

Τα ΝΕΑ της ΕΧΕΜ



Ελληνική Χειρουργική
Εταιρεία Μαστού
Hellenic Society of Breast Surgeons

ΤΕΥΧΟΣ 18

ΜΑΡΤΙΟΣ-ΑΠΡΙΛΙΟΣ

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
ΕΧΕΜ

Διανέμεται δωρεάν

Ιδιοκτησία

Ελληνική Χειρουργική

Εταιρεία Μαστού

Εκδότης

Β. Βενιζέλος

Υπεύθυνοι Σύνταξης

Κ. Αναστασάκου, Δ. Κορωνάκης

Συντακτική Επιτροπή

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



Αγαπητά μέλη,
Με μεγάλη χαρά σας παρουσιάζω το δεύτερο τεύχος του Ηλεκτρονικού μας Περιοδικού για το 2022

όπως πάντα με

πολύ ενδιαφέροντα θέματα από αξιόλογους συναδέλφους τους οποίους ευχαριστούμε πολύ. Στο διάστημα που μεσολάβησε και επιτέλους με την προοπτική η Πανδημία να σταματήσει πλέον να μας ταλαιπωρεί, πραγματοποιήθηκαν αρκετές δράσεις με πολύ μεγάλη επιτυχία. Για πρώτη φορά, σε συνεργασία με την Ελληνική Χειρουργική Εταιρεία, διοργανώσαμε ένα εκπαιδευτικό σεμινάριο με θέμα: "Σεμινάριο Παθήσεων Μαστού Hand's-on Course" στις 25-26 Φεβρουαρίου 2022. Συγχαρητήρια στον Υπεύθυνο αυτού του σεμιναρίου κ. Κοντό. Στη συνέχεια, στις 4 Ιουνίου, παρουσιάσαμε ένα εξαιρετικό, μαραθώνιο Webinar με θέμα «Ογκολογικό Συμβούλιο με ζωντανή ψηφοφορία από το

κοινό» που έτυχε μεγάλης αποδοχής από όσους το παρακολούθησαν και κατά γενική ομολογία ήταν πολύ επιτυχημένο. Συγχαρητήρια στους βασικούς υπεύθυνους και οργανωτές, τον κ. Λανίτη και τον κ. Νατσιόπουλο για την προσπάθεια και το χρόνο που αφιέρωσαν.

Με μεγάλη χαρά θα ήθελα επίσης να σας ενημερώσω ότι φέτος, μετά από δυο χρόνια, θα πραγματοποιηθεί στις 18-20 Νοεμβρίου, το Πανελλήνιο Συνέδριο της ΕΧΕΜ με φυσική παρουσία, ένα συνέδριο που θεωρώ ότι θα μας αποζημιώσει για όλες τις προηγούμενες χρονιές που δεν έγινε λόγω της Πανδημίας. Θέλω να ευχηθώ ολόψυχα σε όλους, να έχετε ένα όμορφο και ξεκούραστο καλοκαίρι, πάντα με προσοχή διότι ο κίνδυνος της Πανδημίας δεν έχει παρέλθει οριστικά και σύντομα να ξαναβρεθούμε με πολλές και ενδιαφέρουσες δράσεις!

Με φιλικούς χαιρετισμούς
Βασίλης Βενιζέλος



Χαιρετισμός από τους υπεύθυνους Σύνταξης Κορνηλία Αναστασάκου και Δημήτριο Κορωνάρχη



Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Οι εξελίξεις στην διάγνωση και θεραπεία του καρκίνου του μαστού τα τελευταία χρόνια είναι πραγματικά ραγδαίες. Η εντατική έρευνα οδήγησε στην καλύτερη κατανόηση της βιολογίας του καρκίνου και την ανακάλυψη νέων θεραπειών που στοχεύουν συγκεκριμένα μόρια των καρκινικών κυττάρων ή συγκεκριμένες θέσεις στα μονοπάτια του πολλαπλασιασμού τους. Οι στοχευμένες αυτές θεραπείες δίνουν ελπίδες για σημαντική παράταση ζωής σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο αλλά βρίσκουν εφαρμογή και στην επικουρική και νεο-επικουρική αγωγή ασθενών με πρώιμη νόσο βελτιώνοντας τη συνολική επιβίωση και την επιβίωση

ελεύθερης νόσου. Ταυτόχρονα εξελίσσονται και οι χειρουργικές και ακτινοθεραπευτικές τεχνικές κάτω από το πρίσμα του να εφαρμόσουμε την ελάχιστη θεραπευτική τεχνική και όχι πλέον την μέγιστη ανεκτή. Η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού, οι ογκοπλαστικές επεμβάσεις, η αποκλιμάκωση της χειρουργικής της μασχάλης, η μερική ακτινοβολήση του μαστού και τα υποκλασματοποιημένα σχήματα ακτινοθεραπείας είναι τέτοια παραδείγματα μιας τάσης που ξεκίνησε την δεκαετία του 1970 και συνεχίζεται έως σήμερα βασιζόμενη στα θετικά αποτελέσματα μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών προηγούμενων δεκαετιών αλλά και πρόσφατων. Αντίστοιχη πρόοδος στον τομέα της

ακτινοδιαγνωστικής του μαστού αποτελούν η κατευθυνόμενη στερεοτακτική βιοψία για μη ψηλαφητές βλάβες, η ψηφιακή μαστογραφία και η εξέλιξη αυτής, η ψηφιακή τομοσύνθεση, η μαγνητική μαστογραφία και πιο πρόσφατα η εφαρμογή της τεχνητής νοημοσύνης στην επεξεργασία των δεδομένων όλων των απεικονιστικών τεχνικών που υπόσχεται καλύτερες διαγνώσεις στον λιγότερο δυνατό χρόνο.

Στο τεύχος αυτό οι συγγραφείς προέρχονται από τις τέσσερις κύριες ειδικότητες που εμπλέκονται στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού. Ο κ. Ντίνος Συργάννης, Ειδικός Ακτινοδιαγνώστης Μαστού και Διευθυντής Τμήματος Απεικόνισης Μονάδας Μαστού στο Θεραπευτήριο Metropolitan, μας ενημερώνει για τις προοπτικές που ανοίγονται με την εφαρμογή της τεχνητής νοημοσύνης στην διάγνωση των παθήσεων του μαστού. Η κ. Κατερίνα Σαββίδου, Χειρουργός Μαστού από την Θεσσαλονίκη, αναλύει την σπάνια αλλά πολύ ενδιαφέρουσα από άποψη αντιμετώπισης περίπτωση, σύγχρονης ή και μετάχρονης κακοήθειας μαστού και δεύτερου οργάνου. Ο κ. Νίκος Κεντεποζίδης Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής της Δ' Ογκολογικής Κλινικής του Metropolitan General μας ενημερώνει για τις επιλογές στην νεο-επικουρική και συστηματική θεραπεία στον τοπικά προχωρημένο και τον μεταστατικό τριπλά αρνητικό καρκίνο μαστού. Και τέλος, ο κ. Ιωάννης Γεωργακόπουλος, Επίκουρος Καθηγητής Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας στο Αρεταίειο Νοσοκομείο, αναλύει τις εξελίξεις στα ακτινοθεραπευτικά σχήματα έπειτα από επέμβαση για καρκίνο μαστού, τόσο όσον αφορά τον ίδιο τον μαστό όσο και την ακτινοβολήση της μασχάλης και των επιχώριων λεμφαδένων. Καλή ανάγνωση!

Κορνηλία Αναστασάκου

Δημήτριος Κορωνάρχης



Εφαρμογή της τεχνητής νοημοσύνης στην διάγνωση των παθήσεων του μαστού



Κωνσταντίνος Συργιάννης . MD, PhD, EDBI EU Board Certified Breast Radiologist
Διευθυντής Τμήματος Απεικόνισης Μονάδας Μαστού Θεραπευτηρίου Metropolitan
Συνεργάτης Κέντρου Διάγνωσης Παθήσεων Μαστού και Οστεοπόρωσης

Η τεχνητή νοημοσύνη σχεδιάστηκε για να αυξήσει την ποιότητα και κατ' επέκταση την αξία της ακτινολογικής συμβολής στην φροντίδα των ασθενών βελτιώνοντας ταυτόχρονα την ροή εργασίας των τμημάτων απεικόνισης, ειδικά αυτών που διαχειρίζονται μεγάλο όγκο περιστατικών όπως οι μονάδες μαστού¹⁻³.

Η τεχνική ανάλυση της απεικονιστικής διαγνωστικής προσέγγισης των παθήσεων του μαστού, οφείλει έναν πρώτο βασικό διαχωρισμό μεταξύ του υλικότε-

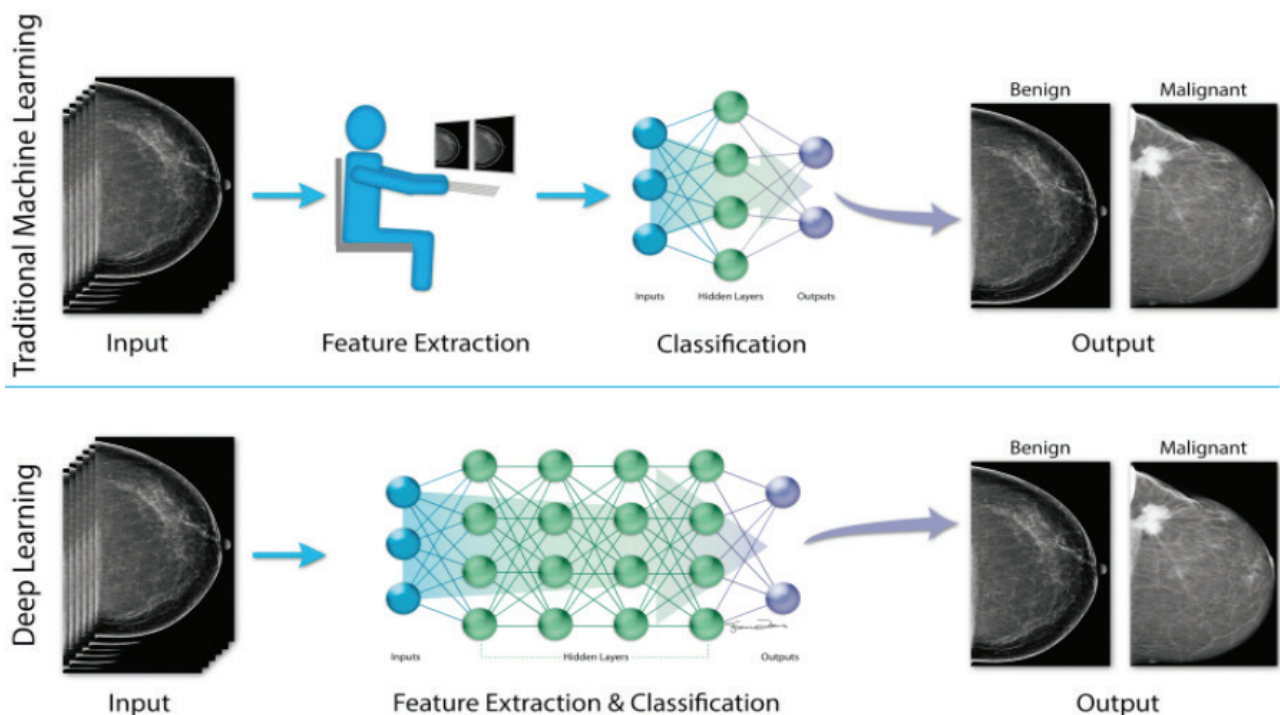
χνικού εξοπλισμού και του λογισμικού επεξεργασίας των εικόνων και των πληροφοριών που προκύπτουν από αυτή.

Κυρίως η Ψηφιακή Μαστογραφία και τελευταία η Τομοσύνθεση (Τρισδιάστατη Ψηφιακή Μαστογραφία) καθώς και οι τελευταίες τεχνολογίες αυξημένης έντασης πεδίου Μαγνητικοί Τομογράφοι, αποτελούν το μέσο στο οποίο βασίζεται η εφαρμογή λογισμικών που από απλά λειτουργικά συστήματα εξελίχθηκαν και συνεχίζουν να εξελίσσονται σε συστήματα με δυνατότητα αυτόνομης διαγνωστι-

κής προσέγγισης.

Η κατανόηση του όρου Τεχνητή Νοημοσύνη προϋποθέτει καταρχάς την αποσαφήνιση της έννοιας των Radiomics.

Τα Radiomics αποτελούν την βάση για οποιοδήποτε σύστημα τεχνητής νοημοσύνης, από τα παλαιότερα μέχρι τα πιο σύγχρονα. Συνδυάζει στοιχεία από διαφορετικές επιστήμες όπως η βιοϊατρική μηχανική, η ακτινολογία και η τεχνολογία των μηχανών. Είναι όλες εκείνες οι ορατές και κυρίως μη ορατές πληροφορίες, που προκύπτουν από την λειτουργία των



Σχήμα 1: Η Εκμάθηση των Μηχανών τροφοδοτείται από πληροφορίες που αποκλειστικά ο ανθρώπινος παράγοντας έχει εισαγάγει στο σύστημα με πεπερασμένες δυνατότητες αναγνώρισης άγνωστων εικόνων. Η πιο εξελιγμένη μορφή Τεχνητής Νοημοσύνης που είναι η Βαθεία Εκμάθηση, μέσω πολλαπλών ενδιάμεσων 'στιβάδων' κατάτμησης και επεξεργασίας της πληροφορίας (convolution neural networks) είναι σε θέση να διαχειριστεί και να επεξεργαστεί πολλά περισσότερα και άγνωστα δεδομένα δημιουργώντας αυτόνομα καινούργιους διαγνωστικούς αλγόριθμους.



συστημάτων απεικόνισης κυρίως Μαστογράφων και Μαγνητικών Τομογράφων^{4,5}. Κάθε απεικονιστική εξέταση που διενεργείται στον μαστό από αυτά τα συστήματα παράγει έναν τεράστιο όγκο ψηφιακών δεδομένων και ως εκ τούτου πληροφορίας, που αξιοποιείται από τα συστήματα τεχνητής νοημοσύνης για την εξαγωγή προβλεπτικών και προγνωστικών πληροφοριών οι οποίες βοηθούν στην διαδικασία εξαγωγής διαγνωστικών συμπερασμάτων και κατ' επέκταση θεραπευτικών αποφάσεων. Επομένως αποτελούν την "πρώτη ύλη" κάθε συστήματος.

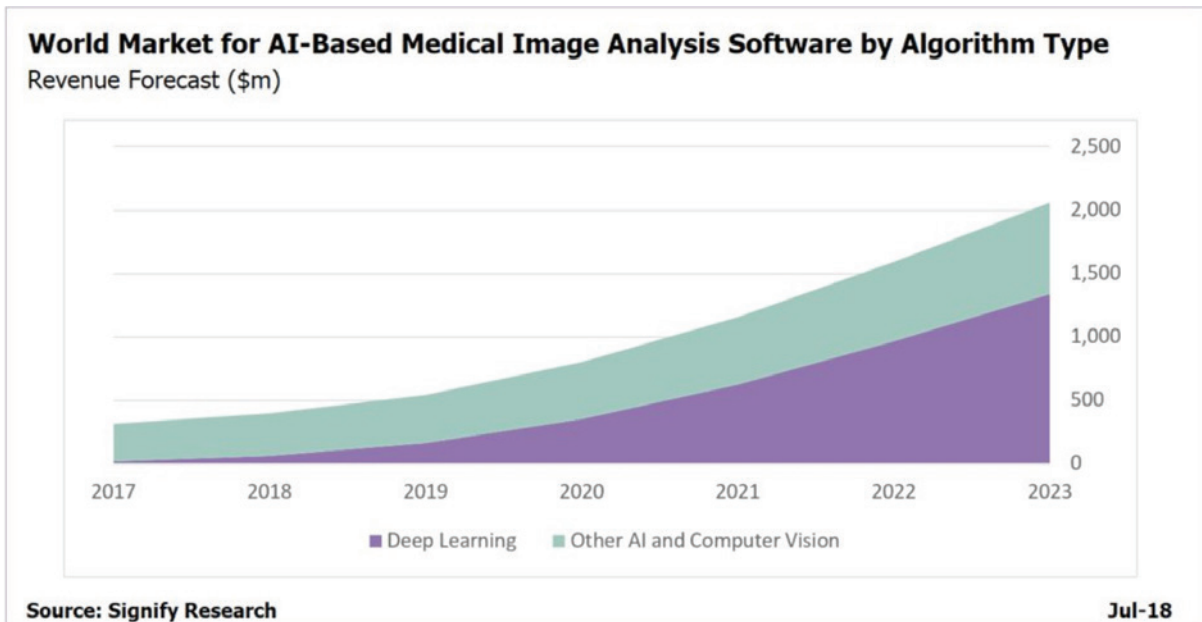
Ο όρος τεχνητή νοημοσύνη αφορά μια ευρύτερη έννοια στο ένα άκρο της οποίας μπορούν να συμπεριληφθούν, υπό συνθήκες, ακόμα και τα πρώτα συστήματα υποβοηθούμενης διάγνωσης CAD (Computer Assisted Diagnosis), κάποια εκ των οποίων Βοίσκονται ακόμα

Learning)^{1,6,7}. Η βασική διαφορά των δύο έγκειται στο γεγονός πως η μηχανική μάθηση βασίζεται σε προεγκατεστημένα, σχετικά περιορισμένης πληροφορίας, υπολογιστικά μοντέλα ενώ η Βαθεία Εκμάθηση αφορά σε αλγόριθμους οι οποίοι σχεδιάστηκαν να λειτουργούν σε πολλαπλά διασυνδεδεμένα επίπεδα (convolution neural networks) κατά τέτοιο τρόπο, ούτως ώστε, όχι μόνο να εμπλουτίζονται με καινούργιες πληροφορίες και δεδομένα από τις ιστολογικά ταυτοποιημένες κακοήθειες αλλοιώσεις του μαστού αλλά να είναι σε θέση να προβλέπουν - δημιουργούν από μόνοι τους αλγοριθμικά μοτίβα που πιθανά να σχετίζονται με υποκλινική παθολογία στον μαστό. Όσο μεγαλύτερος ο όγκος πληροφορίας που τροφοδοτεί το σύστημα τόσο αυτό εξελίσσεται και γίνεται πιο ακριβές.

Με άλλα λόγια η παραδοσιακή μορφή της μηχανικής μάθησης (Machine

βαθείας εκμάθησης, πέραν αυτού, μαθαίνει επιπλέον επιμέρους στοιχεία που είναι απαραίτητα για να ταξινομηθούν οι μαστογραφίες ως φυσιολογικές ή παθολογικές ενώ ταυτόχρονα βελτιώνεται με την αύξηση του όγκου της παρεχόμενης με περιστατικά, πληροφορίας^{7,8} (Σχήμα 1)⁹. Εν πολλοίς λειτουργεί με βαθμό αυτονομίας όπως ο ανθρώπινος εγκέφαλος. Στην πράξη αυτό μεταφράζεται σε καλύτερες διαγνωστικές επιδόσεις σε σύγκριση με την μηχανική μάθηση και πρακτικά ανεξάντλητες και διαρκείς δυνατότητες βελτίωσης εξαρτώμενες από τον όγκο πληροφορίας και την υπολογιστική ισχύ του επεξεργαστή.

Η έλευση της τεχνητής νοημοσύνης βρίσκει εφαρμογή σε όλα τα συστήματα. Οι παρακάτω πίνακες αποτελούν την πιο αξιόπιστη πρόβλεψη ενσωμάτωσης υπολογιστικών συστημάτων τεχνητής νοημοσύνης στην μελέτη και διάγνωση



Πίνακας 1: Η τάση των επενδυτικών ροών στα προηγούμενα χρόνια αλλά και η πρόβλεψη για αυτά που έρχονται επιβεβαιώνουν την επικράτηση της βαθείας εκμάθησης μεταξύ των διαφόρων μορφών τεχνητής νοημοσύνης.

σε λειτουργία σε ορισμένα διαγνωστικά κέντρα. Δύο είναι ωστόσο οι βασικοί εκπρόσωποι της τεχνητής νοημοσύνης. Η παλαιότερη χρονολογικά "Μηχανική εκμάθηση" (Machine Learning) που συμπεριλαμβάνει και το CAD και η πλέον σύγχρονη "Βαθεία Εκμάθηση" (Deep

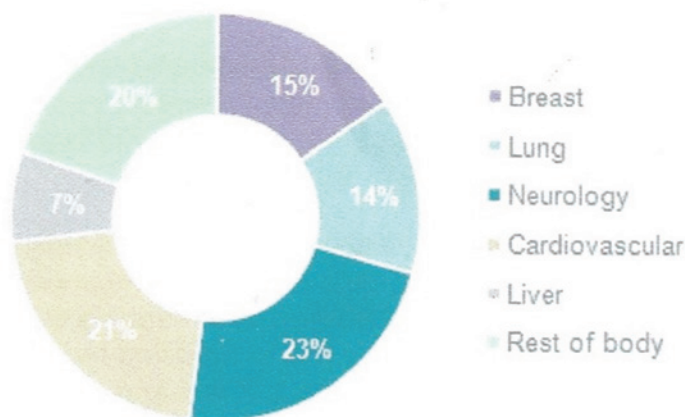
Learning) βασίζεται σε απλά κυρίως απεικονιστικά χαρακτηριστικά υφής (πυκνότητα, σχήμα, ένταση ιχνοστοιχείων της βλάβης) που έχουν προεπιλέξει και τροφοδοτήσει στο σύστημα ιατροί απεικονιστές βάσει της εκπαίδευσης και εμπειρίας τους ενώ ο αλγόριθμος της

παθήσεων διαφορετικών συστημάτων. Μια πρώτη και σημαντική διαπίστωση, αφορά στην μορφή τεχνητής νοημοσύνης που θα επικρατήσει στα χρόνια που έρχονται. Αναμενόμενα η βαθεία εκμάθηση είναι η μέθοδος που συγκεντρώνει το μεγαλύτερο ενδιαφέρον και κατ' επέ-



World market for AI-based medical image analysis software by clinical application

Revenue market share in 2023



Πίνακας 2: Η ανάπτυξη κατάλληλου λογισμικού για την μελέτη του κεντρικού νευρικού ακολουθούμενη από τον πνεύμονα και το καρδιαγγειακό προηγούνται αυτής του μαστού.

κταση την μεγαλύτερη χρηματοδότηση για την εξέλιξη της. (πίνακας 1. Πηγή: Signify Research)

Η απεικόνιση του μαστού αποτελεί το τέταρτο κατά σειρά πεδίο εφαρμογής και ανάπτυξης εφαρμογών τεχνητής νοημοσύνης. (πίνακας 2. Πηγή: Signify Research)

Η διαφορά στα ποσοστά του παραπάνω πίνακα, θα μπορούσε να εξηγηθεί από

και Μαγνητική τομογραφία αντίστοιχα, ενώ η μελέτη του μαστού προϋποθέτει, στις περισσότερες των περιπτώσεων, την συνδυασμένη πληροφορία που προκύπτει από την σύνθεση απεικονιστικών μεθόδων όπως είναι η ψηφιακή μαστογραφία ο υπέρηχος και η μαγνητική τομογραφία. Υπό αυτό το πρίσμα ο μαστός αποτελεί μια πιο σύνθετη οντότητα όπου το τελικό διαγνωστικό αποτέλεσμα προϋποθέτει μεγαλύτερο βαθμό εμπλοκής του ιατρού ακτινοδιαγνώστη στην σύν-

δερμική βιοψία) των ύποπτων για κακοήθεια περιοχών

Στο πρόσφατο παρελθόν πολλές ήταν οι μελέτες που κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η προσθήκη της τεχνητής νοημοσύνης προσφέρει βελτίωση σε όλες τις αξιολογήσιμες παραμέτρους του προσυμπτωματικού ελέγχου (screening) στον μαστό (Πίνακας 3. RSNA 2019). Μάλιστα η απόδοση τους συγκρινόταν με αυτή των πιο έμπειρων συναδέλφων ακτινοδι-

Performance Measure	Without AI	With AI	Difference	95% CI	P-value
Sensitivity (Case-level)	77.0%	85.0%	+8.0%	(2.6%, 13.4%)	<i>P</i> < 0.01
Sensitivity (Lesion-level)	76.9%	85.3%	+8.4%	(2.9%, 13.9%)	<i>P</i> < 0.01
Specificity	62.7%	69.6%	+6.9%	(3.0%, 10.8%)	<i>P</i> < 0.01
Recall Rate (in non-cancers)	38.0%	30.9%	-7.2%	(-11.2%, -3.1%)	<i>P</i> < 0.01
Area Under ROC Curve (AUC)	0.795	0.852	+0.057	(0.028, 0.087)	<i>P</i> < 0.01
Reading Time	64.1 sec	30.4 sec	-52.7%	(-61.5%, -41.8%)	<i>P</i> < 0.01

Πίνακας 3: Αύξηση της ακρίβειας με την προσθήκη συστημάτων τεχνητής νοημοσύνης, Conant EF, et al. *Radiology:Artificial Intelligence* 2019;3(4):e180096

το γεγονός πως όργανα και συστήματα όπως ο πνεύμονας και το κεντρικό νευρικό μελετώνται σχεδόν αποκλειστικά με συγκεκριμένες μεθόδους όπως η Αξονική

θεση της πληροφορίας, τις περισσότερες φορές, από διαφορετικές απεικονιστικές μεθόδους και συχνά ολοκληρώνεται με την δειγματοληπτική ταυτοποίηση (δια-

Εντούτοις μια πιο πρόσφατη μελέτη ανασκόπησης¹⁰ για λογαριασμό του Βρετανικού συστήματος υγείας (NHS) σκόπός της οποίας ήταν η διεξοδική, με τα



μέχρι τώρα δεδομένα, ανάλυση της πιθανότητας ενσωμάτωσης λογισμικών τεχνητής νοημοσύνης στο εθνικό πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου γενικού πληθυσμού της χώρας κατέληξε στο συμπέρασμα πως μέχρι στιγμής, τα διαθέσιμα συστήματα τεχνητής νοημοσύνης, απέχουν αρκετά από το να θεωρηθούν κατάλληλα για χρήση στο πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου Screening με το πρόβλημα να εντοπίζεται κυρίως στα ποσοτικά και ποιοτικά χαρακτηριστικά προηγούμενων μελετών καθιστώντας τις ανεπαρκείς.

Επιπρόσθετα, οι αναδρομικές μελέτες ακρίβειας έδειξαν πως το 94% των συστημάτων τεχνητής νοημοσύνης ήταν λιγότερο ακριβή από τον εξειδικευμένο ακτινολόγο μαστού. Όπως σε ανάλογες περιπτώσεις είναι απαραίτητη η διενέργεια περισσότερων και καλύτερα σχεδιασμένων συγκριτικών και τυχαιοποιημένων μελετών ακρίβειας.

Δεδομένη πρέπει να θεωρείται η σταδιακή και μάλιστα σε σύντομο χρονικό ορίζοντα, βελτίωση των συστημάτων τεχνητής νοημοσύνης η χρήση των οποίων θα βρει εφαρμογή πέραν της αύξησης της διαγνωστικής ακρίβειας και σε άλλους τομείς όπως εξατομικευμένη εκτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης κακοήθειας στον μαστό, υποστήριξη στην λήψη αποφάσεων για βλάβες χαμηλής και ενδιά-

μεσης υποψίας, πρόβλεψη συνύπαρξης διηθητικού στοιχείου σε ενδοπορικές νεοπλασματικές αλλοιώσεις, παρέχοντας ταχύτερα πληροφορίες σχετικά με την ανταπόκριση σε χορηγούμενη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία ή πληροφορίες σχετικά με την συμμετοχή λεμφαδενικών δομών σε ασθενείς με γνωστή κακοήγη νεοπλασματική νόσο.¹¹⁻²¹

Έχουμε την τύχη να ζούμε την έναρξη μιας καινούργιας εποχής όπου η τεχνολογία ενσωματώνεται και βρίσκει εφαρμογή σε όλο και περισσότερους τομείς της ιατρικής επιστήμης.

Η πρωιμότητα θα μπορούσε να εξηγήσει και την παρατηρούμενη επιφυλακτική στάση των Αμερικανών φοιτητών ιατρικής, έτσι όπως αυτή αποτυπώθηκε σε πρόσφατη δημοσίευση, στην πρόθεση επιλογής της ακτινοδιαγνωστικής ως ειδικότητας εξειδίκευσης, αφού η ανάδυση των συστημάτων τεχνητής νοημοσύνης λειτουργεί αποτρεπτικά στην συνείδηση των φοιτητών όσον αφορά την επιλογή ειδικότητας, με το ένα έκτο αυτών να μην θεωρούν ελκυστική μια ειδικότητα που πιθανά σε λίγες δεκαετίες τους αφήσει παροπλισμένους ή/και άνεργους.²²

Αντί επιλόγου καταθέτω ορισμένες προσωπικές σκέψεις.

Η συνεργασία ανθρώπου και μηχανής δημιουργεί αποτελέσματα καλύτερης ποιότητας σε μικρότερο χρόνο. Όμως η

ερμηνεία των ανθρώπινων αναγκών, η απαραίτητη κοινωνική ενσυναίσθηση και η αντίληψη του σημείου που επιτυγχάνεται η βελτιστοποίηση, απαιτούν επίσης τη χρήση ανθρώπινης νοημοσύνης. Απαιτείται αυτή η βαθύτερη, βιολογική, γνωστική ικανότητα και κατανόηση του περιβάλλοντος για την εξαγωγή συμπερασμάτων που είναι σχεδόν «καλωδιωμένη» στον ανθρώπινο εγκέφαλο με τη γέννηση μας.

Άλλωστε η τεχνητή νοημοσύνη (artificial intelligence) είναι παρόμοια νοημοσύνη (alike intelligence) δηλαδή προσομοιάζει μηχανικά την ανθρώπινη. Θα μπορούσαμε λοιπόν αρχικά να «μοιράσουμε» τις εργασίες. Οι επαναλαμβανόμενες που απαιτούν μεγάλη ακρίβεια θα μπορούσαν να αναληφθούν εύκολα από τις μηχανές αφήνοντας χώρο για τις πιο σύνθετες και πολύπλοκες που απαιτείται να πλαισιώνονται από την ανθρώπινη συνιστώσα.

Εκτιμώ προς ακόμα βρισκόμαστε στην αρχή του δρόμου ενός συναρπαστικού ταξιδιού.

Η ανάδυση και υιοθέτηση τεχνολογικών καινοτομιών όταν ενσωματώνονται ορθά και δομημένα μόνο θετικό αντίκτυπο μπορούν να έχουν στην καθημερινότητα μας αλλά πολύ περισσότερο στην προαγωγή και εξέλιξη του είδους μας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tang A, Tam R, Cadrin-Chênevert A, et al.; Canadian Association of Radiologists (CAR) Artificial Intelligence Working Group. Canadian Association of Radiologists white paper on artificial intelligence in radiology. *Can Assoc Radiol J* 2018;69(2):120–135.
2. Dreyer KJ, Geis JR. When machines think: radiology's next frontier. *Radiology* 2017;285(3):713–718.
3. Arieno A, Chan A, Destounis SV. A review of the role of augmented intelligence in breast imaging: from automated breast density assessment to risk stratification. *AJR Am J Roentgenol* 2019;212(2):259–270.
4. Overview of radiomics in breast cancer diagnosis and prognostication.

- Tagliafico AS, Piana M, Schenone D, Lai R, Massone AM, Houssami N. *Breast*. 2020 Feb;49:74–80. doi: 10.1016/j.breast.2019.10.018. Epub 2019 Nov 6.
5. Radiomics in Breast Imaging from Techniques to Clinical Applications: A Review. Lee SH, Park H, Ko ES. *Korean J Radiol*. 2020 Jul;21(7):779–792. doi: 10.3348/kjr.2019.0855.
6. Giger ML. Machine learning in medical imaging. *J Am Coll Radiol* 2018;15(3 Pt B):512–520.
7. Do S, Song KD, Chung JW. Basics of deep learning: a radiologist's guide to understanding published radiology articles on deep learning. *Korean J Radiol* 2020;21(1):33–41.
8. Kohli M, Prevedello LM, Filice RW, Geis

- JR. Implementing machine learning in radiology practice and research. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208(4):754–760.
9. Artificial Intelligence: A Primer for Breast Imaging Radiologists. Bahl M. *J Breast Imaging*. 2020. PMID: 32803154 Free PMC article. Review.
10. Karoline Freeman, Julia Geppert et al. Use of artificial intelligence for image analysis in breast cancer screening programmes: systematic review of test accuracy. *BMJ*. 2021 Sep 1;374: n1872. doi: 10.1136/bmj. n1872
11. Bahl M, Barzilay R, Yedidia AB, Locascio NJ, Yu L, Lehman CD. High-risk breast lesions: a machine learning model to predict pathologic upgrade and reduce unnecessary surgical excision. *Radiology*



2018;286(3):810–818.

12. Shi B, Grimm LJ, Mazurowski MA, et al. Prediction of occult invasive disease in ductal carcinoma in situ using deep learning features. *J Am Coll Radiol* 2018;15(3 Pt B):527–534.

13. Conant EF, Toledano AY, Periaswamy S, et al. Improving accuracy and efficiency with concurrent use of artificial intelligence for digital breast tomosynthesis. *Radiol Artif Intell* 2019;1(4):e180096.

14. Dembrower K, Liu Y, Azizpour H, et al. Comparison of a deep learning risk score and standard mammographic density score for breast cancer risk prediction. *Radiology* 2019;294(2):265–272.

15. Ha R, Chang P, Karcich J, et al. Convolutional neural network based breast cancer risk stratification using a

mammographic dataset. *Acad Radiol* 2019;26(4):544–549.

16. Kyono T, Gilbert FJ, van der Schaar M. Improving workflow efficiency for mammography using machine learning. *J Am Coll Radiol* 2020;17(1 Pt A):56–63.

17. Lo Gullo R, Eskreis-Winkler S, Morris EA, Pinker K. Machine learning with multiparametric magnetic resonance imaging of the breast for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast* 2020;49:115–122.

18. Rodríguez-Ruiz A, Lång K, Gubern-Merida A, et al. Can we reduce the workload of mammographic screening by automatic identification of normal exams with artificial intelligence? A feasibility study. *Eur Radiol* 2019;29(9):4825–4832.

19. Yala A, Lehman C, Schuster T,

Portnoi T, Barzilay R. A deep learning mammography-based model for improved breast cancer risk prediction. *Radiology* 2019;292(1):60–66.

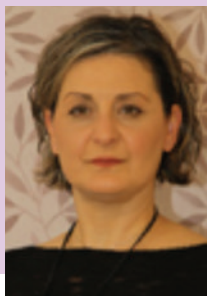
20. Yala A, Schuster T, Miles R, Barzilay R, Lehman C. A deep learning model to triage screening mammograms: a simulation study. *Radiology* 2019;293(1):38–46.

21. Zhou LQ, Wu XL, Huang SY, et al. Lymph node metastasis prediction from primary breast cancer US images using deep learning. *Radiology* 2020;294(1):19–28.

22. Impact of artificial intelligence on US medical students' choice of radiology. *Reeder K, Lee H.*

Clin Imaging. 2022 Jan;81:67-71. doi: 10.1016/j.clinimag.2021.09.018. Epub 2021 Oct 2.

Σύγχρονοι και μετάχρονοι καρκίνοι σε ασθενείς με καρκίνο μαστού



Αικατερίνη Σαββίδου
Χειρουργός Μαστού, FEBS

Με την αύξηση του μέσου όρου ζωής, την βελτίωση της πρόγνωσης των καρκινοπαθών και την πρόοδο των διαγνωστικών δυνατοτήτων, ο κίνδυνος ανάπτυξης περισσότερης από μια νεοπλασίας κατά τη διάρκεια της ζωής αυξάνεται. Δύο ή περισσότεροι όγκοι που προκύπτουν στο ίδιο άτομο και δεν είναι υποτροπή ή μετάσταση ο ένας του άλλου, ορίζονται ως πολλαπλές πρωτοπαθείς κακοήθειες [multiple primary malignant neoplasms (MPMN)]¹

Οι πολλαπλές πρωτοπαθείς νεοπλασίες περιγράφηκαν πρώτη φορά από τον Billroth το 1889. Συστηματική ανάλυση του φαινομένου των πολλαπλών όγκων δημοσιεύτηκε τη δεκαετία του 1930 από τους Warren & Gates και το 1977 από

τον Moertel. Οι συγγραφείς έδωσαν τον ορισμό για τα πολλαπλά πρωτοπαθή νεοπλασμάτα: 1. Έπρεπε να υπάρχει ιστολογική επιβεβαίωση κακοήθειας και για τα δύο, 2. Κάθε καρκίνος έπρεπε να είναι ξεχωριστός και διακριτός και 3. Ο δεύτερος όγκος δεν έπρεπε να είναι μετάσταση ή υποτροπή του πρώτου.^{3,13} Οι όγκοι μπορεί να είναι σύγχρονοι ή μετάχρονοι, ανάλογα με το χρόνο εμφάνισής τους.¹ Έτσι, όγκοι που εμφανίζονται σε χρονική απόσταση έως 6 μήνες, θεωρούνται σύγχρονοι, ενώ αν το διάστημα από την εμφάνιση τους είναι πάνω από έξι μήνες, θεωρούνται μετάχρονοι.² Οι σύγχρονοι όγκοι είναι πιο σπάνιοι από τους μετάχρονους.⁵

Σήμερα, η διάγνωση των MPMN γίνεται συχνότερα, παρόλα αυτά είναι ακόμη

αρκετά σπάνιοι. Η ανίχνευση ενός καρκίνου αυξάνει τις πιθανότητες ανεύρεσης και δεύτερου, λόγω του πιο επισταμένου και εκτεταμένου ελέγχου κλινικού και εργαστηριακού.¹⁷ Η πιθανότητα εμφάνισης δύο όγκων, σύγχρονων ή μετάχρονων, υπολογίζεται μεταξύ 2% και 17%, για τρεις όγκους το ποσοστό είναι 1,4%, ενώ για περισσότερους η πιθανότητα είναι μόλις 0,2%.¹⁹

Οι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση MPMN περιλαμβάνουν τα σύνδρομα κληρονομούμενου καρκίνου, περιβαλλοντικούς παράγοντες, κάπνισμα, κατάχρηση αλκοόλ, ορμονικούς παράγοντες, ανοσοανεπάρκεια, λοίμωξη, απώτερες συνέπειες προηγούμενης θεραπείας (ακτινοθεραπείας ή χημειοθεραπείας) για καρκίνο ή και συνδυασμό κάποιων



από τα παραπάνω. Οι κακοήθειες που προκύπτουν από κοινό αιτιολογικό παράγοντα, όπως π.χ. το κάπνισμα, το αλκοόλ ή η λοίμωξη, μπορεί να οφείλονται στη λεγόμενη «καρκινοποίηση» του υποστρώματος. Παράδειγμα τέτοιων όγκων είναι ο καρκίνος του πνεύμονα και ο κεφαλής-τραχήλου, όπου ο κοινός αιτιολογικός παράγοντας είναι το κάπνισμα. Ωστόσο, για καρκίνους που δεν μπορούμε να βρούμε κοινή αιτία, ο μηχανισμός εμφάνισης δεν είναι τόσο ξεκάθαρος.¹⁹

Από όλους τους πρωτοπαθείς όγκους, ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συχνός που μπορεί να συνυπάρξει με άλλες πρωτοπαθείς νεοπλασίες.²⁸ Περίπου 3% των γυναικών με καρκίνο του μαστού εμφανίζει και δεύτερο πρωτοπαθές νεόπλασμα.¹⁷ Μπορεί να συνδέεται με άλλους πρωτοπαθείς καρκίνους, όταν υπάρχει γονιδιακή επιβάρυνση. Ωστόσο, η συνύπαρξη με άλλους όγκους σε σποραδικές περιπτώσεις είναι σπάνια.

Οι κακοήθειες που έχουν διαγνωστεί ταυτόχρονα με καρκίνο του μαστού είναι: λέμφωμα, καρκίνος του προστάτη, της ουροδόχου κύστης, του ενδομητρίου, του θυρεοειδούς, των χοληφόρων, του ήπατος, του πνεύμονα, καρκίνος από διαυγή κύτταρα του νεφρού, GIST, ραβδομυοσάρκωμα και καρκίνος των ωοθηκών.¹⁸ Επίσης, έχει αναφερθεί συνύπαρξη με περιτοναϊκό μεσοθηλίωμα. Σε ασθενείς με γαστρικό καρκίνο η συχνότητα εμφάνισης και καρκίνου του μαστού είναι περίπου 13%.^{9,26,28,29}

Μια σειρά επιδημιολογικών μελετών προσπάθησε να δείξει τη συσχέτιση μεταξύ καρκίνου του μαστού και του παχέος εντέρου, με την προϋπόθεση ότι η πρώτη νεοπλασία είναι του παχέος. Η συχνότητα εμφάνισης σύγχρονου ή μετάχρονου καρκίνου του μαστού είναι 2-6%. Η σημαντική αύξηση της πιθανότητας αφορά κυρίως σύγχρονους όγκους, που εμφανίζονται έως πέντε μήνες από την αρχική διάγνωση του παχέος εντέρου, ενώ για τους μετάχρονους όγκους δεν υπήρχε αυξημένη συχνότητα και δεν υπήρξαν καθόλου ανδρικοί καρκίνοι μαστού.¹²

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που έχουν μελάνωμα είναι 11%, ενώ ο κίνδυνος μελάνωματος σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού είναι

16%.²³

Η διάγνωση των σύγχρονων MPMN είναι συνήθως τυχαία, διότι οι «δεύτεροι» όγκοι είναι ασυμπτωματικοί και είναι εύρημα στα πλαίσια απεικονιστικής ή εργαστηριακής διερεύνησης του αρχικού καρκίνου. Πλέον, στη διαγνωστική φάση μας υπάρχουν πολλές μέθοδοι ταυτοποίησης, από τις συμβατικές απεικονίσεις, έως το PET-CT scan, τις διαγνωστικές ενδοσκοπήσεις και φυσικά, την ιστολογική επιβεβαίωση της δεύτερης κακοήθειας.^{7,20}

Η θεραπεία των πολλαπλών, σύγχρονων καρκίνων θα πρέπει να κατευθύνεται προς τον όγκο με τη χειρότερη πρόγνωση.¹² Συχνά, οι σύγχρονοι όγκοι διαγιγνώσκονται σε πρώιμο στάδιο, όπου μπορεί να εφαρμοστεί ριζική θεραπεία και για τους δύο. Όμως, υπάρχουν και πιο περιτλεγμένες περιπτώσεις, όπου η θεραπεία οφείλει να εξειδικεύεται, ανάλογα με τις συνθήκες. Εκτός της χειρουργικής επέμβασης, της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας, υπάρχει η δυνατότητα ανοσοθεραπείας, στοχευμένων θεραπειών, ορμονικής θεραπείας ή και συνδυασμού αυτών.¹¹

Στα πλαίσια της διερεύνησης και αντιμετώπισης σύγχρονων όγκων, θα ήθελα να αναφέρω κάποιες ιδιαίτερες περιπτώσεις, που αντιμετωπίσαμε ως ομάδα σχετικά πρόσφατα.

1. Γυναίκα, 83 χρονών, προσήλθε για έλεγχο ψηλαφητής μάζας δεξιού μαστού από 3μήνου περίπου. Επρόκειτο για νεοπλασία που προκαλούσε έλξη και καθήλωση του δέρματος, στο κάτω έξω 4μόριο. Η ιστολογική κατέδειξε πορογενές, NST, καρκίνωμα, Gr2, με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς και αρνητικό HER2. Στα πλαίσια σταδιοποίησης, βρέθηκε βλάβη στον αριστερό πνεύμονα. Η αρχική σκέψη ήταν ότι πρόκειται για μετάσταση από το μαστό, όμως η θέση και η μορφολογία της δεν ήταν τυπική. Ακολούθησε βιοψία προς ιστολογική επιβεβαίωση και η απάντηση ήταν: Μορφολογικά και ανοσοϊστοχημικά ευρήματα συμβατά με αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα κυρίως συμπαγούς και σε μικρότερη αναλογία αδενοκυψελιδικού (acinar) και λεπιδικού τύπου, EGFR+. Η ίδια ασθενής είχε διαγνωστεί με λεμφοεπιθηλιακό καρκίνωμα παρωτίδας προ δετίας.

Η θεραπευτική απόφαση ήταν για φαρμακευτική και μη χειρουργική αντιμετώπιση. Βρίσκεται σε αναστολέα αρωματάσης για το μαστό και INN-gefitinib για τον πνεύμονα.

Έχουν περάσει περίπου 2 χρόνια, η ασθενής είναι σε άριστη κατάσταση, η βλάβη στο μαστό είναι ελάχιστη και έχει βελτιωθεί πολύ και η βλάβη του πνεύμονα.

2. Γυναίκα 59 χρονών, προσήλθε για έλεγχο μορφώματος δεξιού μαστού, το οποίο ήταν τυχαίο εύρημα σε απεικόνιση μετά από νόσηση από κορωνοϊό. Κλινικά, επρόκειτο για ευμεγέθη βλάβη που καταλάμβανε σχεδόν το άνω ημιμόριο του μαστού. Η βιοψία κατέδειξε μορφολογικά και ανοσοϊστοχημικά ευρήματα συμβατά με υψηλού βαθμού κακοήθειας τριπλά αρνητικό, μεταπλαστικό καρκίνωμα του μαζικού αδένου, με σαρκωματοειδείς χαρακτήρες στο παρόν υλικό. Στη σταδιοποίηση βρέθηκε ευμεγέθης βλάβη στο ήπαρ, που θεωρήσαμε ότι ήταν μεταστατική εστία από το μαστό. Αρχικά, ξεκίνησε εισαγωγική (neoadjuvant) χημειοθεραπεία με ταξάνη, καρβοπλατίνη και ανοσοθεραπεία, όμως η βλάβη του μαστού μεγάλωσε σημαντικά, ενώ η βλάβη στο ήπαρ παρέμεινε σταθερή. Έγινε αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος σε ifosfamide & doxorubicin, σαν θεραπεία σαρκώματος, με κάποια ανταπόκριση. Μη έχοντας άλλο σχήμα στην παρούσα φάση, αποφασίστηκε η χειρουργική εξαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας. Διενεργήθη μαστεκτομή δεξιά και βιοψία λεμφαδένων φρουρού, και η ιστολογική μας εξέπληξε: Μαζικός αδένας με παρουσία σε μεγάλη έκταση (περίπου 7εκ) ίνωσης, υαλοειδοποίησης και πλήρως νεκρωμένου νεοπλασματος, προφανώς του γνωστού στο ιστορικό της ασθενούς καρκινώματος του μαζικού αδένου, λόγω της προηγηθείσας θεραπείας. Σύστοιχος μασχαλιαίος λεμφαδένος ελεύθερος νεοπλασματος. Η βλάβη στο ήπαρ, αν και σταθερή, δεν έδειχνε σημεία ανταπόκρισης. Η επόμενη ενέργεια ήταν βιοψία ήπατος και η ιστολογική κατέδειξε χολαγγοκαρκίνωμα. Η ασθενής βρίσκεται σε φαρμακευτική αγωγή για τον όγκο του ήπατος και εφόσον, υπάρχει καλή ανταπόκριση, δρομολογείται τυπική δεξιά ηπατεκτομή.

Έχει περάσει 1 χρόνος από την αρχική δι-



άγνωση του μαστού και η ασθενής είναι σε πολύ καλή φυσική κατάσταση, χωρίς διαταραχές ηπατικής λειτουργίας.

3. Γυναίκα, 40 χρονών, υποβλήθηκε σε ογκεκτομή αριστερά και βιοψία λεμφαδένων φρουρού για ύποπτη βλάβη μετά από βιοψία. Η ιστολογική του χειρουργείου κατέδειξε ακτινωτή ουλή, εστίες άτυπης υπερπλασίας, όχι όμως κακοήθεια. 1,5 χρόνο μετά, εμφάνισε περιοχή DCIS δεξιού μαστού και η απόφασή της

ήταν για αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή και βιοψία λεμφαδένων φρουρού δεξιά, λόγω του ιστορικού. Κατά τη διερεύνηση του λεμφαδένων φρουρού δεξιά, βρέθηκε παθολογικός λεμφαδένας από μελάνωμα. Η πρωτοπαθής εστία ανακαλύφθηκε αμέσως μετά και επρόκειτο για σπίλο στην ράχη της ασθενούς. Ακολούθησε αγωγή για το μελάνωμα. Έχουν περάσει 5 χρόνια από την τελευταία επέμβαση και η ασθενής είναι ελεύθερη νόσου και

από τα δύο νεοπλάσματα.

Συμπερασματικά, η ύπαρξη πολλαπλών νεοπλασιών σύγχρονων ή μετάχρονων, δεν είναι όσο σπάνια νομίζουμε. Οφείλουμε να είμαστε σε εγρήγορση. Σίγουρα μια τέτοια ογκολογική κατάσταση, απαιτεί εξειδικευμένη αντιμετώπιση από ογκολογική ομάδα (multidisciplinary team).⁸

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Szczepaniak K., Nasierowska-Guttmejer A. The occurrence of gastrointestinal stromal tumors with second malignancies – Case series of a single institution experience. *Pathology - Research and Practice* 228 (2021) 153662.
2. Igor Motuzyuk, Oleg Sydoruk, Natalia Kovtun, Zinaida Palian, Yevhenii Kostyuchenko. Analysis of Trends and Factors in Breast Multiple Primary Malignant Neoplasms. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research Volume 12*: 1–9
3. Małgorzata Ławniczak et al. Synchronous and metachronous neoplasms in gastric cancer patients: A 23-year study. *World J Gastroenterol* 2014 June 21; 20(23): 7480-7487
4. Adel El-Badrawy. MDCT evaluation of synchronous breast carcinoma and other solid malignancies. *Breast Dis.* 2021;40(4):275-281. doi: 10.3233/BD-201065.
5. U. A. Kurlekar & A. S. Rayate. Synchronous Primary Malignancies in Breast and Kidney: A Rare Case Report. *Indian J Surg* (March–April 2015) 77(Suppl 1): S6–S9
6. Ayush Naik et al. Incidence of second primary malignant neoplasm in Malwa region of central India. *J Cancer Res Ther.* Jul-Sep 2018;14(5):999-1004. doi: 10.4103/0973-1482.183560.
7. Ziyi Yang et al. The clinical value of 18F-fluoroestradiol in assisting individualized treatment decision in dual primary malignancies. *Quant Imaging Med Surg* 2021;11(9):3956-3965
8. Michał Płachta et al. Strategy and early results of treatment of advanced cervical cancer patients with synchronous cancers observed in PET-CT imaging. *Ginekol Pol.* 2017;88(9):475-480. doi: 10.5603/GP.a2017.0087.
9. Jia Zhong, Lijun Di, Wen Zheng. Synchronous breast cancer and breast lymphoma: two case reports and literature review. *Chin J Cancer Res* 2014;26(3):355-359
10. Jung-Yu Kan et al. Clinical characteristics of patients with sporadic colorectal cancer and primary cancers of other organs. *Kaohsiung J Med Sci.* 2006 Nov;22(11):547-53
11. Iris Y. Sheng, Megan Kruse, Kathryn M. Leininger, and Moshe C. Ornstein. Tailoring Immunotherapy Treatment of Synchronous Renal Cell Carcinoma (RCC) and Triple-Negative Breast Cancer (TNBC). *Hindawi Case Reports in Oncological Medicine Volume 2019, Article ID 6246209, 2 pages*
12. Anastasios J. Karayiannakis, Stylianos Kakolyris, Georgios Kouklakis, Leonidas Chelis, Helen Bolanaki, Christos Tsilikidis, Constantinos Simopoulos. Synchronous Breast and Rectal Cancers in a Man. *Case Rep Oncol* 2011; 4:281–286.
13. Nyqvist Jenny et al. Metachronous and Synchronous Occurrence of 5 Primary Malignancies in a Female Patient between 1997 and 2013: A Case Report with Germline and Somatic Genetic Analysis. *Case Rep Oncol* 2017;10:1006–1012.
14. Eunhyun Lee, Yong-Il Ji. A Case of Uterine Carcinosarcoma Detected Simultaneously with Breast and Colon Cancer (Triple Primary Malignant Tumor). *Case Rep Oncol* 2018;11:431–435.
15. Andra Piciu, Alexandru Mester, George Rusu, Doina Piciu. Challenges in the Correct Assessment of a Case of Aggressive Thyroid Carcinoma with Synchronous Breast Cancer: A Case Report and Review of the Literature of Essential Role of Radiopharmaceuticals. *Curr Radiopharm.* 2021;14(2):85-91.
16. Koufopoulos N, Goudeli C, Pigadioti E, et al. (August 27, 2018) Synchronous Colonic Adenocarcinoma and Metastatic Lobular Carcinoma in a Colectomy Specimen: A Rare Finding. *Cureus* 10(8): e3207. DOI 10.7759/cureus.3207.
17. Weissman S, Sebow J, Gonzalez H H, et al. (March 21, 2019) Diagnosis of Primary Colorectal Carcinoma with Primary Breast Cancer: Associations or Connections?. *Cureus* 11(3): e4287. DOI 10.7759/cureus.4287.
18. Asaad A, Barron M, Rasheed N, et al. (February 12, 2021) The Rare Diagnosis of Synchronous Breast and Colonic Cancers: A Case Report and Review of Literature. *Cureus* 13(2): e13314. DOI 10.7759/cureus.13314.
19. Ebia M I, Capone S, Ricker C, et al. (June 06, 2021) A Case Series of Multiple Primary Malignancies Among Patients With Advanced Melanoma. *Cureus* 13(6): e15480. DOI 10.7759/cureus.15480.
20. Naik A, Bhandari V, Saadvik RY, Gupta KL, Kausar M, Batra M. Incidence of second primary malignant neoplasm in Malwa region of central India. *J Can Res Ther* 2018;14:999-1004.
21. O Merimsky et al. Multiple primary malignancies in association with soft tissue sarcomas. *Cancer.* 2001 Apr 1;91(7):1363-71. doi: 10.1002/1097-142(20010401)91:7.
22. Alberto Testori et al. Primary breast leiomyosarcoma and synchronous



homolateral lung cancer: a case report. J Thorac Dis 2017;9(12):E1054-E1059.

23. Nicole K. Fosko et al. Simultaneous primary invasive breast carcinoma and ipsilateral cutaneous melanoma of the back: Surgical approach and considerations, a case report. International Journal of Surgery Case Reports 84 (2021) 106155.

24. Alessandro Antonelli et al. Clinical features and prognosis of patients with renal cancer and a second malignancy. Urol Oncol. May-Jun 2012;30(3):294-

300. doi: 10.1016/j.urolonc.2010.04.013. Epub 2010 Sep 16.

25. Shan S, She J, Xue Z-q, Su C-x, Ren S-x, Wu F-y (2017) Clinical characteristics and survival of lung cancer patients associated with multiple primary malignancies. PLoS ONE 12(9): e0185485.

26. Orhan Ureyen et al. Co-existent breast and renal cancer. Ulus Cerrahi Derg 2015; 31: 238-40.

27. Hui-Yun Cheng et al. Clinical analysis of multiple primary malignancies in the digestive system: A hospital-based study.

World J Gastroenterol 2005;11(27):4215-4219.

28. Amr Elgazar et al. Synchronous breast invasive ductal carcinoma and clear cell renal carcinoma: case report and a review of literature. Journal of Surgical Case Reports, 2021;7, 1-3.

29. Zhihuang Hu et al. Hormone receptor expression correlates with EGFR gene mutation in lung cancer in patients with simultaneous primary breast cancer. Transl Lung Cancer Res 2020;9(2):325-336.



Θεραπεία του προχωρημένου τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού

Νικόλαος Κεντεποζίδης, MD, MSc, PhD

Παθολόγος Ογκολόγος, Διευθυντής Δ' Ογκολογικής Κλινικής Metropolitan General

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την πιο συχνή κακοήθεια των γυναικών. Πρόκειται για μία κακοήθεια με μεγάλη ετερογένεια, στην οποία ο τριπλά αρνητικός καρκίνος (ER -, PR -, Her2 -) αντιπροσωπεύει περίπου το 15-20 % στο σύνολο των διεγνωσμένων περιστατικών¹. Συγκρινόμενος με άλλους υπότυπους του καρκίνου του μαστού, ο τριπλά αρνητικός φαίνεται ότι αφορά γυναίκες νεαρότερης ηλικίας, εμφανίζει μεγαλύτερα ποσοστά απομακρυσμένων μεταστάσεων και παρουσιάζει μεγαλύτερα ποσοστά θνητότητας.

Για πολλά χρόνια, κύριο άξονα στη θεραπευτική αντιμετώπιση των γυναικών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού αποτελούσε η χημειοθεραπεία. Τα τελευταία χρόνια, όμως, στην εποχή της εξατομικευμένης θεραπείας, νέες θεραπευτικές επιλογές έχουν προστεθεί και οι οποίες αφορούν νέους βιολογικούς και στοχευτικούς παράγοντες (π.χ. ανοσοθεραπεία, PARP αναστολείς, Sacituzumab govitecan). Συγκρινόμενος με τον ER+ καρκίνο του μαστού, ο τριπλά αρνητικός

καρκίνος του μαστού εμφανίζει υψηλότερα ποσοστά παθολογοανατομικής ανταπόκρισης (pCR) και η χρήση της neo-adjuvant ΧΜΘ έχει γίνει το standard of care για αυτό τον υπότυπο. Μάλιστα, η εφαρμογή της χημειοθεραπείας στο neo-adjuvant setting οδηγεί περίπου σε πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση σε ποσοστό περίπου 30-40%, κάτι που μεταφράζεται και σε καλύτερα ποσοστά συνολικής επιβίωσης². Οι συνδυασμοί ανθρακυκλίνης με κυκλοφωσφαμίδη και στη συνέχεια η χορήγηση πακλιταξέλης φαίνεται ότι δίνουν τα καλύτερα αποτελέσματα σε αυτές τις ασθενείς. Έτσι, σύμφωνα και με τα NCCN guidelines εγκεκριμένα σχήματα στον τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού, αποτελούν και οι συνδυασμοί

Docetaxel/Cyclophosphamide,
Docetaxel/Adriamycin/
Cyclophosphamide, Adriamycin/
Cyclophosphamide,
Cyclophosphamide/Methotrexate/
Fluorouracil, Cyclophosphamide/
Adriamycin/Fluorouracil και
Cyclophosphamide/Epirubicin/
Fluorouracil.

Επίσης, με δεδομένο ότι μεγάλο μέρος

των ασθενών αυτών εμφανίζουν μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA-1 και BRCA-2, είναι πολύ πιθανό να βοηθηθούν από πλατινούχους συνδυασμούς χημειοθεραπείας. Αυτό φάνηκε και από δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες, τις CALGB 40603/Alliance και GeparSixto, στις οποίες η προσθήκη της καρμποπλατίνης στη χορηγούμενη χημειοθεραπεία κατέδειξε μεγαλύτερα ποσοστά pCR³. Επιπλέον, καθώς έχει βρεθεί ότι οι γυναίκες με αυτόν τον υπότυπο καρκίνου του μαστού, οι οποίες έχουν υπολειπόμενη νόσο μετά από τη χορήγηση νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας, συνήθως έχουν πτωχή πρόγνωση, μελετήθηκε με την CREATE-X μελέτη η επικουρική χορήγηση καπεσιταμπίνης και βρέθηκε ότι κατέδειξε όφελος τόσο στο ελεύθερο νόσου διάστημα όσο και στη συνολική επιβίωση⁴.

Οι αναστολείς ανοσολογικού ελέγχου, όπως είναι το PD-L1 και ο συνδέτης του PD-L1, έχουν γίνει σημαντικοί θεραπευτικοί στόχοι, καθώς ρυθμίζουν την ενεργοποίηση των T-κυττάρων καταστέλλοντας έτσι την ανάπτυξη του όγκου. Αυτό που έχει βρεθεί πρόσφατα είναι ότι αρκετές ασθενείς με τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού παρουσιάζουν υψηλή έκ-



φραση του PD-L1 (σε σχέση με άλλους υπότυπους του καρκίνου του μαστού), πράγμα που σχετίζεται με αξιοσημείωτη γενομική αστάθεια και αυξημένη ανοσογονικότητα του όγκου, καθιστώντας τις ασθενείς αυτές καλές υποψήφιες για ανοσοθεραπεία με το Atezolizumab και το Pembrolizumab. Η μελέτη IMpassion 130 συνέκρινε την προσθήκη Atezolizumab σε Nab-Paclitaxel σε ασθενείς με de novo τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού ανάλογα με την έκφραση του PD-L1. Στις ασθενείς οι οποίες είχαν έκφραση του PD-L1, η προσθήκη του Atezolizumab οδήγησε σε αύξηση της ολικής επιβίωσης και του PFS. Αργότερα, όμως, στη μελέτη IMpassion 131 η προσθήκη του Atezolizumab στο Paclitaxel δεν οδήγησε σε αύξηση ούτε της ολικής επιβίωσης ούτε και του PFS, ακόμα και στις ασθενείς οι οποίες εξέφραζαν το PD-L1⁵, γεγονός που οδήγησε τελικά τον FDA να αποσύρει την έγκριση για το μεταστατικό τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού. Σε ότι έχει να κάνει με το Pembrolizumab, η μελέτη KEYNOTE-355 αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα από την προσθήκη του στη χημειοθεραπεία μη προθεραπευμένων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού. Η προσθήκη λουτίν της ανοσοθεραπείας στη χημειοθεραπεία έδωσε πολύ καλά αποτελέσματα στο PFS και το OS, με τα αποτελέσματα να είναι ακόμα καλύτερα στην υποομάδα των γυναικών οι οποίες παρουσίαζαν έκφραση του PD-L1, γεγονός που έδωσε έγκριση στο Pembrolizumab για τη θεραπεία των ασθενών με μεταστατική νόσο και έκφραση του PD-L1 με CPS (Combined Positive Score) ≥ 10 . Επιπλέον, με τη μελέτη KEYNOTE-522 αξιολογήθηκε η προσθήκη του Pembrolizumab στο neo-

adjuvant setting μαζί με χημειοθεραπεία σε ασθενείς με πρώιμο τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού. Στη μελέτη αυτή φάνηκε ότι η προσθήκη της ανοσοθεραπείας έδωσε μεγαλύτερα ποσοστά pCR, ένα όφελος το οποίο ήταν ανεξαρτήτως της έκφρασης του PD-L1⁶.

Το PARP είναι μια πρωτεΐνη που παίζει διάφορους ρόλους σε κυτταρικές διεργασίες, κυρίως στην επισκευή του DNA και τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να χρησιμοποιήσουν το PARP για την επιδιόρθωση βλάβης του DNA και με τον τρόπο αυτό να συνεχίσουν την ανεξέλεγκτη ανάπτυξή τους. Οι αναστολείς PARP εμποδίζουν τις πρωτεΐνες αυτές να αποκαταστήσουν τα κατεστραμμένα καρκινικά κύτταρα και είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι στις ασθενείς με κληρονομικό καρκίνο του μαστού, οι οποίες έχουν γαμετικές μεταλλάξεις BRCA 1 και BRCA 2. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν το Olaparib και το Talazoparib, δύο αναστολείς που έχουν πάρει έγκριση στη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού και γαμετικές μεταλλάξεις των BRCA 1/2 μετά από θεραπεία με ανθρακυκλίνη και ταξάνη και των οποίων ο όγκος είναι αρνητικός στον υποδοχέα Her27. Στη μελέτη OlympiAD, η χορήγηση του Olaparib σε γυναίκες με μεταστατικό Her2- καρκίνο του μαστού οδήγησε σε αύξηση του PFS, χωρίς όμως αντίστοιχη αύξηση και στην ολική επιβίωση. Αντίστοιχα, στη μελέτη EMBRACA, η χορήγηση του Talazoparib σε γυναίκες με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού και γαμετικές μεταλλάξεις των BRCA1/2 συγκρινόμενο με χημειοθεραπεία εκλογής του θηράποντα, οδήγησε σε αύξηση του PFS, όσο και σε αύξηση της συνολικής επιβίωσης (22 μή-

νες έναντι 19 μηνών).

Το Sazituzumab govitecan είναι ένα σύζευγμα αντισώματος-φαρμάκου που αναγνωρίζει το Trop-2 και στρέφεται εναντίον του. Το μόριο SN-38 είναι ένας αναστολέας της τοποϊσομεράσης Ι, το οποίο συνδέεται ομοιοπολικά με το αντίσωμα μέσω ενός συνδέτη ικανού να υδρολυθεί. Στη μελέτη ASCENT μελετήθηκε η χορήγηση Sazituzumab govitecan σε ασθενείς με ανεγχείρητο ή μεταστατικό τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού, οι οποίες έχουν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες συστηματικές θεραπείες. Μάλιστα, συγκρινόμενο με χημειοθεραπεία της επιλογής του θηράποντα, το Sazituzumab χορηγούμενο σε δοσολογία 10mg/kg ΒΣ τις ημέρες^{1, 8} σε κύκλο 21 ημερών έδωσε πολύ καλύτερα αποτελέσματα τόσο στο PFS (4,8 μήνες έναντι 1,7 μηνών) όσο και στη συνολική επιβίωση (11,8 μήνες έναντι 6,9 μηνών αντίστοιχα) 8. Επίσης, το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοιο στα δύο σκέλη της μελέτης ASCENT και αφορούσε κυρίως ουδετεροπενία, διάρροια, αλωπεκία, ναυτία, κόπωση και αναιμία. Η χορήγησή του μείωσε τον κίνδυνο θανάτου κατά 57%, γεγονός το οποίο σε συνδυασμό με τα προηγούμενα δεδομένα, οδήγησε τόσο τον FDA όσο και στη συνέχεια τον EMA να δώσουν την έγκριση για το Sazituzumab Govitecan στη θεραπεία του μεταστατικού τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού.

Συμπερασματικά, βλέπουμε ότι, παρότι ο τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού είναι μία νόσος που δεν έχει καλή πρόγνωση και στην οποία η χημειοθεραπεία αποτελούσε τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας, τα τελευταία χρόνια έχουν αυξηθεί οι θεραπευτικές μας επιλογές για αυτό τον υπότυπο του καρκίνου του μαστού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bilani, N.; Zabor, E.C.; Elson, L.; Elimimian, E.B.; Nahleh, Z. Breast cancer in the United States: A cross-sectional overview. *J. Cancer Epidemiol.* 2020, 2020, 6387378.
2. Biswas, T.; Efird, J.T.; Prasad, S.; Jindal, C.; Walker, P.R. The survival benefit of neoadjuvant chemotherapy and pCR among patients with advanced stage

- triple negative breast cancer. *Oncotarget* 2017, 8, 112712.
3. Von Minckwitz, G.; Schneeweiss, A.; Loibl, S.; Salat, C.; Denkert, C.; Rezai, M.; Blohmer, J.U.; Jackisch, C.; Paepke, S.; Gerber, B. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): A randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014, 15, 747–756.

4. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017;376(22):2147–59.
5. Miles, D.; Gligorov, J.; André, F.; Cameron, D.; Schneeweiss, A.; Barrios, C.; Xu, B.; Wardley, A.; Kaen, D.; Andrade, L.; et al. Primary results from IMpassion131,



a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann. Oncol.* 2021, 32, 994–1004.

6. Schmid, P.; Cortes, J.; Puzstai, L.; McArthur, H.; Kümmel, S.; Bergh, J.; Denkert, C.; Park, Y.H.; Hui, R.; Harbeck,

N.; et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382, 810–821.

7. Litton, J.K.; Rugo, H.S.; Ettl, J.; Hurvitz, S.A.; Gonçalves, A.; Lee, K.H.; Fehrenbacher, L.; Yerushalmi, R.; Mina, L.A.; Martin, M.; et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N. Engl.*

J. Med. 2018, 379, 753–763.

8. Bardia, A.; Hurvitz, S.A.; Tolaney, S.M.; Loirat, D.; Punie, K.; Oliveira, M.; Brufsky, A.; Sardesai, S.D.; Kalinsky, K.; Zelnak, A.B.; et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.*



Σύγχρονη ακτινοθεραπευτική προσέγγιση στον καρκίνο του μαστού

Ιωάννης Γεωργακόπουλος

Ακτινοθεραπευτής Ογκολόγος, Επίκουρος Καθηγητής Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας Αρεταίειο Νοσοκομείο

Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια, τόσο η καλύτερη κατανόηση της βιολογίας του καρκίνου του μαστού όσο και η εφαρμογή αποτελεσματικότερων θεραπειών, έχουν οδηγήσει σε σαφέστερα καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα και πρόγνωση.

Στο πλαίσιο αυτό και η ακτινοθεραπεία, ακολουθώντας φυσικά και την εξέλιξη της τεχνολογίας, έχει να επιδείξει σημαντική πρόοδο. Η σημασία της ακτινοβολήσης των επιχώριων λεμφαδένων, τα βραχύχρονα υποκλασματοποιημένα σχήματα θεραπείας, η επιταχυνόμενη μερική ακτινοβολήση του μαστού και οι σύγχρονες τεχνικές με βέλτιστη απόδοση της ακτινοβολίας, έχουν οδηγήσει στη σύγχρονη εξατομικευμένη ακτινοθεραπευτική προσέγγιση στον καρκίνο του μαστού.

Ακτινοβολήση επιχώριων λεμφαδένων

Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας των επιχώριων λεμφαδένων σε περίπτωση θετικής λεμφαδενικής νόσου μετά από χειρουργείο, αποτέλεσε αντικείμενο συζήτησης και έρευνας εδώ και πολλές δεκαετίες. Είτε μετά από συντηρητικό χειρουργείο είτε μετά από χειρουργείο μαστεκτομής,

πλήθος μελετών προσπάθησαν να καθορίσουν τον ρόλο της ακτινοβολήσης των επιχώριων λεμφαδένων. Οι σημαντικές μετα-αναλύσεις της ομάδας ερευνητών του Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) έδειξαν ότι σε ασθενείς με λεμφαδενικό φορτίο νόσου, υπάρχει ξεκάθαρο όφελος στον τοπικό έλεγχο της νόσου, όφελος που μεταφραζόταν και σε θετικό αντίκτυπο στην επιβίωση στην περίπτωση ύπαρξης ικανού αριθμού (πλέον των 3) διηθημένων λεμφαδένων στο παρασκεύασμα.^{1,2} Η ίδια ομάδα ερευνητών το 2018 ανακοίνωσε τα αποτελέσματα και νεότερης μετα-ανάλυσης 14 μελετών με πάνω από 13000 ασθενείς, όπου φάνηκε ξεκάθαρο απόλυτο όφελος τόσο στον τοπικό έλεγχο όσο και στην επιβίωση (2.9 και 4% αντίστοιχα).³ Στο ίδιο ακριβώς συμπέρασμα καταλήγουν και άλλες τυχαίοποιημένες μελέτες και μετα-αναλύσεις αυτών, όπως η μετα-ανάλυση από τον Budach η οποία μάλιστα καταδεικνύει και επιπρόσθετα την σημασία της ακτινοβολήσης και των λεμφαδένων της έσω μαστικής αλυσού.⁴

Όλα αυτά τα δεδομένα έχουν αναδείξει την σημασία, επί ενδείξεων της ακτινοβολήσης των επιχώριων λεμφαδένων και έχουν διαμορφώσει τις σχετικές κα-

τευθυντήριες οδηγίες.

Ρόλος ακτινοθεραπείας μασχαλιαίων λεμφαδένων, επί θετικού φρουρού λεμφαδένα

Ακολουθώντας την αναμενόμενη αναστάτωση από την δημοσίευση της γνωστής ACOSOG Z0011 μελέτης, το 2014 ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης AMAROS.^{5,6} Σε αυτήν την επίσης πολύ γνωστή μελέτη, 1425 ασθενείς με T1 ή T2 νόσο τυχαιοποιήθηκαν μετά από ανεύρεση θετικού φρουρού λεμφαδένα, είτε σε περαιτέρω χειρουργείο μασχαλιαίου λεμφαδενικού καθαρισμού είτε σε ακτινοθεραπεία μασχαλιαίων λεμφαδένων. Μετά από ένα μέσο διάστημα παρακολούθησης 6 ετών, δεν υπήρχε καμία διαφορά στην ειδική για τη νόσο επιβίωση και στην συνολική επιβίωση, καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στον τοπικό έλεγχο, ενώ αντίθετα υπήρχε διαφορά με στατιστική σημαντικότητα στην εμφάνιση λεμφοειδήματος εις βάρος του χειρουργείου. Το 2017 δημοσιεύεται η μελέτη OTOASOR με παρόμοιο σχεδιασμό, τα αποτελέσματα της οποίας ήταν ταυτόσημα. Στην οκταετία δεν φάνηκε καμία διαφορά στον τοπικό έλεγχο, στην ειδική και στην συνολική επιβίωση



και οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ακτινοθεραπεία μετά από ανεύρεση θετικού φρουρού λεμφαδένα, δεν υπολείπεται του χειρουργικού λεμφαδενικού καθαρισμού.⁷ Τέλος, το 2019 η μελέτη AMAROS ανακοινώνει τα επικαιροποιημένα αποτελέσματά της στην δεκαετία. Στο σκέλος της λεμφαδενεκτομής υπήρχαν 7 περιπτώσεις υποτροπής σε λεμφαδένες, έναντι 11 στο σκέλος της ακτινοθεραπείας, με έναν σχετικό στιγμιαίο κίνδυνο (hazard ratio) της τάξης του 1.71 (CI95%: 0,67–4.39; $p = 0.365$). Δε φάνηκε επίσης, καμία διαφορά στην συνολική επιβίωση ενώ εξακολουθούσε να υπάρχει όφελος ως προς την εμφάνιση λεμφοιδήματος υπέρ της ακτινοθεραπείας (14.6% έναντι 29.4%, $p < 0.0001$).⁸

Μερική ακτινοβολήση μαστού

Δεδομένα από μεγάλες χειρουργικές σειρές καταδεικνύουν ότι η συντρυπτική πλειονότητα των τοπικών υποτροπών μετά από χειρουργείο διατήρησης του μαστού, αφορούν στην περιοχή εγγύτατα της αρχικής εντόπισης της νόσου. Το 2002 ο Veronezi ανακοινώνει σχετικά, ότι τουλάχιστον το 80% των περιπτώσεων υποτροπής εντοπίζονται στην περιοχή της κοίτης του όγκου.⁹ Η γνώση αυτή, έδωσε το έναυσμα της ερευνητικής αξιολόγησης της μερικής έναντι της πλήρους ακτινοβολήσης του μαστού, προς αποφυγή και της πιθανής τοξικότητας αυτής. Ήδη από τις προηγούμενες δεκαετίες, υπήρχαν δεδομένα στη σχετική βιβλιογραφία, με αντικρουόμενα όμως αποτελέσματα αφού και κατόπιν μετα-αναλύσεων σχετικών μελετών, η μερική ακτινοβολήση, σχετιζόταν με μη αποδεκτά ποσοστά τοπικής υποτροπής θέτοντας το κρίσιμο ζήτημα της αυστηρής επιλογής ασθενών.

Το 2019 δημοσιεύονται ταυτόχρονα τα αποτελέσματα δύο μεγάλων προοπτικά τυχαιοποιημένων μελετών. Στην πρώτη από αυτές, ασθενείς με DCIS ή νόσο σταδίου I – II, τυχαιοποιήθηκαν είτε σε κλασική εξωτερική ακτινοθεραπεία εφ' ολοκλήρου του μαστού, είτε σε επιταχυνόμενη μερική ακτινοβολήση μαστού. Μετά από μέσο διάστημα παρακολούθησης δέκα ετών, το ποσοστό τοπικής

υποτροπής ήταν 4.6% για το σκέλος της μερικής ακτινοβολήσης έναντι 3.9% της κλασικής, με άριστο προφίλ τοξικότητας και για τα δύο σκέλη ασθενών(10). Αντίστοιχα, η πολυκεντρική μελέτη RAPID κατέδειξε παρόμοια αποτελέσματα με ταυτόσημα ποσοστά τοπικών υποτροπών και μάλιστα μείωση του ποσοστού οξείας τοξικότητας από την άποψη του ερυθήματος, για το σκέλος της μερικής ακτινοβολήσης.¹¹

Αυτές οι δύο μελέτες έχουν πλέον επαναφέρει στέρεα το ζήτημα της μερικής έναντι της ακτινοβολήσης όλου του μαστού και αποτελεί πλέον με βάση και τις σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες βάσιμη θεραπευτική επιλογή σε αυστηρά επιλεγμένη κατηγορία ασθενών με χαμηλό κίνδυνο υποτροπής (pT1, pN0, RO, G1-2, HR+, ηλικία > 50, μη λοβιακό και χωρίς εκτεταμένο DCIS).

Υποκλασματοποιημένα σχήματα ακτινοθεραπείας

Η κλασική κλασματοποίηση στον καρκίνο του μαστού αναφέρεται σε 30 συνεδρίες ή κλάσματα ακτινοθεραπείας με ημερήσια δόση 2 Gy, έχοντας ως στόχο την απόδοση της θεραπευτικής επικουρικής δόσης των 60 Gy. Ήδη εδώ και τουλάχιστον δύο δεκαετίες είχαν εκπονηθεί καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες οι οποίες ανέλυσαν τον ρόλο της αύξησης της ημερήσιας δόσης ακτινοβολίας (της τάξης τυπικά των 2.7 Gy) με συνυπό μείωση του αριθμού των συνολικών κλασμάτων θεραπείας (19 ή 20 έναντι 30). Οι START μελέτες από τη Μ. Βρετανία με πιο πρόσφατη την START B μελέτη, έδειξαν ότι τα υποκλασματοποιημένα σχήματα θεραπείας είναι απολύτως ασφαλή, με τα ίδια ακριβώς θεραπευτικά αποτελέσματα με τα κλασικά παλιότερα σχήματα θεραπείας.¹² Αντίστοιχα και άλλες μελέτες, έχουν δημοσιεύσει τα αποτελέσματά τους και πλέον τα ώριμα αυτά δεδομένα, έχουν αλλάξει την ακτινοθεραπευτική προσέγγιση στον καρκίνο του μαστού, εφαρμόζοντας συντομότερα από την άποψη του συνολικού χρόνου διάρκειας, σχήματα ακτινοθεραπείας.

Τεχνικές διαμορφούμενης έντασης δόσης (Intensity Modulated Radiation

Therapy – IMRT) και τεχνικές ακτινοθεραπείας με ενεργό έλεγχο της αναπνοής (Active Breath Control – ABC)

Η εξέλιξη της τεχνολογίας και τα υπερσύγχρονα υπολογιστικά συστήματα που έχουμε πλέον στη διάθεσή μας, καθιστούν εφικτό τον άριστο σχεδιασμό και απόδοση της ακτινοβολίας με στόχο την βέλτιστη θεραπευτική δόση στην περιοχή ενδιαφέροντος και την παράλληλα μικρή δόση στους υγιείς ιστούς. Στο πλαίσιο αυτό ακριβώς, με τις τεχνικές διαμορφούμενης έντασης δόσης (IMRT), έχουμε τη δυνατότητα να βελτιστοποιήσουμε και να διαμορφώσουμε τη χορηγούμενη δόση ακτινοβολίας, με τέτοιο τρόπο ώστε η υψηλής έντασης ακτινοβολία να καλύπτει αυστηρά την περιοχή του μαστού, ενώ η χαμηλής έντασης μόνο, να διαχέεται στους υγιείς ιστούς με συνέπεια την μείωση της τοξικότητας. Παράλληλα, η δυνατότητα καθημερινής απεικόνισης με αξονική τομογραφία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, δίνει τη δυνατότητα ελέγχου σε πραγματικό χρόνο της ορθής ακτινοβολήσης των ασθενών (ακτινοθεραπεία που καθοδηγείται από την απεικόνιση – Image Guided Radiation Therapy – IGRT).

Πλήθος συγκριτικών μελετών αυτών των σύγχρονων τεχνικών με τις παλαιότερες τεχνικές στον καρκίνο του μαστού, δείχνουν σαφέστατα την υπεροχή από την άποψη της μείωσης της τοξικότητας κυρίως από τον πνεύμονα και την καρδιά. Τόσο η δόση στο πνευμονικό παρέγχυμα όσο και η δόση στον καρδιακό μυ και κυρίως στον πρόσθιο καπνόντα κλάδο περιορίζονται σημαντικά.¹³

Σε αυτό ακριβώς το πλαίσιο, η εισαγωγή στην κλινική πράξη ακόμη πιο εξελιγμένων τεχνικών όπως η ακτινοθεραπεία με ενεργό έλεγχο της αναπνοής (ABC), διασφαλίζουν την ακόμη πιο ασφαλή απόδοση της ακτινοβολίας για περιπτώσεις ακτινοθεραπείας αριστερού μαστού. Κατά τις τεχνικές αυτές, καθ' όλη τη διάρκεια της ημερήσιας θεραπείας, παρακολουθείται συνεχώς η αναπνοή της ασθενούς. Η απόδοση της θεραπείας γίνεται μόνο κατά τη διάρκεια βαθιάς εισπνοής και κατά συνέπεια επιτυγχάνεται η απομάκρυνση του θωρακικού κλωβού

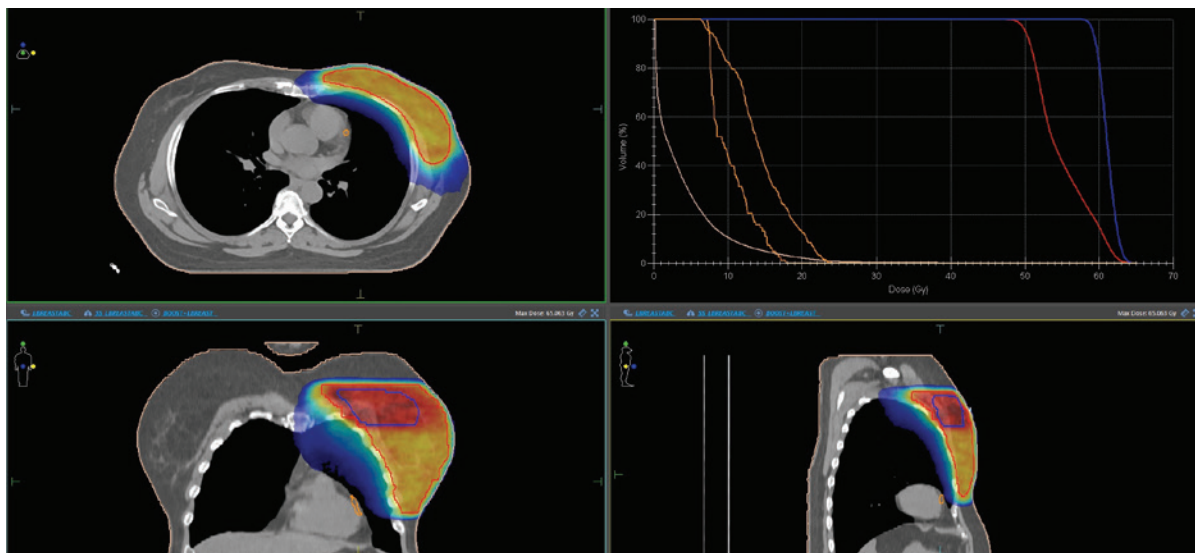
και κατ' επέκταση του μαστού από την καρδιά ενώ παράλληλα περιορίζεται η κινητικότητα του πνευμονικού παρεγχύματος (Εικ 1). Μελέτες αποτελεσματικότητας της τεχνικής αυτής καταδεικνύουν την απειροελάχιστη δόση ακτινοβολίας στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο και στην

καρδιά, περιορίζοντας τη δυνητικά σημαντική απώτερη τοξικότητα της ακτινοθεραπείας.¹⁴

Συμπεράσματα

Η καλύτερη κατανόηση της ραδιοβιολογίας της νόσου, η εξέλιξη της τεχνολογί-

ας, τα αποτελέσματα πλήθους τυχαιοποιημένων μελετών, διαμορφώνουν το πλαίσιο της ακτινοθεραπευτικής προσέγγισης στον καρκίνο του μαστού, έχοντας πλέον ήδη φτάσει στην εξατομικευμένη ακτινοθεραπεία ακριβείας.



Εικόνα 1

Ασθενής με ιστορικό χειρουργηθέντος Ca αριστερού μαστού. Ακτινοθεραπεία με τεχνική διαμορφούμενης έντασης δέσμης με καθημερινή απεικόνιση κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ενεργό έλεγχο αναπνοής (IMRT/IGRT – ABC). Βέλτιστη κάλυψη δόσης ακτινοβολίας μαστού και χειρουργικής κοιλότητας (κίτρινη και κόκκινη απόχρωση δόσης ακτινοβολίας αντίστοιχα). Απειροελάχιστη επιβάρυνση πνεύμονος (μπλε απόχρωση δόσης), καρδιάς και πρόσθιου κατιόντος κλάδου (πορτοκαλί χρώμα).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Darby S, McGale P, Correa C, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), 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 randomized trials. *Lancet*. 2011 Nov 12;378(9804):1707-16.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomized trials. *Lancet* 2014; 383: 2127–35
3. Dodwell D, Taylor C, McGale P, et al. Abstract GS4-02: Regional lymph node irradiation in early stage breast cancer: An EBCTCG meta-analysis of 13,000 women in 14 trials 2019.
4. Budach W, Kammers K, Boelke E, et al. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol*. 2013 Nov 14;8:267.
5. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2011;305(6):569–575.
6. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1303–10.
7. Savolt A, Peley G, Polgar C, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: the optimal treatment of the axilla - surgery or radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: a randomized, single Centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43:672–9.
8. Rutgers E, Donker M, Poncet C, et al. Abstract GS4-01: Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: 10 year follow up results of the EORTC AMAROS trial (EORTC 10981/22023). *Cancer Research* 2019;79:GS4-01-GS4
9. Veronesi U, Cascinelli N, Marianni L, et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized



Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1227-1232

10. Vicini FA, Cecchini RS, White JR, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet* 2019;14;394(10215):2155–64.

11. Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation

after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *Lancet* 2019; Lancet 2019; 394: 2165–72.

12. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9618):1098-107.

13. Jagsi R, Griffith KA, Moran JM, et al. Comparative Effectiveness Analysis of

3D-Conformal Radiation Therapy Versus Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) in a Prospective Multicenter Cohort of Patients With Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022 Mar 1;112(3):643-653.

14. Eldredge-Hindy H, Lockamy V, Crawford A, et al. Active Breathing Coordinator reduces radiation dose to the heart and preserves local control in patients with left breast cancer: report of a prospective trial. *Practical Radiation Oncology* 2015, 5(1), 4–10.



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



Πρόβλεψη = Βεβαιότητα

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

Το μόνο τεστ
με ξεκάθαρη
πρόβλεψη
οφέλους από τη
χημειοθεραπεία

Κλινική Μελέτη

RxPONDER

Οι N1 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
με RS® 0-25 δεν είχαν
όφελος από τη χημειοθεραπεία.

Κλινική Μελέτη

TailorX

Πάνω από το 80% των N0 ασθενών
που εξετάστηκαν με OncotypeDX®
δεν είχαν όφελος από τη χημειοθεραπεία.

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

ΝΑΙ

Χημειοθεραπεία

ΟΧΙ

Χημειοθεραπεία

Καλύπτεται από τον ΕΟΠΥΥ
για N0 & N1

Συστήνεται
στις κατευθυντήριες οδηγίες
ASCO® & NCCN®

1. Sparano et al. N Engl J Med. 2015.
2. Sparano et al. N Engl J Med. 2018.
3. Petkov et al. npj Breast Cancer. 2016.
4. Stemmer et al. npj Breast Cancer. 2019.
5. Kalinsky et al. SABCs 2020. G53-00.
6. Albain et al. Lancet Oncol. 2010.
7. Zhang et al. Breast Can Res Treat. 2020.
8. Stemmer et al. npj Breast Cancer. 2017.



Genekor

oncotypeDX®
Breast Recurrence Score

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



SOMATEX

MEDICAL TECHNOLOGIES





The next level in ultrasound breast biopsy procedures

BD EleVation™ Breast Biopsy System

This ergonomic, handheld vacuum-assisted device is engineered to elevate expectations.

- Single Insertion Multiple Sample (SIMS™) Technology
- Available in 10G, 12G and 14G
- Average 9-second sampling time*

The BD EleVation™ Breast Biopsy System gives you the flexibility to handle different lesions and different locations with confidence.

Sample container

- Illuminated sample container
- Enables you to visualize sample tissue for faster clinical decision-making
- Easy to remove and fits into a standard formalin container for transfer to pathology lab



TriConcave™ tip

- Sharp needle for ease of penetration

Echogenic markings on cutting cannula

- Enables visualization under ultrasound

Integrated coaxial cannula

Optional prime/pierce

Lightweight, low-profile driver

- Well-balanced and ergonomic to facilitate sampling in all clock positions and easy access to lesions in all locations of the breast
- Durable to withstand repeated torque, reasonable drops, and multiple cleanings without damage or discoloration

Bard Hellas S.A.

1 Filellinon str. & Megalou Alexandrou, Gr 16452, Argiroupoli, Athens, Greece

Phone: +30 210 969 0770, Fax: +30 210 962 8810, www.bd.com/Greece

BD-49287

© 2018 BD. BD, BD Logo, and all other trademarks are property of Becton, Dickinson and Company.



*NOTE: Average sample time was observed in a preclinical model. Preclinical testing may not be predictive of actual clinical outcomes. Different test methods may yield different results. Data on File. Bard Peripheral Vascular, Inc., Tempe, AZ.





Οι ασθενείς με **HER2+** καρκίνο του μαστού αφιερώνουν
έως 100 ώρες κάθε χρόνο για την θεραπεία τους.^{1,2}

**Πως μπορείτε να προσφέρετε θεραπεία υψηλής ποιότητας που να είναι
ταυτόχρονα αποτελεσματική και αποδοτική;**

Το **PHESGO®** συνδυάζει τα πλεονεκτήματα του PERJETA®, Herceptin® σε μια ένεση υποδόριας
μορφής, **σταθερού συνδυασμού που μπορεί να χορηγηθεί μέσα σε 5 λεπτά.**¹⁻⁴

Η εγκαθιδρυμένη θεραπεία για τον **HER2+** καρκίνο
του μαστού πλέον χορηγείται σε πολύ λιγότερο
χρόνο^{12,411} και δίνει την δυνατότητα μείωσης της
απόρριψης ποσοτήτων φαρμάκου λόγω ρύθμισης
της δόσης και δύναται να απελευθερώσει έως

70%

του χρόνου του
νοσηλευτικού
προσωπικού¹²⁻¹⁵

&

90%

του χρόνου που περνάει
ο ασθενής στην καρέκλα
έγχυσης¹²⁻¹⁵

PHESGO®
PERTUZUMAB-TRASTUZUMAB
Go there

Η εξοικονόμηση χρόνου και πόρων προκύπτει από τις αντίστοιχες
συγκριτικές μελέτες του Herceptin SC έναντι του Herceptin IV¹²⁻¹⁵

Πληροφορίες για την ασφάλεια: Για Επαγγελματίες Υγείας

Οι πιο συχνές ADRs (≥30%) που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που
υποβλήθηκαν σε θεραπεία με PHESGO ή ενδοφλέβια περτουζουμάμπη
σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία ήταν η
αλωπεκία, η διάρροια, η ναυτία, η αναμία, η εξασθένιση και η
αρθραλγία. Για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε όπως
παραπεμφθείτε στην ΠΧΠ του φαρμάκου που παρατίθεται κάτωθεν.

Πληροφορίες για την κύηση: Για Επαγγελματίες Υγείας

Εάν μία ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει PHESGO, ή εντός 7 μηνών
μετά την τελευταία δόση του PHESGO, παρακαλούμε να αναφέρετε
αμέσως την εγκυμοσύνη στην τοπική Μονάδα Φαρμακοεπαγρύπνησης
της Roche (HELLAS) ΑΕ στα παρακάτω στοιχεία.

Επιπρόσθετες πληροφορίες θα ζητηθούν κατά τη διάρκεια μίας
εγκυμοσύνης με έκθεση στο PHESGO και κατά τη διάρκεια του πρώτου
χρόνου ζωής του βρέφους. Αυτό θα δώσει στη Roche τη δυνατότητα να
κατανοήσει καλύτερα την ασφάλεια του PHESGO και να παρέχει
κατάλληλες πληροφορίες στις υγειονομικές αρχές, στους παρόχους
υγειονομικής περίθαλψης και στους ασθενείς. Για περισσότερες
πληροφορίες παρακαλούμε ανατρέξτε στην ΠΧΠ του PHESGO.

PHESGO Τρόπος διάθεσης: Με περιορισμένη ιατρική συνταγή.

Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδικότητα και
εμπειρία.

Phesgo 1200mg / 600mg Ελλάδα: Ν.Τ.: 5.316,43 € Λ.Τ.: 6.393,10 €	Phesgo 1200mg / 600mg Κύπρος: Μ.Λ.Τ.: 7.249,43 €
Phesgo 600mg / 600mg Ελλάδα: Ν.Τ.: 3.382,85 € Λ.Τ.: 4.067,94 €	Phesgo 600mg / 600mg Κύπρος: Μ.Λ.Τ.: 4.710,46 €

Βιβλιογραφία

1. PERJETA Summary of Product Characteristics. 2. Herceptin Summary of
Product Characteristics. 3. PHESGO Summary of Product Characteristics. 4.
Tan AR, et al. *Lancet Oncol* 2021;22:85-97. 5. Ditsch N et al. *Breast Care* 2019;
14: 224-245. 6. NCCN Guidelines Version 5.2020 - Invasive Breast Cancer.
Published July 2020. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx 7. Cardoso F et al. *Ann Oncol* 2018; 29: 1634-1657. 8.
Cardoso F et al. *Ann Oncol* 2019; 30: 1194-1220. 9. Burstein NJ et al. *Ann
Oncol* 2019; 30: 1541-1557. 10. Pivot X et al. *Ann Oncol* 2014; 25: 1979-1987. 11.
Ismael G et al. *Lancet Oncol*. 2012;13: 869-78. 12. De Cock E et al. *European
Cancer Congress* 2013, abstract #P128. 13. Maniadas N et al. *Journal of
Cancer Policy* 2017. Accessed at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcpcp.2017.05.001>.
14. Lopez-Vivanco G et al. *Clin Transl Oncol* 2017; 19: 1454-1461. 15. De Cock E
et al. *Cancer Med* 2016; 5: 389-397.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. 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.
Πρέπει να γίνεται αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες
ενέργειες θα πρέπει να αναφέρονται ως εξής: **Ελλάδα:** στη Μονάδα
Φαρμακοεπαγρύπνησης της Roche (Hellas) Α.Ε., είτε αποστέλλοντας e-mail
(hellas.drugsafety@roche.com), είτε τηλεφωνικώς (+30 2106166100). **Κύπρος:** στο
Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης της εταιρείας Γ.Α. Σταμάτης & Σία Λτδ, είτε
αποστέλλοντας e-mail (drugsafety@stamatis.com), είτε τηλεφωνικώς (+357
22-257200) ή μέσω Φαξ (+357 22-257300).

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

Ελλάδα: ROCHE (Hellas) A.E.
Αλαμάνος 4 & Δελφίνων,
151 25 Μαρούσι, Αττική, Τηλ: 210 6166100,
email: hellas.medinfo@roche.com
800 111 93 00 (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)
Κύπρος: Γ.Α. Σταμάτης & Σία Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76



▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Phesgo 600 mg/600 mg ενέσιμο διάλυμα

Phesgo 1200 mg/600 mg ενέσιμο διάλυμα

Ενέσιμο διάλυμα. Διαυγές προς ιριδίζον διάλυμα, άχρωμο προς ελαφρώς καστανό, με pH 5.2-5.8, ωσμοτικότητα 270-370 και 275-375 mOsmol/kg για τα διαλύματα 1200 mg/600 mg και 600 mg/600 mg, αντίστοιχα. **2. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση:** **Phesgo 600 mg/600 mg ενέσιμο διάλυμα:** Ένα φιαλίδιο 10 mL διαλύματος περιέχει 600 mg περτουζουμάμπης και 600 mg τραστουζουμάμπης.

Κάθε mL διαλύματος περιέχει 60 mg περτουζουμάμπης και 60 mg τραστουζουμάμπης. **Phesgo 1200 mg/600 mg ενέσιμο διάλυμα:** Ένα φιαλίδιο 15 mL διαλύματος περιέχει 1200 mg περτουζουμάμπης και 600 mg τραστουζουμάμπης. Κάθε mL διαλύματος περιέχει 80 mg περτουζουμάμπης και 40 mg τραστουζουμάμπης. Η περτουζουμάμπη και η τραστουζουμάμπη είναι εξανθρωποποιημένα μονοκλωνικά αντισώματα ανοσοσφαιρίνης (Ig)G1, τα οποία παράγονται σε κύτταρα θηλαστικών (από τις ωθήκες κινεζικού κριτικού) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου δεσοξυριβονουκλεϊνικού οξέος (DNA). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

4.3 Αντενδείξεις: Υπερευαισθησία στις δραστηρικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** **Ιγνηλασιμότητα:** Προκειμένου να βελτιωθεί η ιγνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. **Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (συμπεριλαμβανομένης της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας):** Έχουν αναφερθεί μετώσεις στο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) με φαρμακευτικά προϊόντα που παρεμποδίζουν τη δραστηριότητα του HER2, συμπεριλαμβανομένης της περτουζουμάμπης και της τραστουζουμάμπης. Η συχνότητα εμφάνισης της συμπτωματικής συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (LVD [συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια]) ήταν υψηλότερη σε ασθενείς υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία σε σύγκριση με την τραστουζουμάμπη συν χημειοθεραπεία. Στο πλαίσιο της επικουρικής θεραπείας, η πλειονότητα των περιπτώσεων συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας που αναφέρθηκαν ήταν για ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία με βάση την ανθρακυκλίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνες ή έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη ακτινοθεραπεία στην περιοχή του θώρακα ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο μείωσης του LVEF βάσει μελετών με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς με ιστορικό σοβαρής καρδιακής νόσου ή άλλων ιατρικών καταστάσεων, ιστορικό κοιλιακών δυσρυθμιών ή παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη κοιλιακών δυσρυθμιών εξαιρέθηκαν από την (νέο) επικουρική θεραπεία για τον ΠΚΜ στη βασική δοκιμή FEDERICA με Phesgo. Το Phesgo δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με: τιμή LVEF < 55% (ΠΚΜ) ή < 50% (ΜΚΜ) πριν από τη θεραπεία· προηγούμενο ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (ΣΚΑ)· καταστάσεις που θα μπορούσαν να επιβαρύνουν τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας, όπως είναι η μη ελεγχόμενη υπέρταση, το πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, η σοβαρή καρδιακή αρρυθμία, η οποία χρήζει θεραπείας ή η αθροιστική προηγούμενη έκθεση σε ανθρακυκλίνη έως > 360 mg / m² δοσορροβικίνης ή άλλης αντίστοιχης. Επιπλέον, η περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μειώσεις στο LVEF < 50% κατά τη διάρκεια προηγούμενης επικουρικής θεραπείας με τραστουζουμάμπη. Εκτιμάται το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) πριν από την έναρξη του Phesgo και ανά τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (π.χ. μία φορά κατά τη διάρκεια της εισαγωγικής θεραπείας και κάθε 12 εβδομάδες στην επικουρική θεραπεία και στο μεταστατικό στάδιο) για να διασφαλιστεί ότι το LVEF βρίσκεται εντός των φυσιολογικών ορίων. Εάν το LVEF έχει μειωθεί όπως υποδεικνύεται στην παράγραφο 4.2 και δεν έχει βελτιωθεί, ή έχει μειωθεί περισσότερο στην επόμενη εκτίμηση, θα πρέπει να εξετάζεται ιδιαίτερως η διακοπή του Phesgo, εκτός εάν τα οφέλη για κάθε ασθενή ατομικά θεωρείται ότι υπερτερούν των κινδύνων. Ο καρδιακός κίνδυνος θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη προσεκτικά και να ισορροπείται έναντι της ιατρικής ανάγκης κάθε ασθενούς ατομικά πριν από τη χρήση του Phesgo με μία ανθρακυκλίνη. Με βάση τις φαρμακολογικές δράσεις των παραγόντων που στοχεύουν στον HER2 και των ανθρακυκλινών, ο κίνδυνος καρδιακής τοξικότητας αναμένεται πιθανώς να είναι μεγαλύτερος κατά την ταυτόχρονη χρήση του Phesgo και ανθρακυκλινών από ότι κατά τη διαδοχική τους χρήση. Η διαδοχική χρήση του Phesgo (σε συνδυασμό με ταξάνη) αξιολογήθηκε μετά το σκέλος της δοσορροβικίνης δύο σχημάτων με βάση την ανθρακυκλίνη στη μελέτη FEDERICA, ενώ η διαδοχική χρήση της ενδοφλέβιας περτουζουμάμπης (σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και μια ταξάνη) αξιολογήθηκε μετά το σκέλος της επιρροβικίνης ή της δοσορροβικίνης πολλών σχημάτων βασισμένων σε ανθρακυκλίνη στις μελέτες APHINITY και BERENICE. Τα δεδομένα ασφάλειας που είναι διαθέσιμα για την ταυτόχρονη χρήση της ενδοφλέβιας περτουζουμάμπης σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και μια ανθρακυκλίνη είναι περιορισμένα. Στη μελέτη TRYPHAENA, η ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με επιρροβικίνη, ως μέρος του σχήματος FEC (5-φθοριοουρακίλη, επιρροβικίνη, κυκλοφωσφαμίδη) (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Μόνο ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενες χημειοθεραπείες έλαβαν θεραπεία και έλαβαν χαμηλές αθροιστικές δόσεις επιρροβικίνης (έως 300 mg/m²). Σε αυτή τη μελέτη, η καρδιακή ασφάλεια ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το ίδιο σχήμα αλλά με διαδοχική χορήγηση της περτουζουμάμπης (μετά τη χημειοθεραπεία με FEC). **Αντιδράσεις που σχετίζονται με την ένεση/αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (IRRs):** Το Phesgo έχει συσχετιστεί με αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ένεση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την ένεση ορίστηκαν

ως οποιαδήποτε συστηματική αντίδραση με συμπτώματα όπως πυρετός, ρίγη, κεφαλαλγία, πιθανώς λόγω απελευθέρωσης κυτοκινών, που εμφανίστηκαν εντός 24 ωρών από τη χορήγηση του Phesgo. Συνιστάται στενή παρακολούθηση του ασθενούς κατά τη διάρκεια και για 30 λεπτά μετά από τη χορήγηση της δόσης εφόδου και κατά τη διάρκεια και για 15 λεπτά μετά από τη χορήγηση της δόσης συντήρησης του Phesgo. Εάν σημειωθεί σημαντική αντίδραση που σχετίζεται με την ένεση, η ένεση θα πρέπει να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί και να χορηγηθούν κατάλληλες ιατρικές θεραπείες. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται και να παρακολουθούνται προσεκτικά μέχρι την πλήρη αποδομή των σημείων και των συμπτωμάτων. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής στους ασθενείς με σοβαρές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ένεση. Η κλινική αυτή εκτίμηση θα πρέπει να βασίζεται στη βαρύτητα της προηγούμενης αντίδρασης και στην ανταπόκριση στη χορηγούμενη θεραπεία για την ανεπιθύμητη ενέργεια (βλ. παράγραφο 4.2). Παρόλο που δεν έχουν παρατηρηθεί θανατηφόρες εκβάσεις οι οποίες προκύπτουν από αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ένεση με το Phesgo, θα πρέπει να δίδεται προσοχή, καθώς θανατηφόρες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση έχουν συσχετιστεί με την ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με ενδοφλέβια τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία. **Αντιδράσεις υπερευαισθησίας / Αναφυλαξία:** Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων της αναφυλαξίας και συμβάντων με θανατηφόρες εκβάσεις, έχουν παρατηρηθεί με την περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειοψηφία των αναφυλακτικών αντιδράσεων συνέβη εντός των πρώτων 6-8 κύκλων θεραπείας, όταν η περτουζουμάμπη και η τραστουζουμάμπη χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Θα πρέπει να διατίθενται για άμεση χρήση φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση αυτών των αντιδράσεων, καθώς και εξοπλισμός αντιμετώπισης επείγουσας κατάστασης. Το Phesgo πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας (αναφυλαξία) 4ου Βαθμού κατά NCI-CTCAE, βρογχόσπασμου ή συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (βλ. παράγραφο 4.2). Το Phesgo αντενδύκνεται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην περτουζουμάμπη, στην τραστουζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του (βλ. παράγραφο 4.3). **Εμπύρετη ουδετεροπενία:** Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Phesgo σε συνδυασμό με ταξάνη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμπύρετης ουδετεροπενίας. Οι ασθενείς υπό θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας συγκριτικά με τους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο, τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη, ειδικά κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 κύκλων της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Στη μελέτη CLEOPATRA, στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού, ο κατώτατος αριθμός ουδετεροφίλων ήταν παρόμοιος στους ασθενείς υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη και τους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης της εμπύρετης ουδετεροπενίας στους ασθενείς υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη σχετίστηκε με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης βλεννογονίτιδας και διάρροιας στους συγκεκριμένους ασθενείς. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης συμπτωματικής θεραπείας για τη βλεννογονίτιδα και τη διάρροια. Δεν αναφέρθηκε κανένα συμβάν εμπύρετης ουδετεροπενίας μετά από τη διακοπή της δοσεταξέλης. **Διάρροια:** Το Phesgo μπορεί να προκαλέσει σοβαρή διάρροια. Η διάρροια είναι συχνότερη κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης με θεραπεία με ταξάνη. Οι ηλικιαμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών) έχουν υψηλότερο κίνδυνο διάρροιας σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς (< 65 ετών). Η διάρροια πρέπει να αντιμετωπισθεί σύμφωνα με τις συνήθειες πρακτικές και οδηγίες. Πρέπει να εξεταστεί η πρώτη παρέμβαση με λοπεραμίδη, υγρά και αποκατάσταση ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε περίπτωση σοβαρής ή παρατεταμένης διάρροιας. Πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας με Phesgo εάν δεν επιτευχθεί βελτίωση της κατάστασης του ασθενούς. Όταν η διάρροια τεθεί υπό έλεγχο, η αγωγή με Phesgo μπορεί να αποκαταστεί. **Πνευμονικά συμβάντα:** Έχουν αναφερθεί σοβαρά πνευμονικά συμβάντα με τη χρήση της τραστουζουμάμπης μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Αυτά τα συμβάντα υπήρξαν περιστασιακά θανατηφόρα. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάμεσης πνευμονικής νόσου, συμπεριλαμβανομένων των διηθήσεων του πνεύμονα, του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, της πνευμονίας, της πνευμονίτιδας, της υπεζωκοτικής συλλογής, της αναπνευστικής δυσχέρειας, του οξέος πνευμονικού οιδήματος και της αναπνευστικής ανεπάρκειας. Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη διάμεση πνευμονική νόσο περιλαμβάνουν προηγούμενη ή ταυτόχρονη θεραπεία με άλλες αντι-νεοπλασματικές θεραπείες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με αυτήν όπως οι ταξάνες, η γεμισπαβίνη, η βινορελβίνη και η ακτινοθεραπεία. Αυτά τα συμβάντα μπορεί να προκύψουν ως μέρος μιας αντίδρασης που σχετίζεται με την έγχυση ή με καθυστερημένη έναρξη. Οι ασθενείς που βιώνουν δύσπνοια σε ηρεμία λόγω επιπλοκών προχωρημένης κακοήθειας και συννοσηροτήτων μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο πνευμονικών συμβάντων. Επομένως, αυτοί οι ασθενείς δεν πρέπει να λαμβάνουν Phesgo. Πρέπει να δίδεται προσοχή στην πνευμονίτιδα, ειδικά σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ταξάνες. Έκδοχα: Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου». **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες: Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας:** Οι πιο συχνές ADRs (≥ 30%) που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phesgo ή ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία ήταν η αλυπεμία, η διάρροια, η ναυτία, η αναμία, η εξασθένιση και η αρθραλγία. Τα πιο συχνά σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα (SAE) (≥ 1 %) που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phesgo ή ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη ήταν η εμπύρετη ουδετεροπενία, η καρδιακή ανεπάρκεια, η πυρεξία, η ουδετεροπενία, η ουδετεροπενική σήψη, ο μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων και η πνευμονία. Το προφίλ ασφάλειας του Phesgo ήταν συνολικά συνεπές με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της ενδοφλέβιας περτουζουμάμπης σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη, με μία πρόσθετη ADR της αντίδρασης στο σημείο της ένεσης (14,9% έναντι 0,4%).



Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων υπό μορφή πίνακα: Η ασφάλεια της περτουζουμάμπης σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη έχει αξιολογηθεί σε 3834 ασθενείς με HER2-θετικό καρκίνο του μαστού στις βασικές δοκιμές CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY και FEDERICA. Ήταν γενικά συνεπής μεταξύ των μελετών, αν και η συχνότητα εμφάνισης και οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων (ADRs) ποίκιλλαν ανάλογα με το εάν η περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με την τραστοζουμάμπη χορηγήθηκαν με ή χωρίς συγχρησιμοποιούμενους αντινεοπλασματικούς παράγοντες. Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τις ADRs που έχουν αναφερθεί σχετικά με τη χρήση της περτουζουμάμπης σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία στις παρακάτω βασικές κλινικές δοκιμές (n = 3834) και μετά την κυκλοφορία τους. • CLEOPATRA, στην οποία η περτουζουμάμπη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού (n = 453) • NEOSPHERE (n = 309) και TRYPHAENA (n = 218), στις οποίες η περτουζουμάμπη χορηγήθηκε ως εισαγωγική θεραπεία σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο, φλεγμονώδη ή πρώιμο καρκίνο του μαστού • APHINITY, στην οποία η περτουζουμάμπη χορηγήθηκε ως επικουρική θεραπεία σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία βασισμένη ή μη σε ανθρακυκλίνη, η οποία περιελάμβανε ταξάνη σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού (n = 2364) • FEDERICA, στην οποία το Phesgo (n=243) ή ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη (n=247), δόθηκαν σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού. Επειδή η περτουζουμάμπη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία, είναι δύσκολο να επιβεβαιωθεί η αιτιολογική σχέση μιας ανεπιθύμητης αντίδρασης με ένα συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν. Οι ADRs παρατίθενται παρακάτω σύμφωνα με την κατηγορία/οργανικό σύστημα (system organ class, SOC) του MedDRA και τις κατηγορίες συχνότητας: • Πολύ συχνές (≥ 1/10) • Συχνές (≥ 1/100 έως <1/10) • Όχι συχνές (≥ 1 / 1.000 έως <1/100) • Σπάνιες (≥ 1 / 10.000 έως < 1 / 1.000) • Πολύ σπάνιες (<1 / 10.000) • Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) Σε κάθε κατηγορία συχνότητας και κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC), οι ADRs παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Σύνοψη των ADRs σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη σε βασικές κλινικές δοκιμές^Α, και μετά την κυκλοφορία †

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ρινοφαρυγγίτιδα	Παρουχία Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Εμπύρετη ουδετεροπενία* Ουδετεροπενία Λευκοπενία, Αναιμία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντίδραση στην έγχυση ^Α , *	Υπερευαισθησία ^Α , * Υπερευαισθησία στο φάρμακο ^Α , *	Αναφυλακτική αντίδραση ^Α , *	Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών ^Α
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη			Σύνδρομο λύσης όγκου†
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική νευροπάθεια, Κεφαλαλγία, Δυσγευσία Περιφερική αισθητική νευροπάθεια, Ζάλη, Παιραισθησία			
Οφθαλμικές διαταραχές	Δακρύρροια αυξημένη			
Καρδιακές διαταραχές		Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας ^Α **	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ^Α **	
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας, Επίσταξη, Δύσπνοια		Διάμεση πνευμονοπάθεια, Υπεζωκοτική συλλογή	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, Έμετος, Στοματίτιδα, Ναυτία, Δυσκοιλιότητα, Δυσπεψία, Κοιλιακό άλγος			

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία, Εξάνθημα, Διαταραχές των ονύχων Κνησμός, Ξηροδερμία			
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία, Αρθραλγία, Άλγος στα άκρα			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Φλεγμονή βλεννογόνου, Περιφερικό οίδημα, Πυρεξία, Κόπωση, Εξασθένιση, Αντίδραση στο σημείο της ένεσης ^Α	Ρίγη, Άλγος Οίδημα		

^Α Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τα συγκεντρωτικά δεδομένα από τη συνολική περίοδο θεραπείας στη μελέτη CLEOPATRA (καταληκτική ημερομηνία δεδομένων 11 Φεβρουαρίου 2014^Α ο διάμεσος αριθμός κύκλων της περτουζουμάμπης ήταν 24^Α) και από την περίοδο εισαγωγικής θεραπείας στη NEOSPHERE (ο διάμεσος αριθμός κύκλων της περτουζουμάμπης ήταν 4, σε όλα τα σκέλη θεραπείας) και στην TRYPHAENA (ο διάμεσος αριθμός κύκλων της περτουζουμάμπης ήταν 3 – 6 σε όλα τα σκέλη θεραπείας) από την περίοδο θεραπείας στην APHINITY (ο διάμεσος αριθμός κύκλων της περτουζουμάμπης ήταν 18) και από την περίοδο θεραπείας της FEDERICA (ο διάμεσος αριθμός κύκλων του Phesgo ήταν 7). * Περιλαμβάνονται ADRs για τις οποίες έχει αναφερθεί θανατηφόρος έκβαση. ** Για τη συνολική περίοδο θεραπείας στις 5 μελέτες (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY, FEDERICA). Η συχνότητα εμφάνισης της δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας και της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας αντανάκλα τους προτιμώμενους όρους κατά MedDRA που αναφέρονται στις επιμέρους μελέτες. ^Α Η υπερευαισθησία/αναφυλακτική αντίδραση βασίζεται σε μια ομάδα όρων. ^Α Η αντίδραση στην έγχυση περιλαμβάνει ένα εύρος διαφορετικών όρων σε ένα χρονικό πλαίσιο, που ορίζονται ως οποιαδήποτε συστηματικά συμβάντα που αναφέρθηκαν ως υπερευαισθησία, αναφυλακτική αντίδραση, οξεία αντίδραση στην έγχυση ή σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός 24 ωρών από την έγχυση. ^Α Παρατηρήθηκε μόνο με το Phesgo (σχετιζόμενη με την υποδόρια χορήγηση) † ADRs που έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία στην αγορά. - **Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων: Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας: Phesgo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία:** Στην βασική δοκιμή FEDERICA, η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας (κατηγορίας III ή IV κατά NYHA) με μείωση του LVEF τουλάχιστον κατά 10% από την τιμή έναρξης της μελέτης και σε τιμή < 50% ήταν 1,2% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phesgo έναντι 0,8% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση περτουζουμάμπης και τραστοζουμάμπης. Από τους ασθενείς που εμφάνισαν συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, κανένας από τους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με Phesgo δεν είχε ανακάμψει κατά την καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων και ένας ασθενής αποσύρθηκε από τη θεραπεία με Phesgo λόγω ενός συμβάντος συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας. Ασυμπτωματικές ή ήπια συμπτωματικές μειώσεις (κατηγορίας II κατά NYHA) του LVEF κατά τουλάχιστον 10% από την τιμή έναρξης της μελέτης και σε τιμή <50% (επιβεβαιωμένη δεύτερη μέτρηση του LVEF) αναφέρθηκαν στο 0,8% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phesgo και στο 4% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη, από τους οποίους ένας από τους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με Phesgo είχε ανακάμψει κατά την καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων και δύο ασθενείς είχαν αποσυρθεί από τη θεραπεία με Phesgo (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4). **Ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία:** Στην βασική δοκιμή CLEOPATRA, η συχνότητα εμφάνισης της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (LVD) κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν υψηλότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε σχέση με την ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη (8,6% και 6,6%, αντίστοιχα). Η συχνότητα εμφάνισης της συμπτωματικής LVD ήταν επίσης μικρότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη (1,8% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο έναντι 1,5% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη) (βλ. παράγραφο 4.4). Στη μελέτη εισαγωγικής θεραπείας NEOSPHERE, στην οποία οι ασθενείς έλαβαν τέσσερις κύκλους περτουζουμάμπης ως εισαγωγική θεραπεία, η συχνότητα εμφάνισης της LVD (κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδου θεραπείας) ήταν υψηλότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη (7,5%) συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε θεραπεία με τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη (1,9%). Υπήρχε ένα περιστατικό συμπτωματικής LVD στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη. Στη μελέτη εισαγωγικής θεραπείας TRYPHAENA, η συχνότητα εμφάνισης της LVD (κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδου θεραπείας) ήταν 8,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και FEC (5-φθοροουρακίλη, επιρρομυκίνη, κυκλοφωσφαμίδη) ακολουθούμενη από περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη, 9,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη μετά από FEC, και 6,6% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με TCH (δοσεταξέλη, καρβοπλατίνη και τραστοζουμάμπη). Η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής LVD (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια) ήταν 1,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη μετά από FEC (αυτό αποκλείει έναν ασθενή, ο οποίο-



ος εμφάνισε συμπτωματική LVD κατά τη διάρκεια της θεραπείας με FEC πριν από τη λήψη περτουζουμάμπης συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη) και επίσης 1,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με TCH. Κανένας ασθενής στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και FEC ακολουθούμενη από περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη δεν εμφάνισε συμπτωματική LVD. Στη περίοδο εισαγωγικής θεραπείας της μελέτης BERENICE, η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής LVD της κατηγορίας III / IV κατά NYHA (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σύμφωνα με το NCI-CTCAE, έκδοση 4) ήταν 1,5% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με dose dense δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφamide (AC) ακολουθούμενη από περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και πακλιταξέλη και κανένας από τους ασθενείς (0%) δεν εμφάνισε συμπτωματική LVD στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με FEC, ακολουθούμενη από περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη. Η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής LVD (μείωση του κλάσματος εξώθησης σύμφωνα με το NCI-CTCAE έκδοση 4) ήταν 7% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με dose dense AC, ακολουθούμενη από περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και πακλιταξέλη και 3,5% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με FEC, ακολουθούμενη από περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη. Στη μελέτη APHINITY, η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας (κατηγορίας III ή IV κατά NYHA) με μείωση του LVEF τουλάχιστον 10% από την τιμή έναρξης της μελέτης και σε τιμή <50% ήταν <1% (0,6% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περτουζουμάμπη έναντι 0,3% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο). Από τους ασθενείς που παρουσίασαν συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, στο 46,7% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περτουζουμάμπη και στο 57,1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε ανάκαμψη (η οποία ορίζεται ως 2 διαδοχικές μετρήσεις του LVEF πάνω από το 50%) κατά την καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων. Τα περισσότερα συμβάντα αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ανθρακυκλίνη. Αναφέρθηκαν ασυμπτωματικές ή ήπια συμπτωματικές (κατηγορία II κατά NYHA) μειώσεις του LVEF κατά τουλάχιστον 10% της τιμής έναρξης της μελέτης και σε τιμή <50% στο 2,7% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περτουζουμάμπη και στο 2,8% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, εκ των οποίων 79,7% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περτουζουμάμπη και 80,6% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο είχαν ανακάμψει κατά την καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων. **Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ένεση/έγχυση:** Phesgo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία: Στην βασική δοκιμή FEDERICA, μια αντίδραση σχετιζόμενη με την ένεση/έγχυση ορίζεται ως οποιαδήποτε συστηματική αντίδραση που αναφέρθηκε εντός 24 ωρών από τη χορήγηση του Phesgo ή της ενδοφλέβιας περτουζουμάμπης σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4). Σχετιζόμενες με την ένεση αντιδράσεις αναφέρθηκαν στο 0,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Phesgo και σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις αναφέρθηκαν στο 10,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη. Οι περισσότερες από τις συστηματικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ένεση/έγχυση που παρατηρήθηκαν με το Phesgo ή την ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη ήταν ρίγη, πυρεξία ή έμετος. Οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης ορίστηκαν ως οποιαδήποτε τοπική αντίδραση που αναφέρθηκε εντός 24 ωρών από τη χορήγηση του Phesgo και αναφέρθηκαν στο 14,9% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phesgo και ήταν όλα συμβάντα 1ου ή 2ου βαθμού. Οι περισσότερες από τις τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης παρατηρήθηκαν με το Phesgo ήταν είτε άλγος στο σημείο της ένεσης ή ερυθρότητα στο σημείο της ένεσης. **Ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία:** Η σχετιζόμενη με τη χορήγηση αντίδραση ορίστηκε στις βασικές δοκιμές ως οποιοδήποτε συμβάν αναφέρεται ως υπερευαισθησία, αναφυλακτική αντίδραση, οξεία αντίδραση στην έγχυση ή σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή την ίδια ημέρα με την έγχυση. Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA, η αρχική δόση της περτουζουμάμπης χορηγήθηκε την ημέρα πριν από την χορήγηση της τραστοζουμάμπης και της δοσεταξέλης για να επιτραπεί η εξέταση των σχετιζόμενων με την περτουζουμάμπη αντιδράσεων. Κατά την πρώτη ημέρα που χορηγήθηκε μόνο η περτουζουμάμπη, η συνολική συχνότητα των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση ήταν 9,8% στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 13,2% στην ομάδα υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη, με την πλειοψηφία των αντιδράσεων να είναι ήπιες ή μέτριες. Οι πιο συχνές αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (≥1,0%) στην ομάδα υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη ήταν πυρεξία, ρίγη, κόπωση, κεφαλαλγία, εξασθένιση, υπερευαισθησία και έμετος. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου κύκλου, όταν όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγήθηκαν την ίδια ημέρα, οι πιο συχνές αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (≥1,0%) στην ομάδα υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη ήταν κόπωση, υπερευαισθησία στο φάρμακο, δυσαισθησία, υπερευαισθησία, μυαλγία και έμετος (βλ. παράγραφο 4.4). Στις μελέτες εισαγωγικής και επικουρικής θεραπείας, η περτουζουμάμπη χορηγήθηκε την ίδια ημέρα με τις άλλες θεραπείες της μελέτης. Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις παρουσίασε στο 18,6% - 25,0% των ασθενών κατά την πρώτη ημέρα χορήγησης της περτουζουμάμπης (σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία). Ο τύπος και η σοβαρότητα των συμβάντων ήταν συνεπής με αυτά που παρατηρήθηκαν στην μελέτη CLEOPATRA, με την πλειοψηφία των αντιδράσεων να είναι ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα. **Αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αναφυλαξία:** Phesgo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία: Στην βασική δοκιμή FEDERICA, η συνολική συχνότητα των αναφερθέντων συμβάντων υπερευαισθησίας/αναφυλαξίας που σχετίζονται με τη στοχευμένη στο HER2 θεραπεία ήταν 1,6% στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phesgo έναντι 1,2% στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη, εκ των οποίων κανένας δεν ήταν 3ου-4ου βαθμού κατά NCI-CTCAE (έκδοση 4.0) (βλ. παράγραφο 4.4). Ένας ασθενής εμφάνισε ένα συμβάν υπερευαισθησίας/αναφυλαξίας κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά τη χορήγηση του Phesgo[®] στον πρώτο κύκλο το οποίο οδήγησε σε απόσυρση από τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

Ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία: Στην βασική δοκιμή CLEOPATRA στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού, η συνολική συχνότητα των αναφερθέντων από τον ερευνητή συμβάντων υπερευαισθησίας/αναφυλαξίας κατά τη διάρκεια ολόκληρης της περιόδου θεραπείας ήταν 9,3% στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 11,3% στην ομάδα υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη, εκ του οποίου το 2,5% και το 2,0 % ήταν 3ου-4ου βαθμού κατά NCI-CTCAE, αντίστοιχα. Συνολικά, 2 ασθενείς στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 4 ασθενείς στην ομάδα υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη εμφάνισαν συμβάντα, τα οποία περιγράφηκαν από τον ερευνητή ως αναφυλαξία (βλ. παράγραφο 4.4). Συνολικά, η πλειοψηφία των αντιδράσεων υπερευαισθησίας ήταν ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα και υποχώρησαν κατά τη θεραπεία. Βάσει των τροποποιήσεων που έγιναν στη μελέτη της μελέτης, οι περισσότερες αντιδράσεις εκτιμήθηκαν ως δευτερεύουσες στις εγχύσεις δοσεταξέλης. Στις μελέτες εισαγωγικής και επικουρικής θεραπείας, τα συμβάντα υπερευαισθησίας/αναφυλαξίας ήταν συνεπής με αυτά που παρατηρήθηκαν στη μελέτη CLEOPATRA. Στη μελέτη NEOSPHERE, δύο ασθενείς στην ομάδα της περτουζουμάμπης και στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με δοσεταξέλη εμφάνισαν αναφυλαξία. Τόσο στη μελέτη TRYPHAENA όσο και στην APHINITY, η συνολική συχνότητα υπερευαισθησίας/αναφυλαξίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη και TCH (13,2% και 7,6%, αντίστοιχα), εκ του οποίου το 2,6% και το 1,3%, αντίστοιχα, αφορούσε συμβάντα 3ου-4ου βαθμού κατά NCI-CTCAE. **Εμπύρετη ουδεροτεπενία:** Phesgo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία: Στη βασική δοκιμή FEDERICA, εμπύρετη ουδεροτεπενία παρατηρήθηκε στο 6,5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phesgo και στο 5,6% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη. Όπως και στις βασικές δοκιμές ενδοφλέβιας περτουζουμάμπης και τραστοζουμάμπης, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδεροτεπενίας μεταξύ των Ασιατών ασθενών που έλαβαν ενδοφλέβια θεραπεία με περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη (13,0%), ομοίως, η συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδεροτεπενίας ήταν υψηλότερη στους Ασιάτες ασθενείς που έλαβαν υποδορία θεραπεία με Phesgo (13,7%). **Ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία:** Στην βασική δοκιμή CLEOPATRA, η πλειοψηφία των ασθενών και στις δύο ομάδες θεραπείας εμφάνισε τουλάχιστον ένα συμβάν λευκοπενίας (63,0% των ασθενών στην ομάδα υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη και 58,3% των ασθενών στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο), εκ των οποίων η πλειοψηφία ήταν συμβάντα ουδεροτεπενίας (βλ. παράγραφο 4.4). Παρατηρήθηκε εμπύρετη ουδεροτεπενία στο 13,7% των ασθενών υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη και στο 7,6% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Και στις δύο ομάδες θεραπείας, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισε εμπύρετη ουδεροτεπενία ήταν το υψηλότερο στον πρώτο κύκλο της θεραπείας και μειώθηκε σταδιακά στη συνέχεια. Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδεροτεπενίας παρατηρήθηκε μεταξύ Ασιατών ασθενών και στις δύο ομάδες θεραπείας συγκριτικά με τους ασθενείς από άλλες φυλές και άλλες γεωγραφικές περιοχές. Μεταξύ των Ασιατών ασθενών, η συχνότητα εμφάνισης της εμπύρετης ουδεροτεπενίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη (25,8%) συγκριτικά με την ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (11,3%). Στη μελέτη NEOSPHERE, το 8,4% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη εμφάνισε εμπύρετη ουδεροτεπενία συγκριτικά με το 7,5% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη. Στη μελέτη TRYPHAENA, η εμπύρετη ουδεροτεπενία σημειώθηκε στο 17,1% των ασθενών που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη + TCH και στο 9,3% των ασθενών που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη μετά από FEC. Στη μελέτη TRYPHAENA, η επίπτωση της εμπύρετης ουδεροτεπενίας ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν έξι κύκλους περτουζουμάμπης συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν τρεις κύκλους περτουζουμάμπης, ανεξάρτητα από τη χορηγούμενη χημειοθεραπεία. Όπως και στη μελέτη CLEOPATRA, μια υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ουδεροτεπενίας και εμπύρετης ουδεροτεπενίας παρατηρήθηκε μεταξύ Ασιατών ασθενών συγκριτικά με άλλους ασθενείς σε αμφότερες τις μελέτες εισαγωγικής θεραπείας. Στη μελέτη NEOSPHERE το 8,3% των Ασιατών ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη εμφάνισε εμπύρετη ουδεροτεπενία συγκριτικά με το 4,0% των Ασιατών ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη. Στη μελέτη APHINITY, εμπύρετη ουδεροτεπενία παρουσίασε το 12,1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περτουζουμάμπη και το 11,1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Όπως και στις μελέτες CLEOPATRA, TRYPHAENA και NEOSPHERE, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδεροτεπενίας στους Ασιάτες ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περτουζουμάμπη σε σχέση με τους ασθενείς άλλων φυλών της μελέτης APHINITY (15,9% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε περτουζουμάμπη και 9,9% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο). **Διάρροια:** Phesgo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία: Στη βασική δοκιμή FEDERICA, διάρροια σημειώθηκε στο 61,7% των ασθενών υπό θεραπεία με Phesgo και στο 59,1% των ασθενών υπό θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη. Αναφέρθηκε διάρροια ≥ 3ου βαθμού στο 7,3% των ασθενών του σκέλους του Phesgo έναντι 5,2% στο σκέλος της ενδοφλέβιας περτουζουμάμπης και τραστοζουμάμπης. Η πλειοψηφία των αναφερθέντων συμβάντων ήταν 1ου ή 2ου βαθμού ως προς την βαρύτητά τους. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διάρροιας (όλων των βαθμών) αναφέρθηκε κατά τη διάρκεια της στοχευμένης θεραπείας και χημειοθεραπείας με ταξάν (57,7% των ασθενών του σκέλους που έλαβε θεραπεία με Phesgo έναντι 53,6% των ασθενών του σκέλους που έλαβε θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη) (βλ. παράγραφο 4.4). **Ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία:** Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού, διάρροια σημειώθηκε στο 68,4% των ασθενών υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη και στο 48,7% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4). Τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπια έως μέτρια σε βαρύτητα και ση-



μειώθηκαν μόλις στους πρώτους κύκλους θεραπείας. Η συχνότητα εμφάνισης διάρροιας 3ου-4ου Βαθμού κατά NCI-CTCAE ήταν 9,3% στους ασθενείς υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη έναντι 5,1% στους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η διάμεση διάρκεια του μεγαλύτερου επεισοδίου ήταν 18 ημέρες στους ασθενείς υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη και 8 ημέρες στους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Τα διαρροϊκά συμβάντα ανταποκρίθηκαν καλά στην προληπτική διαχείριση με αντιδιαρροϊκούς παράγοντες. Στη δοκιμή NEOSPHERE, διάρροια σημειώθηκε στο 45,8% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη συγκριτικά με το 33,6% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη. Στη δοκιμή TRYPHAENA, διάρροια σημειώθηκε στο 72,3% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη + TCH και στο 61,4% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη μετά από FEC. Σε αμφότερες τις μελέτες τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπια έως μέτρια σε βαρύτητα. Στη δοκιμή APHINITY, αναφέρθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διάρροιας στο σκέλος των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περτουζουμάμπη (71,2%) σε σύγκριση με το σκέλος στο οποίο χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (45,2%). Αναφέρθηκε διάρροια $\geq$ 3ου Βαθμού στο 9,8% των ασθενών του σκέλους της περτουζουμάμπης έναντι 3,7% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Τα περισσότερα αναφερθέντα συμβάντα ήταν 1ου ή 2ου Βαθμού ως προς τη βαρύτητα. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διάρροιας (όλων των Βαθμών) αναφέρθηκε κατά την περίοδο της στοχευμένης θεραπείας + χημειοθεραπείας με ταξάνη (61,4% των ασθενών του σκέλους της περτουζουμάμπης έναντι 33,8% των ασθενών του σκέλους του εικονικού φαρμάκου). Η συχνότητα εμφάνισης της διάρροιας ήταν πολύ χαμηλότερη μετά τη διακοπή της χημειοθεραπείας, επιπλέον στο 18,1% των ασθενών του σκέλους της περτουζουμάμπης έναντι 9,2% των ασθενών του σκέλους του εικονικού φαρμάκου κατά την περίοδο της στοχευμένης θεραπείας μετά το τέλος της χημειοθεραπείας. **Εξάνθημα: Phegso σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία:** Στην βασική δοκιμή FEDERICA, εξάνθημα σημειώθηκε στο 18,1% των ασθενών υπό θεραπεία με Phegso και στο 21,8% των ασθενών υπό θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη. Η πλειοψηφία των συμβάντων εξανθήματος ήταν 1ου ή 2ου Βαθμού. **Ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία:** Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού, παρατηρήθηκε εξάνθημα στο 51,7% των ασθενών υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη, συγκριτικά με το 38,9% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Τα περισσότερα συμβάντα ήταν 1ου ή 2ου Βαθμού σε βαρύτητα, σημειώθηκαν στους πρώτους δύο κύκλους και ανταποκρίθηκαν στις καθιερωμένες θεραπείες, όπως είναι η τοπική ή η από του στόματος θεραπεία για την ακμή. Στη δοκιμή NEOSPHERE, εξάνθημα σημειώθηκε στο 40,2% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη συγκριτικά με το 29,0% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη. Στη δοκιμή TRYPHAENA, εξάνθημα σημειώθηκε στο 36,8% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη + TCH και στο 20,0% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη μετά από FEC. Η συχνότητα εμφάνισης του εξανθήματος ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν έξι κύκλους περτουζουμάμπης συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν τρεις κύκλους περτουζουμάμπης, ανεξάρτητα από τη χορηγηθείσα χημειοθεραπεία. Στη δοκιμή APHINITY, το ανεπιθύμητο συμβάν εξανθήματος εμφανίστηκε στο 25,8% των ασθενών του σκέλους της περτουζουμάμπης έναντι 20,3% των ασθενών του σκέλους του εικονικού φαρμάκου. Τα περισσότερα συμβάντα εξανθήματος ήταν 1ου ή 2ου Βαθμού. **Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις:** Phegso σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία: Στη βασική δοκιμή FEDERICA, η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας 3ου-4ου Βαθμού, κατά NCI-CTCAE έκδοση 4, ήταν ισορροπημένη στις δύο ομάδες θεραπείας (14,5% των ασθενών υπό θεραπεία με Phegso και 13,9% των ασθενών υπό θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη).

Ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία: Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού, η συχνότητα εμφάνισης της ουδετεροπενίας 3ου-4ου Βαθμού, κατά NCI-CTCAE έκδοση 3, ήταν ισορροπημένη στις δύο ομάδες θεραπείας (86,3% των ασθενών υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη και 86,6% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο, συμπεριλαμβανομένου του 60,7% και 64,8% με ουδετεροπενία 4ου Βαθμού, αντίστοιχα). Στη δοκιμή NEOSPHERE, η συχνότητα εμφάνισης της ουδετεροπενίας 3ου-4ου Βαθμού, κατά NCI-CTCAE έκδοση 3, ήταν 74,5% στους ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη συγκριτικά με το 84,5% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη, συμπεριλαμβανομένου του 50,9% και 60,2% ουδετεροπενίας 4ου Βαθμού, αντίστοιχα. Στη δοκιμή TRYPHAENA, η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας 3ου-4ου Βαθμού, κατά NCI-CTCAE έκδοση 3, ήταν 85,3% στους ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη + TCH συγκριτικά με το 77,0% στους ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη μετά από FEC, συμπεριλαμβανομένου του 66,7% και 59,5% ουδετεροπενίας 4ου Βαθμού, αντίστοιχα. Στη δοκιμή APHINITY, η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας 3ου-4ου Βαθμού, κατά NCI-CTCAE έκδοση 4, ήταν 40,6% στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία έναντι 39,1% στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας 4ου Βαθμού σε ποσοστό 28,3% και 26,5%, αντίστοιχα. **Ανοσογονικότητα:** Όπως σε όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει η πιθανότητα ανοσολογικής απόκρισης στην περτουζουμάμπη και στην τραστοζουμάμπη στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Phegso. Στη μελέτη FEDERICA, η συχνότητα εμφάνισης των εκλυόμενων από τη θεραπεία αντισωμάτων κατά της περτουζουμάμπης και κατά της τραστοζουμάμπης ήταν 6,1% (15/245) και 0,4% (1/245), αντίστοιχα, στους ασθενείς υπό θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη. Μεταξύ των ασθενών που βρέθηκαν θετικοί σε αντισώματα κατά της περτουζουμάμπης, εντοπίστηκαν εξουδετερωτικά

αντισώματα κατά της περτουζουμάμπης σε δύο ασθενείς. Η συχνότητα εμφάνισης των αντισωμάτων κατά της περτουζουμάμπης και κατά της τραστοζουμάμπης που ανιχνεύθηκαν σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή (συμπεριλαμβανομένης της έναρξης της θεραπείας) ήταν 10,3% (26/252) και 1,2% (3/252), αντίστοιχα, σε ασθενείς υπό θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη. Μεταξύ αυτών των ασθενών, εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της περτουζουμάμπης ανιχνεύθηκαν σε τρεις ασθενείς. Η συχνότητα εμφάνισης των εκλυόμενων από τη θεραπεία αντισωμάτων κατά της περτουζουμάμπης, κατά της τραστοζουμάμπης, και κατά της βορσολουρονιδάσης α ήταν 8,3% (20/241), 1,7% (4/241), και 3,8% (9/238), αντίστοιχα, στους ασθενείς υπό θεραπεία με Phegso. Μεταξύ αυτών των ασθενών, εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της περτουζουμάμπης ανιχνεύθηκαν σε δύο ασθενείς, και εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της τραστοζουμάμπης ανιχνεύθηκαν σε έναν ασθενή. Η συχνότητα εμφάνισης των αντισωμάτων κατά της περτουζουμάμπης, κατά της τραστοζουμάμπης, και κατά της βορσολουρονιδάσης α που ανιχνεύθηκαν σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή (συμπεριλαμβανομένης της έναρξης της θεραπείας) ήταν 12,1% (30/248), 3,2% (8/248), και 9% (22/245), αντίστοιχα, στους ασθενείς υπό θεραπεία με Phegso. Μεταξύ αυτών των ασθενών, εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της περτουζουμάμπης ανιχνεύθηκαν σε τρεις ασθενείς, εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της τραστοζουμάμπης ανιχνεύθηκαν σε έναν ασθενή και εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της βορσολουρονιδάσης α ανιχνεύθηκαν σε έναν ασθενή.

Η κλινική σημασία της ανάπτυξης των αντισωμάτων κατά της περτουζουμάμπης, κατά της τραστοζουμάμπης ή κατά της βορσολουρονιδάσης α μετά τη θεραπεία με Phegso είναι άγνωστη. **Αλλαγή της θεραπείας από την ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη στο Phegso (ή αντίστροφα):** Η μελέτη MO40628 διερεύνησε την ασφάλεια της αλλαγής ανάμεσα στην ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη και στο υποδόριο Phegso (Σκέλος A) και αντίστροφα (Σκέλος B) με πρωταρχικό στόχο να αξιολογήσει την προτίμηση των ασθενών για το Phegso (βλ. παράγραφο 5.1 για τις λεπτομέρειες σχεδιασμού της μελέτης). Μεταξύ των ασθενών στο Σκέλος A, η συχνότητα εμφάνισης των ΑΕς κατά τη διάρκεια των Κύκλων 1-3 (ενδοφλέβια θεραπεία) ήταν 77,5% (62/80 ασθενείς) συγκριτικά με τους Κύκλους 4-6 (υποδόρια θεραπεία) που ήταν 72,5% (58/80 ασθενείς). Μεταξύ των ασθενών στο Σκέλος B, η συχνότητα εμφάνισης των ΑΕς κατά τη διάρκεια των Κύκλων 1-3 (υποδόρια θεραπεία) ήταν 77,5% (62/80 ασθενείς) συγκριτικά με τους Κύκλους 4-6 (ενδοφλέβια θεραπεία) που ήταν 63,8% (51/80 ασθενείς), κυρίως λόγω της υψηλότερης συχνότητας εμφάνισης των τοπικών αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης (όλες βαθμού 1 ή 2) κατά τη διάρκεια της χορήγησης του Phegso. Τα ποσοστά προ της αλλαγής (Κύκλοι 1-3) για τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα, τα ανεπιθύμητα συμβάντα βαθμού 3 και των διακοπών της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν χαμηλά (<6%) και παρόμοια με τα ποσοστά μετά την αλλαγή (Κύκλοι 4-6). Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητα συμβάντα βαθμού 4 ή 5. **Ηλικιωμένοι ασθενείς:** Στη FEDERICA, δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια σε ασθενείς ηλικίας $\geq$ 65 ετών και < 65 ετών. Ωστόσο, στις βασικές κλινικές δοκιμές της περτουζουμάμπης με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη, σημειώθηκαν μειωμένη όρεξη, αναμία, μείωση βάρους, εξασθένιση, δυσγευσία, περιφερική νευροπάθεια, υπομαγνησιαίαια και διάρροια, με τη συχνότητα εμφάνισης να είναι $\geq$ 5% υψηλότερη σε ασθενείς ηλικίας $\geq$ 65 ετών ($n=418$) σε σύγκριση με ασθενείς < 65 ετών ($n=2926$). Περιορισμένα δεδομένα κλινικών δοκιμών είναι διαθέσιμα για ασθενείς ηλικίας >75 ετών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Phegso ή ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη. Τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία στην αγορά δείχνουν ότι δεν υπάρχουν διαφορές στην ασφάλεια της περτουζουμάμπης σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη σε ασθενείς ηλικίας $\geq$ 65 ετών και < 65 ετών.

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

Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ: +357 22608607, Φαξ: + 357 22608669, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs
Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων Μεσογείου 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 13 Ιανουαρίου 2022
Λεπτομέρεις πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.



Ελληνική Χειρουργική
Εταιρεία Μαστού
www.exem.gr

80^ο

Πανελλήνιο Συνέδριο

Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας Μαστού

18-20

Νοεμβρίου 2022

Royal Olympic Hotel

**Προθεσμία υποβολής
εργασιών έως
2 Οκτωβρίου 2022**

**Για την online
υποβολή εργασιών
www.exem2022.gr**

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ:

Μιχαλακοπούλου 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