruxtecan)** συνδυάζει την σύνδεση του δραστικού στους HER-2 θετικούς όγκους μονοκλωνικού αντισώματος **trastuzumab**, με ένα χημειοθεραπευτικό μόριο, που ανήκει στους αναστολείς της Τοποϊσομεράσης Ι. Έτσι το νέο αυτό φάρμακο δρα σαν μία «έξυπνη χημειοθεραπεία», αφού με το Trastuzumab αναγνωρίζει τα καρκινικά κύτταρα, με έκφραση του HER-2 και εισέρχεται στο κύτταρο, όπου απελευθερώνει το χημειοθεραπευτικό σκέλος, προκαλώντας τον θάνατο του. Στην μελέτη φάσης III **DESTINY**, εκτιμήθηκε η δράση του T-Dxd σε 557 ασθενείς με HER-2 low ανεγχείρητο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού (494 με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς και 63 TNBC) μετά από μία έως δύο γραμμές χημειοθεραπείας. Οι αντικειμενικές ανταποκρίσεις στην ομάδα του T-Dxd ήταν 52% έναντι 16% στην ομάδα της χημειοθεραπείας. Η χορήγηση του T-Dxd αύξησε το διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου κατά 4 περίπου μήνες (10 έναντι 5 μηνών με την χημειοθεραπεία). Η συνολική μέση επιβίωση επίσης αυξήθηκε σημαντικά (23.4 έναντι 16.8 μηνών). Το T-Dxd θεωρείται αρκετά ασφαλές



με εξαίρεση την πνευμονίτιδα, μία σπάνια σχετικά, αλλά σοβαρή παρενέργεια, την οποία πρέπει να προσέχει ιδιαίτερα ο γιατρός. (16,17,18,19)

Η ανάπτυξη και η δραστικότητα

νέων αντί-HER-2 θεραπειών, όπως τα ADCs ανοίγουν ένα νέο σημαντικό κεφάλαιο στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού. Η γνώση μας εμπλουτίστηκε ιδιαίτερα, σε δύο

μόλις χρόνια. Μένουν ακόμη αρκετά ερωτήματα, που πρέπει να απαντηθούν και καθιστούν πλέον επιτακτική την ανάγκη περαιτέρω βασικής και μεταφραστικής έρευνας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Wolff, A.C.; Hammond, M.E.; Schwartz, J.N.; Hagerty, K.L.; Allred, D.C.; Cote, R.J.; Dowsett, M.; Fitzgibbons, P.L.; Hanna, W.M.; Langer, A.; et al. American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* **2007**, *25*, 118–145.
- Wolff, A.C.; Hammond, M.E.; Hicks, D.G.; Dowsett, M.; McShane, L.M.; Allison, K.H.; Allred, D.C.; Bartlett, J.M.; Bilous, M.; Fitzgibbons, P.; et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* **2013**, *31*, 3997–4013.
- Wolff, A.C.; Hammond, M.E.; Allison, K.H.; Harvey, B.E.; Mangu, P.B.; Bartlett, J.M.; Bilous, M.; Ellis, I.O.; Fitzgibbons, P.; Hanna, W.; et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *J. Clin. Oncol.* **2018**, *36*, 2105–2122.
- Martínez-Sáez, O.; Prat, A. Current and Future Management of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *JCO Oncol. Pract.* **2021**, *17*, 594–604.
- Banerji, U.; van Herpen, C.M.L.; Saura, C.; Thistlethwaite, F.; Lord, S.; Moreno, V.; Macpherson, I.R.; Boni, V.; Rolfo, C.; de Vries, E.G.E.; et al. Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: A phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Oncol.* **2019**, *20*, 1124–1135.
- Modi, S.; Park, H.; Murthy, R.K.; Iwata, H.; Tamura, K.; Tsurutani, J.; Moreno-Aspitia, A.; Doi, T.; Sagara, Y.; Redfern, C.; et al. Antitumor activity and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-low-expressing advanced breast cancer: Results from a phase Ib study. *J. Clin. Oncol.* **2020**, *38*, 1887–1896.
- Tarantino, P.; Hamilton, E.; Tolaney, S.M.; Cortes, J.; Morganti, S.; Ferraro, E.; Marra, A.; Viale, G.; Trapani, D.; Cardoso, F.; et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J. Clin. Oncol.* **2020**, *38*, 1951–1962.
- Modi, S.; Jacot, W.; Yamashita, T.; Sohn, J.; Vidal, M.; Tokunaga, E.; Tsurutani, J.; Ueno, N.T.; Prat, A.; Chae, Y.S.; et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **2022**, *387*, 9–20.
- FDA approves fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for HER2-low breast cancer. Available online: <https://www.fda.gov/drugs/> 21 October 2022
- Tarantino, P.; Hamilton, E.; Tolaney, S.M.; Cortes, J.; Morganti, S.; Ferraro, E.; Marra, A.; Viale, G.; Trapani, D.; Cardoso, F.; et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J. Clin. Oncol.* **2020**, *38*, 1951–1962.
- Zhang, H.; Katerji, H.; Turner, B.M.; Hicks, D.G. HER2-Low Breast Cancers: New opportunities and challenges. *Am. J. Clin. Pathol.* **2022**, *157*, 328–336.
- Agostinetti, E.; Rediti, M.; Fimereli, D.; Debien, V.; Piccart, M.; Aftimos, P.; Sotiriou, C.; de Azambuja, E. HER2-low breast cancer: Molecular characteristics and prognosis. *Cancers* **2021**, *13*, 2824.
- Denkert, C.; Seither, F.; Schneeweiss, A.; Link, T.; Blohmer, J.U.; Just, M.; Wimberger, P.; Forberger, A.; Tesch, H.; Jackisch, C.; et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: Pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *Lancet Oncol.* **2021**, *22*, 1151–1161.
- Gampenrieder, S.P.; Rinnerthaler, G.; Tinchon, C.; Petzer, A.; Balic, M.; Heibl, S.; Schmitt, C.; Zubernigg, A.F.; Egle, D.; Sandholzer, M.; et al. Landscape of HER2-low metastatic breast cancer (MBC): Results from the Austrian AGMT_MBC-Registry. *Breast Cancer Res.* **2021**, *23*, 112.
- Zhang, H.; Katerji, H.; Turner, B.M.; Audeh, W.; Hicks, D.G. HER2-low breast cancers: Incidence, HER2 staining patterns, clinicopathologic features, Mamma Print and Blueprint genomic profiles. *Mod. Pathol.* **2022**, *35*, 1075–1082.
- Adams, E.; Wildiers, H.; Neven, P.; Punie, K. Sacituzumab govitecan and trastuzumab deruxtecan: Two new antibody-drug conjugates in the breast cancer treatment landscape. *ESMO Open* **2021**, *6*, 100204.
- Siddiqui, T.; Rani, P.; Ashraf, T.; Ellahi, A. Enhertu (Fam-trastuzumab-deruxtecan-nxki)—Revolutionizing treatment paradigm for HER2-Low breast cancer. *Ann. Med. Surg.* **2022**, *82*, 104665.
- Tarantino, P.; Modi, S.; Tolaney, S.M.; Cortés, J.; Hamilton, E.P.; Kim, S.B.; Toi, M.; André, F.; Curigliano, G. Interstitial Lung Disease Induced by Anti-ERBB2 Antibody-Drug Conjugates: A Review. *JAMA Oncol.* **2021**, *7*, 1873–1881.
- Kumagai, K.; Aida, T.; Tsuchiya, Y.; Kishino, Y.; Kai, K.; Mori, K. Interstitial pneumonitis related to trastuzumab deruxtecan, a human epidermal growth factor receptor 2-targeting Ab-drug conjugate, in monkeys. *Cancer Sci.* **2020**, *111*, 4636–4645.



EndoPredict®

Μία Εξέταση - Τρεις Απαντήσεις

Ανώτερη Προγνωστική και Προβλεπτική 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
50,000 ασθενείς
παγκοσμίως

Διαθέσιμο στην Ηλεκτρονική Συνταγογράφηση του Ε.Ο.Π.Υ.Υ.
για Προεμμηνοπαυσιακές & Μετεμμηνοπαυσιακές Γυναίκες, ER-θετικό, HER2-αρνητικό,
Μέγεθος: pT1-3, Στάδιο: 1-3, με Αρνητικούς ή Έως 3 Θετικούς Διηθημένους Λεμφαδένες

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



MEDTEQ

Ιατροτεχνολογικά προϊόντα



Διερεύνηση

Βιοψία

Σήμανση

Εντοπισμός





 **Arvekap® 3,75mg**
triptorelin

 **IPSEN**
Innovation for patient care



ΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Ως επικουρική θεραπεία σε συνδυασμό με ταμοξιφαίνη ή με αναστολέα αρωματάσης, σε ενδοκρινικά ανταποκρινόμενο καρκίνο του μαστού αρχικού σταδίου, σε γυναίκες με υψηλό κίνδυνο υποτροπής, οι οποίες είναι επιβεβαιωμένα προεμμηναυσιακές, μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας¹.

1. Arvekap® 3,75mg, Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος
Συνταγογραφικές πληροφορίες του προϊόντος σε επόμενη
σελίδα του εντύπου.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

14 ARV 11,25/3,75/22,5-B/ΣΕΠ 2022

 **IPSEN**
Innovation for patient care

IPSEN MON. ΕΠΕ

ΑΓΙΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ 63, 174 56 ΑΛΙΜΟΣ, ΑΘΗΝΑ

ΤΗΛ.: 210 9843324, 210 9858930, FAX: 210 9887911

E-mail: ipsenepe@ipsen.com, <http://www.ipsen.gr>

Τηλέφωνα Φαρμακοεπαγρύπνησης: 210 9843324, 210 9858930



Designed & Sized for Ultrasound Visibility

UltraCor™ Twirl™

Breast Tissue Marker

BD, the BD logo, Twirl and UltraCor are trademarks of Becton, Dickinson and Company or its affiliates. All other trademarks are the property of their respective owners. © 2022 BD. All rights reserved. BD-89121



[bd.com](https://www.bd.com)

Becton Dickinson Hellas S.A.

1 Filellinon str. & Meg. Alexandrou, GR 16452, Argiroupoli, Athens, Greece
Phone: +302109690770, Fax: +302109628810, www.bd.com/Greece





Χρησιμοποιούμε τη δύναμη επιστημών αιχμής για να σώζουμε και να βελτιώνουμε τις ζωές των ανθρώπων σε όλο τον κόσμο.

Για περισσότερο από έναν αιώνα βρισκόμαστε στην πρώτη γραμμή της έρευνας, ανακαλύπτοντας φάρμακα, εμβόλια και καινοτόμες λύσεις υγείας που κάνουν τη διαφορά στη ζωή εκατομμυρίων ανθρώπων. Ακούμε τις ανάγκες των ασθενών και λειτουργούμε υπεύθυνα ώστε να διασφαλίζουμε πως οι θεραπείες μας είναι προσβάσιμες σε όσους τις χρειάζονται.

Δεσμευόμαστε ότι θα συνεχίσουμε να εργαζόμαστε για ένα υγιέστερο, φωτεινότερο μέλλον για όλους.





Ελληνική Χειρουργική
Εταιρεία Μαστού
www.exem.gr

24-26 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2023

9^ο

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΑΣΤΟΥ

ΤΟΠΟΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ

ROYAL OLYMPIC HOTEL

**Προθεσμία υποβολής
εργασιών έως
20 Οκτωβρίου 2023**

**Για την online
υποβολή εργασιών
www.exem2023.gr**

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ:

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

Μιχαλακοπούλου 105, 11527, Αθήνα
Τηλ: +30 210 7711673, Fax: +30 210 7711289
ress2@prctravel.gr • www.prctravel.gr