Ελληνική Χειρουργική Εταιρεία Μαστού
Hellenic Society of Breast Surgeons

Τα ΝΕΑ της ΕΧΕΜ

ΤΕΥΧΟΣ 22 | ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΜΑΡΤΙΟΣ 2023

Τα ΝΕΑ της ΕΧΕΜ

Ελληνική Χειρουργική Εταιρεία Μαστού
Hellenic Society of Breast Surgeons

ΤΕΥΧΟΣ 22
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ - ΜΑΡΤΙΟΣ 2023

Χαιρετισμός προέδρου ΕΧΕΜ

Αγαπητά μέλη,

Είμαι σίγουρος ότι όλοι αυτό το διάστημα προγραμματίζετε ή είστε ήδη σε περίοδο διακοπών και εύχομαι να τις απολαύσετε και να ξεκουραστείτε! Ωστόσο, οι υπεύθυνοι σύνταξης του ηλεκτρονικού περιοδικού της ΕΧΕΜ φρόντισαν να μας προσφέρουν ένα ακόμα «καλοκαιρινό» τεύχος, όπου εκλεκτοί συνάδελφοι παραθέτουν για μια ακόμα φορά σπουδαία και ενδιαφέροντα άρθρα. Για να μην ξεχνιόμαστε και να διατηρούμε αμείωτο το ενδιαφέρον σας για τις δράσεις που έρχονται αλλά και διότι, οι έγκυρες πληροφορίες και τα νεότερα δεδομένα που αφορούν στις παθήσεις του μαστού είναι πάντα καλοδεχούμενες! Ευχαριστώ για μια ακόμα φορά όσους συμμετείχαν για την έκδοση αυτού του έκτακτου τεύχους και εύχομαι να το ευχαριστηθείτε όλοι! Καλές διακοπές και καλή αντάμωση σύντομα.

Με εκτίμηση,

Βασίλης Βενιζέλος

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

Image by snowing on Freepik

Περιεχόμενα

Θέμα	Σελ.
• Χαιρετισμός των υπευθύνων Σύνταξης, Δημήτριου Κορωνάρχη και Αικατερίνης Μανίκα	2
• Αγνωστικές θεραπείες και η εφαρμογή τους στον καρκίνο του μαστού	3
• Καρκίνος μαστού και εξωσωματική γονιμοποίηση, μια σχέση αγάπης ή μίσους; Διαβάστε γιατί ο φόβος είναι αδικαιολόγητος	7
• Μια φορά και ένα καιρό, ένας Ακτινολόγος Ιατρός εγκαταστάθηκε μόνιμα στην Επαρχία!	10
• Η χρήση των Port στην Θεραπεία του καρκίνου του μαστού	12

Χαιρετισμός των υπευθύνων Σύνταξης, Δημήτριου Κορωνάρχη και Αικατερίνης Μανίκα

Αγαπητοί συνάδερφοι,

Έπειτα από μια κοπιαστική αλλά δημιουργική για όλους επαγγελματική περίοδο ήρθε η ώρα να αφήσουμε πίσω μας τα περίπλοκα περιστατικά, τις δύσκολες αποφάσεις, τις μεγάλες ογκοπλαστικές επεμβάσεις, τις επιστημονικές μας υποχρεώσεις και να φύγουμε για κάποιον προορισμό νησιωτικό ή μη, να ξεκουραστούμε και να επανέλθουμε στα καθήκοντά μας πιο δυνατοί. Τα νέα της ΕΧΕΜ όμως δεν θα σας αφήσουν έτσι. Ετοιμάσαμε ένα έξτρα καλοκαιρινό τεύχος για να έχετε να διαβάζετε στις διακοπές σας. Με ενδιαφέροντα όπως πάντα άρθρα από ιατρούς διαφόρων ειδικοτήτων σχετικών με την μαστολογία, ελπιζουμε να σας κρατήσουμε σε επαφή με την επιστήμη μέσα στη χαλαρότητα και ξεγνοιασιά του καλοκαιριού.

Στο τεύχος αυτό η κα Κίκα Πλοιαρχοπούλου Παθολόγος Ογκολόγος, Διευθύντρια της Γ΄ Ογκολογικής Κλινικής, στο Metropolitan General μας εισάγει στην έννοια των αγνωστικών θεραπειών. Οι θεραπείες αυτές δεν λαμβάνουν υπόψιν τους το όργανο από το οποίο προέρχεται ο όγκος αλλά μπορούν να στοχεύσουν καρκινικά κύτταρα από διαφορετικούς ιστούς τα οποία όμως έχουν συγκεκριμένες μοριακές μεταβολές στο γενομικό τους προφίλ. Οι αγνωστικές θεραπείες αποτελούν ένα ακόμα βήμα προς την εξατομικευμένη προσέγγιση στον καρκίνο του μαστού και είναι το αποτέλεσμα της συνεχιζόμενης και εντατικής έρευνας σε γονιδιακό επίπεδο, η οποία αποκαλύπτει καινούρια μόρια προς στόχευση. Στο επόμενο άρθρο ο κος Ιωάννης Ζερβομανωλάκης Μαιευτήρας-Χειρουργός Γυναικολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Βόννης με εξειδίκευση στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή και Ιδρυτικό Μέλος της Μονάδας Hygeia IVF Embryogenesis του Ομίλου Υγεία, μας εξηγεί γιατί η εξωσωματική γονιμοποίηση είναι μία ασφαλής διαδικασία και δεν πρέπει να συνδέεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Στο άρθρο γίνεται επίσης αναφορά για την διατήρηση της γονιμότητας σε γυναίκες που διαγνώστηκαν με καρκίνο μαστού. Στο τρίτο άρθρο ο κος Σέργιος Απέργης,, Ακτινοδιαγνώστης και Επιστημονικά Υπεύθυνος Ιατρός ΄΄Κέντρου Ψηφιακής Απεικονιστικής Διάγνωσης΄΄ στην Ερμούπολη της Σύρου μας περιγράφει το πως είναι να δραστηριοποιείται ο ιδιώτης Ιατρός και δη ακτινοδιαγνώστης, στην Επαρχία. Τις δυσκολίες που συναντά από την στιγμή που λαμβάνει την απόφαση να εγκαταλείψει το κέντρο αλλά και την καθημερινότητα που βιώνει κατά την άσκηση του έργου του. Τέλος, η Χειρουργός κα Κελγιώργη Διονυσία, συνεργάτης των Θεραπευτηρίων Metropolitan General και Ευρωκλινική Αθηνών, μας αναλύει την τεχνική αλλά και τις πιθανές επιπλοκές από την τοποθέτηση ενός εμφυτεύσιμου κεντρικού φλεβοκαθετήρα με υποδόρια θύρα, το γνωστό port-a-cath. Η επέμβαση αυτή έχει ενδιαφέρον και για τους χειρουργούς μαστού καθώς τα τελευταία χρόνια πραγματοποιείται ολοένα και περισσότερο καθώς αποτελεί μία άριστη μέθοδο φλεβικής προσπέλασης για την χορήγηση χημειοθεραπείας στους ογκολογικούς ασθενείς.

Σας ευχόμαστε ένα έχετε έναν αναζωογονητικό Αύγουστο, καλή ανάγνωση και καλές διακοπές!

Δημήτρης Κορωνάρχης
Κατερίνα Μανίκα

Αγνωστικές θεραπείες και η εφαρμογή τους στον καρκίνο του μαστού

Κίκα Πλοιαρχοπούλου
Παθολόγος Ογκολόγος, Διευθύντρια, Γ' Ογκολογική Κλινική, Metropolitan General

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του μαστού είναι το συχνότερο νεόπλασμα και η πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες[1]. Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί νέα φάρμακα που έχουν βελτιώσει την επιβίωση των ασθενών, ωστόσο η 5ετής επιβίωση στη μεταστατική νόσο δεν ξεπερνά το 25%[2].

Με την εφαρμογή νέων τεχνολογιών, όπως το **NGS** που χρησιμοποιείται πλέον ευρέως στην ογκολογία, η αντικαρκινική θεραπεία έχει μετατραπεί από μια θεραπεία αμιγώς βασισμένη στην ιστολογική διάγνωση σε θεραπεία που μπορεί να ενσωματώσει μοριακά δεδομένα και να επιτύχει την εξατομικευμένη προσέγγιση. **Το NGS (next-generation sequencing) είναι μια μέθοδος ταυτόχρονης αλληλούχισης εκατομμυρίων βάσεων DNA και είναι αποτέλεσμα του προγράμματος χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος.** Με τη χρήση NGS ανιχνεύονται μεταλλαγές σε γονίδια που σχετίζονται με κληρονομούμενο καρκίνο όσο και σωματικές μεταλλαγές που προκύπτουν από την ανάλυση του μοριακού προφίλ του όγκου. Συνεπώς, δόθηκε η δυνατότητα να αναδειχθούν νέοι βιοδείκτες, να αναπτυχθούν νέες στοχεύουσες θεραπείες και να τροποποιηθεί ο σχεδιασμός των νέων μελετών[3].

Η αγνωστική θεραπεία είναι η θεραπεία που είναι κατάλληλη για οποιοδήποτε νεόπλασμα, ανεξάρτητα από το όργανο ή τον ιστολογικό τύπο, και βασίζεται σε μια συγκεκριμένη μοριακή αλλαγή που στοχεύεται από τη θεραπεία. Τα περισσότερα φάρμακα αναπτύσσονται για συγκεκριμένο όργανο, ωστόσο μια αγνωστική θεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί σε οποιοδήποτε είδος καρκίνου που φέρει τη συγκεκριμένη μοριακή αλλαγή[4].

Η πρώτη έγκριση αγνωστικής θεραπείας ήταν το Pembrolizumab σε ασθενείς με μικροδορυφορική αστάθεια (MSI-H) το 2017 και ακολούθησε το Larotrectinib και το Entrectinib για όγκους που φέρουν NTRK αναδιατάξεις. Αργότερα, το 2020 το pembrolizumab πήρε έγκριση επίσης για όγκους με υψηλό μεταλλαξιογόνο φορτίο (TMB-H)[5,6]. Σε αυτές τις μελέτες που ήταν κυρίως φάσης I και II συμμετείχαν ασθενείς με καρκίνο μαστού, ωστόσο ο αριθμός τους ήταν μικρός[7,8].

Μικροδορυφορική αστάθεια (MSI-H/dMMR)

Οι μικροδορυφόροι είναι επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες DNA που βρίσκονται στις άκρες των χρωμοσωμάτων χωρίς κωδικοποιητική λειτουργία. Συνήθως, όταν οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης του DNA είναι ελαττωματικοί, παρουσιάζονται σφάλματα κατά την αντιγραφή του DNA[9]. Η ανεπάρκεια αυτή στον μηχανισμό επιδιόρθωσης οφείλεται σε μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες MMR ή σε μεθυλίωση του υποκινητή του γονιδίου MLH1, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση λαθών στο DNA των μικροδορυφόρων. **Το φαινόμενο που αντικατοπτρίζει τις διαταραχές στον μηχανισμό αποκατάστασης των λαθών κατά την αντιγραφή του DNA και έχει συνδεθεί με υψηλό δείκτη μεταλλάξεων λέγεται μικροδορυφορική αστάθεια[10,11].**

Η συχνότητα της μικροδορυφορικής αστάθειας στον καρκίνο του μαστού είναι <2% και δεν υπάρχουν κλινικά ή παθολογοανατομικά δεδομένα που να σχετίζονται με την παρουσία της. Στις μελέτες του pembrolizumab σε ασθενείς MSI-H/dMMR υπήρχαν πολύ λίγες ασθενείς με καρκίνο μαστού[12-14]. Χαρακτηριστικά, μεταξύ 149 ασθενών που συμμετείχαν σε ανάλυση πέντε φάσης II μελετών που παρείχε δεδομένα για την έγκριση του pembrolizumab, μόνο δύο ασθενείς είχαν καρκίνο μαστού και παρουσίασαν ανταπόκριση, διάρκειας 7,6 και 15,9 μηνών, αντίστοιχα5.

NTRK (neurotrophic tropomyosin receptor kinase) αναδιατάξεις

Τα γονίδια NTRK 1,2,3 κωδικοποιούν τους υποδοχείς TRK A,B,C που επικρατούν στο νευρικό σύστημα των ενηλίκων. Είναι υπεύθυνες πρωτεΐνες για την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος μέσω μηχανισμών πολλαπλασιασμού, διαφοροποίησης, απόπτωσης και επιβίωσης των νευρώνων στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα[15]. Οι αναδιατάξεις σε αυτά τα γονίδια οδηγούν σε ογκογόνο ενεργοποίηση των TRK, τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά, και συνήθως βρίσκονται στο βρεφικό ινοσάρκωμα στα παιδιά, στο εκκριτικό καρκίνωμα του μαστού και το αντίστοιχο καρκίνωμα των σιελογόνων αδένων στους ενήλικες[16].

Οι αναδιατάξεις NTRK βρίσκονται σε πολύ μικρό ποσοστό στον καρκίνο του μαστού. Σε μια μεγάλη σειρά 12214 ασθενών με υποτροπιάζοντα, μεταστατικό καρκίνο του μαστού, βρέθηκαν 16 ασθενείς με NTRK αναδιατάξεις (0,13%), όλες οι ασθενείς ήταν Her2(-), οι περισσότερες ήταν TNBC και η πλειοψηφία είχαν αναδιάταξη NTRK1[17].

Αντίθετα, στο εκκριτικό καρκίνωμα του μαστού που αντιπροσωπεύει έναν σπάνιο υπϊτυπο διηθητικού καρκινώματος (<0.02%) η αναδιάταξη ETV6-NTRK3 είναι παθογνωμονική και απαντάται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90%[18,19]. Τα εκκριτικά καρκινώματα του μαστού, με βάση το γενομικό τους προφίλ, ταξινομούνται ως basal-like όγκοι με τριπλά αρνητικό status. Η ETV6-NTRK3 αναδιάταξη χαρακτηρίζει αργής εξέλιξης όγκους, με καλή πρόγνωση, τονίζοντας έτσι τη μοριακή ετερογένεια των τριπλά αρνητικών όγκων[20,21]. Σε μια σειρά 24 ασθενών με εκκριτικό καρκίνωμα μαστού βρέθηκε θετικότητα 95,8% για την παραπάνω αναδιάταξη με τη μέθοδο της ανοσοϊστοχημείας, με ευαισθησία 83% και ειδικότητα 100%, που αποτελεί μια γρήγορη μέθοδο, με μικρό κόστος, συγκριτικά με τις μεθόδους FISH και NGS[22-24].

Σε μια pooled ανάλυση τριών πολυκεντρικών φάσης I/II μελετών όπου δόθηκε larotrectinib 100mg, δύο φορές ημερησίως, τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν 75% σε ασθενείς με καρκίνο μαστού[7,25]. Κατόπιν, σε ανάλυση των μελετών φάσης I/II ALKA-372-001, STARTRK-1 και STARTRK-2 το entrectinib 600mg ημερησίως είχε ανταποκρίσεις 83%, 2 πλήρεις υφέσεις (CR) και διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης από 4,2 έως 14,8 μήνες[8].

Συνεπώς, σε ασθενείς με καρκίνο μαστού που έχουν υψηλή πιθανότητα να εμφανίζουν NTRK αναδιατάξεις, όπως στο εκκριτικό καρκίνωμα, συστήνεται να τίθεται η διάγνωση με RT-PCR ή FISH αρχικά. Για όγκους με μικρότερη πιθανότητα να έχουν NTRK αναδιατάξεις, η σύσταση είναι να γίνεται αρχικά ICH και εφόσον είναι θετικό το αποτέλεσμα για αναδιάταξη, κατόπιν να επιβεβαιώνεται με NGS[24].

TMB (Tumor mutational burden)

Το μεταλλαξιογόνο φορτίο (TMB) ορίζεται ως ο αριθμός σωματικών μεταλλάξεων ανά μεγαβάση του γονιδιώματος που εξετάζεται. Οι όγκοι με υψηλό TMB έχουν υψηλό φορτίο νεοαντιγόνων και αυτό συνεπάγεται αυξημένη απόκριση Τ-λεμφοκυττάρων [26]. Έτσι φαίνεται ότι οι όγκοι με υψηλό TMB ανταποκρίνονται περισσότερο στους immune checkpoint inhibitors[27-30].

Στον καρκίνο του μαστού, σε μια σειρά 3969 ασθενών, η διάμεση τιμή TMB ήταν 2,63mut/Mb, οι μεταστατικοί όγκοι είχαν υψηλότερο TMB από τους πρώιμους καρκίνους και επίσης οι TNBC συγκριτικά με τους HER2+ και τους όγκους με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς. Άλλες μελέτες επιβεβαίωσαν ότι η συχνότητα TMB-H ήταν περίπου 10%[31-33].

Η μόνη προοπτική μελέτη για την αποτελεσματικότητα των ICIs σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο μαστού και υψηλό TMB ήταν η μελέτη φάσης II, TAPUR. Στη μελέτη συμμετείχαν 28 ασθενείς που έλαβαν pembrolizumab. Η πλειοψηφία των ασθενών (93%) είχαν λάβει περισσότερες από 3 γραμμές θεραπείας και 46% είχαν τριπλά αρνητικό καρκίνο. Τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν 21%, έλεγχος της νόσου επιτεύχθηκε σε 37% των ασθενών και το διάμεση PFS και OS ήταν 10,6 και 30,6 εβδομάδες αντίστοιχα[34].

Επίσης μέσω ανάλυσης της KEYNOTE-119, μια μελέτης φάσης III, όπου προθεραπευμένες ασθενείς με TNBC έλαβαν pembrolizumab έναντι χημειοθεραπείας, αναδείχθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του TMB και των PFS και OS μόνο στις ασθενείς που έλαβαν pembrolizumab[35].

Παρόμοια και στην Impassion 130 μελέτη που συνδύαζε το atezolizumab με nab-paclitaxel σε ασθενείς με μεταστατικό TNBC ως πρώτη γραμμή θεραπείας φάνηκε ότι υψηλά επίπεδα TMB σχετίζονταν με βελτιωμένο PFS και OS, στις PDL1+ ασθενείς[36].

Συμπεράσματα

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESMO, η μικροδορυφορική αστάθεια (MSI-H) και οι αναδιατάξεις NTRK, θεωρούνται στόχοι που πρέπει να ελέγχονται στην κλινική πρακτική, όπως προκύπτει από δεδομένα κλινικών μελετών σε πολλαπλούς όγκους ή basket μελετών που ανέδειξαν όφελος σε διαφορετικά νεοπλάσματα [37,38].

Με δεδομένο ότι τα NGS panels είναι κοστοβόρα, δεν καλύπτονται από τα ταμεία και η πιθανότητα ανίχνευσης μιας γενετικής αλλαγής που θα μας δώσει τη δυνατότητα στοχεύουσας θεραπείας είναι μικρή, η χρήση του NGS προβληματίζει αρκετούς κλινικούς γιατρούς. Ωστόσο, είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι η έγκριση των αγνωστικών θεραπειών ήταν για ασθενείς που είχαν λάβει πολλαπλές γραμμές θεραπείας και δεν είχαν εναλλακτική θεραπευτική επιλογή στη μεταστατική νόσο. Ειδικότερα, λόγω του μικρού αριθμού ασθενών με μεταστατικό καρκίνο μαστού που συμμετείχαν στις εγκριτικές μελέτες αγνωστικών θεραπειών, χρειάζεται να εκτιμηθεί περαιτέρω η δραστικότητά τους με νέες μελέτες, ενώ επιπλέον τα real world δεδομένα θα δώσουν περισσότερα στοιχεία για την αποτελεσματικότητά τους[39].

Η εξατομικευμένη προσέγγιση στον καρκίνο του μαστού συνεχώς εξελίσσεται καθώς με νέα διαγνωστικά εργαλεία επιτυγχάνεται η ακριβέστερη γονιδιακή αποτύπωση του καρκίνου. Οι αγνωστικές θεραπείες είναι μια υποσχόμενη θεραπευτική στρατηγική σε όγκους με συγκεκριμένο γενομικό προφίλ που οδηγούν σε βελτιωμένη έκβαση της νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2021; 71:209-249
2. Cardoso, F. et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: decade report (2005-2015), *Breast***39**, 131-138 (2018).
3. Pestana R.C., Sen, S, Hobbs, B. P. & Hong, D. 5. Histology-agnostic drug development - considering issues beyond the tissue. *Nat. Rev. Clin. Oncol.***17**, - 555-568 (2020).
4. Seligson, N. D. Knepper, T. C., Ragg, S. & Walko, CM. Developing drugs for tissue-agnostic Indications: a paradigm shift in leveraging cancer biology for precision medicine. *Clin. Pharmacol. Ther***109**, 334 (2021).
5. Keytruda [package insert]. (Merck, Whitehouse Station, NJ, 2019).
6. Marabelle, A. et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with non-colorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J. Clin Oncol.* **38**, 1-10 (2019).
7. Drilon, A. et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N. Engl. J. Med.* **378**, 731-739 (2018).
8. Doebele, R. C. et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: Integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* **21**, 271-282 (2020).
9. LI, K, Luo, H. Huang, L. Luo, H. & Zhu, X. Microsatellite Instability: a review of what the oncologist should know. *Cancer Cell Int.* **20**, 16 (2020).
10. Eso, Y. Shimizu, T., Takeda, H. Takai, A. & Marusawa, H. Microsatellite instability and immune checkpoint inhibitors: toward precision medicine against gastro-intestinal and hepatobiliary cancers. *J. Gastroenterol.* **55**, 15-26 (2020).
11. Marcus, L. Lemery, S. J. Keegan, P. & Pazdur, R. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors. *Clin. Cancer Res.* **25**, 3753-3758 (2019).
12. Bonneville, R. et al Landscape of microsatellite Instability across 39 cancer types. *JCO Precis. Oncol.* **2017**, 1-15 (2017).
13. Cortes-Ciriano, L. Lee, S. Park, W-Y, Kim, T.-M. & Park, P. J. A molecular portrait of microsatellite instability across multiple cancers. *Nat. Commun.* **8**, 15180 (2017).
14. Adem, C. et al. Microsatellite instability in hereditary and sporadic breast cancers. *Int. J. Cancer***107**, 580-582 (2003).
15. Vaishnavi, A, Le, A. T. & Doebele, R. C. TRKing down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov.* **5**, 25-34 (2015).
16. Cocco, E. Scaltriti, M. & Drilon, A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **15**, 731-747 (2018).
17. Ross, J. S. et al. Abstract P2-09-15: NTRK fusions in breast cancer: Clinical, pathologic and genomic findings. *Cancer Res.* **78**, P2-P2-09-P2-P2-015 (2018).
18. Jacob, J. D. et al. Rare breast cancer: 246 invasive secretory carcinomas from the National Cancer Data Base. *J. Surg. Oncol.* **113**, 721-725 (2016).
19. Tognon, C. et al. Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma. *Cancer Cell***2**, 367-376 (2002).
20. Krings, G. et al. Genomic profiling of breast secretory carcinomas reveals distinct genetics from other breast cancers and similarity to mammary analog secretory carcinomas. *Mod. Pathol.* **30**, 1086-1099 (2017).
21. Laé, M. et al. Secretory breast carcinomas with ETV6-NTRK3 fusion gene belong to the basal-like carcinoma spectrum. *Mod. Pathol.* **22**, 291-298 (2009).
22. Horowitz, D. P., Sharma, C. S., Connolly, E., Gidea-Addeo, D. & Deutsch, I. Secretory carcinoma of the breast: results from the survival, epidemiology and end results database. *Breast Edinb. Scotl.* **21**, 350-353 (2012).
23. Hoda, R. S. et al. Secretory carcinoma of the breast: clinicopathologic profile of 14 cases emphasising distant metastatic potential. *Histopathology***75**, 213-224(2019).
24. Harrison, B. T. et al. Pan-TRK immunohistochemistry: a useful diagnostic adjunct for secretory carcinoma of the breast. *Am. J. Surg. Pathol.* **43**, 1693-1700 (2019).
25. Meric-Bernstam, F. et al. Abstract P6-20-02: activity of larotrectinib, a highly selective inhibitor of tropomyosin receptor kinase, in TRK fusion breast cancers. *Cancer Res.* **79**, P6-P6-20-P6-P6-202 (2019).
26. Stenzinger, A. et al. Tumor mutational burden standardization Initiatives: recommendations for consistent tumor mutational burden assessment in clinical samples to guide immunotherapy treatment decisions. Genes. *Chromosomes Cancer***58**, 578-588 (2019).
27. Goodman, A. M. et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to Immunotherapy In diverse cancers. *Mol. Cancer Ther.* **16**, 2598-2608 (2017).
28. Samstein, R. M. et al. Tumor mutational load predicts survival after immu- notherapy across multiple cancer types. *Nat. Genet.* **51**, 202-206 (2019).
29. Hellmann, M. D. et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N. Engl. J. Med.* **378**, 2093-2104 (2018).
30. Johnson, D. B. et al. Targeted next generation sequencing Identifies markers of response to PD-1 blockade. *Cancer Immunol. Res.* **4**, 959-967 (2016).
31. Barroso-Sousa, R. et al. Prevalence and mutational determinants of high tumor mutation burden in breast cancer. *Ann. Oncol.* **31**, 387-394 (2020).
32. Sokol, E. S. et al. Loss of function of NF1 is a mechanism of acquired resistance to endocrine therapy in lobular breast cancer. *Ann. Oncol.* **30**, 115-123 (2019).
33. Bertucci, F. et al. Genomic characterization of metastatic breast cancers. *Nature***569**, 560-564 (2019).
34. Alva, A. S. et al. Pembrolizumab (P) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) with high tumor mutational burden (HTMB): Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study. *J. Clin. Oncol.* **37**, 1014-1014 (2019).
35. Winer, E. P. et al. Association of tumor mutational burden (TMB) and clinical outcomes with pembrolizumab (pembro) versus chemotherapy (chemo) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) from KEYNOTE- 119. *J. Clin. Oncol.* **38**, 1013-1013 (2020)
36. Emens, L. A. et al. 296P Tumour mutational burden and clinical outcomes with first-line atezolizumab and nab-paclitaxel in

triple-negative breast cancer: Exploratory analysis of the phase III IMpassion130 trial. *Ann. Oncol.***31**, $360-5361 (2020).

37. Condorelli, R. et al. Genomic alterations in breast cancer: level of evidence for actionability according to ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann. Oncol. J. Eur. Soc. Med. Oncol.***30**, 365-373 (2019).
38. Cardoso, F. et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)t. *Ann. Oncol.***31**, 1623 (2020).
39. Mosele, F. et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann. Oncol. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **31**, 1491-1505 (2020).

Καρκίνος μαστού και εξωσωματική γονιμοποίηση, μια σχέση αγάπης ή μίσους; Διαβάστε γιατί ο φόβος είναι αδικαιολόγητος

Dr. Ιωάννης Ζερβομανωλάκης MD, PhD, MBA, MPH
Μαιευτήρας-Χειρουργός Γυναικολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Βόννης με εξειδίκευση στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή, Ιδρυτικό Μέλος Μονάδας Hygeia IVF Embryogenesis Ομίλου Υγεία

Η εξωσωματική γονιμοποίηση ως αξιόπιστη λύση για την απόκτηση παιδιών

Στη Δυτική Ευρώπη ένα στα έξι ζευγάρια αντιμετωπίζει προβλήματα γονιμότητας, ειδικά μετά τα 35 έτη, και θα αναζητήσει τη βοήθεια του ειδικού αναπαραγωγής εφόσον μεσολαβήσει διάστημα τουλάχιστον έξι μηνών αν δεν έχει επέλθει σύλληψη μετά από ελεύθερες επαφές. Στις περιπτώσεις αυτές, η εξωσωματική γονιμοποίηση αποτελεί αξιόπιστη λύση, η οποία έχει οδηγήσει στη γέννηση πάνω από 12 εκατομμυρίων παιδιών από το 1978, όταν εφαρμόστηκε για πρώτη φορά. Στην Ελλάδα, το ευνοϊκό νομικό πλαίσιο, το υψηλό επίπεδο υπηρεσιών και το χαμηλό κόστος σε σχέση με άλλες ευρωπαϊκές χώρες επιτρέπουν την προσέλκυση ζευγαριών από όλο τον κόσμο που έρχονται στη χώρα μας για να αποκτήσουν παιδιά. Υπολογίζεται λοιπόν με βάση τα στοιχεία της Εθνικής Αρχής της Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής ότι στη χώρα μας διενεργούνται τα τελευταία χρόνια κατά μέσο όρο άνω των 30.000 κύκλων εξωσωματικής και γεννιούνται 5.000-6.000 παιδιά ετησίως [1].

Καρκίνος μαστού: Πόσο συχνός είναι στις νεαρές γυναίκες που επιδιώκουν τη μητρότητα;

Ο καρκίνος μαστού αποτελεί τη συχνότερη μορφή καρκίνου στις γυναίκες και συγκεκριμένα απαντά περίπου στο 30% των γυναικών που αντιμετωπίζουν τη διάγνωση του καρκίνου για πρώτη φορά, ενώ μία στις 7 γυναίκες θα νοσήσει σε κάποια φάση της ζωής της. Υπολογίζεται ότι πάνω από 7000 γυναίκες νοσούν ετησίως στην Ελλάδα, από τις οποίες περίπου 20% βρίσκονται σε ηλικία κάτω των 50 ετών τη στιγμή της διάγνωσης και ενδεχομένως δεν έχουν ολοκληρώσει τον οικογενειακό τους προγραμματισμό. Με δεδομένο ότι σε μια μεγάλη μονάδα εξωσωματικής γονιμοποίησης της Ελλάδας ο μέσος όρος των γυναικών τη στιγμή της θεραπείας υπερβαίνει τα 38 έτη, στατιστικά κάποιες από τις γυναίκες που μπαίνουν στη διαδικασία της εξωσωματικής θα νοσήσουν από καρκίνο μαστού, ανεξάρτητα από τον αριθμό των προσπαθειών, τη δοσολογία των φαρμάκων ή την επιτυχία της προσπάθειας. Ωστόσο, η ερώτηση αν η πιθανή εμφάνιση καρκίνου μαστού σχετίζεται με την εξωσωματική ή όχι έρχεται μοιραία στο προσκήνιο, οπότε ο ειδικός αναπαραγωγής καλείται να την απαντήσει, χρησιμοποιώντας τα επιστημονικά δεδομένα.

Η ηλικία τη στιγμή της εξωσωματικής και η μη απόκτηση παιδιών ως παράγοντες νόσου

Όσες μελέτες έγιναν τα τελευταία 25 χρόνια καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι γυναίκες που θα αποκτήσουν παιδί μετά τα 35 έτη έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μαστού σε σχέση με άλλες γυναίκες με τα ίδια λοιπά χαρακτηριστικά που απέκτησαν παιδί σε μικρότερη ηλικία. Με άλλα λόγια, η υπογονιμότητα καθαυτή και όχι η ορμονική θεραπεία για την απόκτηση παιδιών αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα. Υπολογίζεται ότι μετά από κάθε τοκετό η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου μαστού μειώνεται κατά 7%. Εξάλλου, ο θηλασμός λειτουργεί προστατευτικά, μειώνοντας τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού κατά 4,3% για κάθε 12 μήνες θηλασμού [2]. Συνεπώς, όσο πιο γρήγορα μπει μια γυναίκα σε διαδικασία απόκτησης παιδιού τόσο περισσότερο μειώνεται η πιθανότητα να νοσήσει από καρκίνο μαστού στο μέλλον, ανεξάρτητα από τους υπόλοιπους προδιαθεσικούς παράγοντες.

Αυξάνουν οι ορμόνες της εξωσωματικής τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού;

Οι όγκοι μαστού με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς αποτελούν το 80% των διαγνωσμένων καρκίνων μαστού. Η θεραπεία κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής γονιμοποίησης περιλαμβάνει ορμόνες και συγκεκριμένα γοναδοτροπίνες, κιτρική κλομιφαίνη, οιστρογόνα και προγεστερόνη. Είναι θεμιτή λοιπόν η ερώτηση κατά πόσο η θεραπεία αυτή πυροδοτεί την εμφάνιση καρκίνου είτε κατά τη διάρκεια της κύησης ή στα επόμενα χρόνια. Η δράση των γοναδοτροπινών

και της κιτρικής κλομιφαίνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας στοχεύει στη διέγερση των ωοθηκών για να παραχθούν περισσότερα ωοθυλάκια και κατ΄επέκταση ωάρια, ώστε να γονιμοποιηθούν και να δώσουν καλής ποιότητας έμβρυα, τα οποία θα εμφυτευτούν τρεις με πέντε μέρες αργότερα, στην περίπτωση των φρέσκων εμβρύων, ή σε απώτερο χρόνο ως κατεψυγμένα έμβρυα. Ο ρόλος των οιστρογόνων και της προγεστερόνης είναι να ενισχύσουν την προετοιμασία του ενδομητρίου και την εμφύτευση των εμβρύων πριν και κατά τη διάρκεια της εμβρυομεταφοράς. Ωστόσο, ειδικά στους ορμονοεξαρτώμενους όγκους, η χρήση φαρμάκων που αυξάνουν τα επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης θα μπορούσε θεωρητικά να τροφοδοτήσει την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων και να οδηγήσει είτε σε εμφάνιση καρκίνου μαστού ή στην ανάπτυξη υπαρχόντων καρκινικών κυττάρων. Αν λάβουμε όμως υπόψη ότι η γυναίκα βιώνει φυσιολογικά αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης ως και 400 pg/ml σε κάθε ωορρηξία της για κατά μέσο όρο 450 κύκλους στη διάρκεια της αναπαραγωγικής της ηλικίας, ενώ βρίσκεται σε μία φυσιολογικά σταθερή πλημμύρα ορμονών για εννιά μήνες κατά τη διάρκεια μίας κύησης, χωρίς αυτό να αυξάνει την πιθανότητα καρκίνου στο γενικό πληθυσμό, καταλαβαίνουμε ότι η έκθεση σε ορμόνες δεν αρκεί από μόνη της για να δικαιολογήσει πιθανή αύξηση εμφάνισης καρκίνου μαστού. Τι ακριβώς ισχύει λοιπόν;

Η απάντηση δόθηκε με ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις, όπως αυτή της Sunkara από το King's College του Λονδίνου που δημοσιεύτηκε στο Fertility and Sterility τον Ιούλιο του 2021. Για την προετοιμασία της μετα-ανάλυσης χρησιμοποιήθηκαν 20 μελέτες από το 1990 ως το 2020 από ένα αρχικό αριθμό 4148 άρθρων στα MEDLINE, Pub Med Central, Cochrane Gynaecological Cancer Collaborative Review Group's Trial Register και το Cochrane Central Register of Controlled Trials. Τα ευρήματα της τρέχουσας μελέτης υποδηλώνουν ότι δεν υπήρχε σημαντική αύξηση του κινδύνου καρκίνου του μαστού στις γυναίκες μετά από έκθεση σε φάρμακα διέγερσης των ωοθηκών, όπως γοναδοτροπίνες και κιτρική κλομιφαίνη, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό και ειδικότερα υπογόνιμες γυναίκες ή γυναίκες με τα ίδια λοιπά χαρακτηριστικά που δεν είχαν αποκτήσει παιδιά. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η υπογονιμότητα καθαυτή καθώς και η αυξημένη ηλικία τη στιγμή του πρώτου τοκετού είναι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες [3].

Είναι προφανές ότι με την αύξηση των γυναικών που καταφεύγουν σε εξωσωματική γονιμοποίηση θα είμαστε σε μερικά χρόνια σε θέση να βγάλουμε ασφαλέστερα συμπεράσματα για τη συσχέτιση μεταξύ καρκίνου μαστού και ορμονικής θεραπείας, όταν αυτές οι γυναίκες υπερβούν τα 60 χρόνια της ηλικίας τους. Τα ως τώρα δεδομένα όμως συντείνουν στο συμπέρασμα ότι μια γυναίκα που καταφεύγει σε εξωσωματική γονιμοποίηση δεν έχει υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού από αυτόν που έχει έτσι και αλλιώς λόγω ηλικίας, υπογονιμότητας ή οικογενειακού ιστορικού, ιδιαίτερα αν είναι φορέας των γονιδίων BRCA 1 και BRCA 2 [4]. Είναι αυτονόητο ότι η γυναίκα αυτή θα προχωρήσει σε απεικονιστική διάγνωση μαστού, με υπέρηχο μαστών και μαστογραφία αναφοράς μετά τα 35 έτη πριν την προσπάθεια, ώστε να αποφύγουμε την εμφάνιση καρκίνου μαστού κατά τη διάρκεια της κύησης ή του θηλασμού, οπότε και η διάγνωση είναι πρακτικά δυσκολότερη.

Διατήρηση γονιμότητας σε γυναίκες με καρκίνο μαστού.

Η διέγερση των ωοθηκών σε γυναίκες με ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο μαστού πριν τη θεραπεία είναι σήμερα εφικτή με ασφάλεια, καθώς υπάρχει η δυνατότητα διατήρησης μιας χαμηλής στάθμης οιστρογόνων κατά τη διάρκεια της διέγερσης των ωοθηκών με την ταυτόχρονη λήψη αναστολέων αρωματάσης. Η τεχνική αυτή θεωρείται η πλέον ασφαλής. Η ορμονική διέγερση διαρκεί 10-12 μέρες και μπορεί να αρχίσει ακόμη και μετά την ωορρηξία, ώστε να έχει ολοκληρωθεί η διαδικασία και να μπορεί να ξεκινήσει με τη θεραπεία της το αργότερο μετά από δύο εβδομάδες. Τα ωάρια που λαμβάνονται μπορούν να καταψυχθούν και να χρησιμοποιηθούν στο μέλλον για τη δημιουργία εμβρύων [5]. Η κατάψυξη ωαρίων με τη μέθοδο της υαλοποίησης υπόσχεται μεγάλα ποσοστά επιβίωσης, ιδιαίτερα μετά την ανάπτυξη ειδικών άσηπτων τεχνικών κατάψυξης. Σήμερα αναφέρονται πιθανότητες επιβίωσης ωαρίων ως 90% ανά ωοληψία. Η εμπειρία της δικής μας ομάδας στην κατάψυξη ωαρίων υπερβαίνει τα 20 έτη. Μάλιστα, αυτή τη στιγμή μια γυναίκα 43 ετών με ιστορικό πρώτης διάγνωσης καρκίνου μαστού τον Φεβρουάριο του 2013 κυοφορεί στη 12η εβδομάδα κύησης έμβρυο που προέκυψε από κατάψυξη ωαρίων τη στιγμή της διάγνωσης 10 χρόνια πριν.

Στην περίπτωση που η γυναίκα έχει σύζυγο/σύντροφο τη στιγμή της διάγνωσης του καρκίνου, υπάρχει και η δυνατότητα κατάψυξης γονιμοποιημένων ωαρίων, δηλαδή εμβρύων (αντί για την κατάψυξη ωαρίων μόνο), με το θεωρητικό πλεονέκτημα της υψηλότερης πιθανότητας κύησης. Η συνολική πιθανότητα κύησης μετά από εμβρυομεταφορά όλων των εμβρύων μετά από μια ωοληψία υπερβαίνει το 50%, ειδικά αν η γυναίκα έχει ηλικία μικρότερη από 35 έτη.

Ωστόσο, η πιθανότητα διαζυγίου ή διακοπής της σχέσης του ζευγαριού στο μέλλον πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη στην απόφαση κατάψυξης ωαρίων ή εμβρύων, καθώς η γονιμοποίηση των ωαρίων και ο σχηματισμός εμβρύων πριν την κατάψυξη αποκλείει τη χρήση τους στο μέλλον χωρίς συναίνεση και των δύο συντρόφων.

Με βάση τα σύγχρονα επιστημονικά δεδομένα, μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, σε περίπτωση επιθυμίας για απόκτηση παιδιών και εφόσον έχουν προηγηθεί τουλάχιστον δύο χρόνια ελεύθερα νόσου, η γυναίκα μπορεί να αποκτήσει παιδί

με φυσιολογική σύλληψη, ή χρησιμοποιώντας τα κατεψυγμένα ωάρια και έμβρυα. Εναλλακτικά, εφόσον δεν υπάρχει διαθέσιμο δικό της γενετικό υλικό, η γυναίκα μπορεί να χρησιμοποιήσει ωάρια άλλης γυναίκας, τα οποία θα γονιμοποιηθούν και θα τοποθετηθούν στη μήτρα της λήπτριας. Αφού κυοφορήσει, ολοκληρώσει τον τοκετό και θηλάσει, μπορεί να αρχίσει ξανά την ορμονοθεραπεία της για συνολικά 5 ή 10 έτη, ανάλογα με τον αρχικό προγραμματισμό. Τέλος, αν η εγκυμοσύνη δεν είναι εφικτή ή επιθυμητή, η λύση της παρένθετης μητρότητας έρχεται να καλύψει αυτό το ενδεχόμενο [6].

Είναι ασφαλής η κύηση μετά από καρκίνο μαστού;

Μια εγκυμοσύνη μετά από καρκίνο του μαστού μπορεί να είναι ασφαλής και χωρίς επιπτώσεις για την υγεία της γυναίκας, είτε προκύψει από φυσιολογική σύλληψη ή από προσπάθεια υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, ανεξάρτητα από τον αριθμό προσπαθειών. Η υγεία της γυναίκας που έχει νοσήσει από καρκίνο του μαστού δεν επηρεάζεται από την κύηση. Αν μια γυναίκα εμφανίσει υποτροπή, αυτό θα συμβεί ανεξάρτητα από το αν έχει μείνει έγκυος ή όχι. Μάλιστα υπάρχει το healthy mother effect, δηλ. τα ποσοστά επιβίωσης των γυναικών φαίνεται να είναι μεγαλύτερα αν έχουν κυοφορήσει, προφανώς γιατί αυτές έχουν καλύτερη πρόγνωση και η μητρότητα έχει για αυτές μεγαλύτερη σημασία [7].

Συμπεράσματα

Ο καρκίνος μαστού διαγιγνώσκεται σε έναν υπολογίσιμο αριθμό γυναικών πριν τα 50 έτη, χωρίς κάποιες από αυτές να έχουν αποκτήσει παιδί τη στιγμή της διάγνωσης. Η υπογονιμότητα και η αυξημένη ηλικία κατά τη στιγμή του πρώτου τοκετού αποτελούν τους αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες εμφάνισης του καρκίνου, ενώ οι ορμόνες της εξωσωματικής δεν αυξάνουν μια ήδη υπάρχουσα πιθανότητα. Μια νέα γυναίκα με καρκίνο μαστού μπορεί να χρησιμοποιήσει τη βοήθεια της Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής με ασφάλεια, είτε καταψύχοντας γενετικό υλικό πριν την έναρξη της θεραπείας ή καταφεύγοντας σε εξωσωματική γονιμοποίηση δύο χρόνια αφού ολοκληρώσει τη θεραπεία της. Είναι αυτονόητο ότι οι σχετικές διαδικασίες πρέπει να γίνονται σε κέντρα αναφοράς που διαθέτουν την απαραίτητη εμπειρία και τεχνογνωσία, ώστε η απόκτηση παιδιών να επιτευχθεί με τον επιστημονικά καλύτερο και ασφαλέστερο τρόπο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1.https://www.focusonreproduction.eu/article/ESHRE-News-COP23_adamson
ESHRE Meeting, Copenhagen, 28.6.2023

2. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. Lancet. 2002 Jul 20;360(9328):187-95.3.

3. Beebeejaun Y, Athithan A, Copeland TP, Kamath MS, Sarris I, Sunkara SK. Risk of breast cancer in women treated with ovarian stimulation drugs for infertility: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2021 Jul;116(1):198-207.

4. Cullinane C, Gillan H, Geraghty J, Evoy D, Rothwell J, McCartan D, McDermott EW, Prichard RS. Fertility treatment and breast-cancer incidence: meta-analysis. BJS Open. 2022 Jan 6;6(1):zrab149.

5. Balkenende EME, Dahhan T, Beerendonk CCM, Fleischer K, Stoop D, Bos AME, Lambalk CB, Schats R, Smeenk JMJ, Louwé LA, Cantineau AEP, de Bruin JP, Linn SC, van der Veen F, van Wely M, Goddijn M. Fertility preservation for women with breast cancer: a multicentre randomized controlled trial on various ovarian stimulation protocols. Hum Reprod. 2022 Jul 30;37(8):1786-1794. doi: 10.1093/humrep/deac145. PMID: 35776109; PMCID: PMC9340107.

6. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, Peccatori FA, Azim HA Jr, Colleoni M, Saura C, Shimizu C, Sætersdal AB, Kroep JR, Mailliez A, Warner E, Borges VF, Amant F, Gombos A, Kataoka A, Rousset-Jablonski C, Borstnar S, Takei J, Lee JE, Walshe JM, Borrego MR, Moore HC, Saunders C, Cardoso F, Susnjar S, Bjelic-Radisic V, Smith KL, Piccart M, Korde LA, Goldhirsch A, Gelber RD, Pagani O. Who are the women who enrolled in the POSITIVE trial: A global study to support young hormone receptor positive breast cancer survivors desiring pregnancy. Breast. 2021 Oct;59:327-338.

7. Rosenberg E, Fredriksson A, Einbeigi Z, Bergh C, Strandell A. No increased risk of relapse of breast cancer for women who give birth after assisted conception. Hum Reprod Open. 2019 Dec 18;2019(4):hoz039.

Η χρήση των Port στην θεραπεία του καρκίνου του μαστού

Κελγιώργη Διονυσία MD, MSc
Χειρουργός
Συνεργάτης των Θεραπευτηρίων Metropolitan General και Ευρωκλινική Αθηνών

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο συχνότερος γυναικολογικός καρκίνος και η κύρια αιτία θανάτου σχετιζόμενου με κακοήθεια, των γυναικών, παγκοσμίως. Η συμπληρωματική χημειοθεραπεία και ανοσοθεραπεία που χορηγείται τα τελευταία χρόνια, έχει καταφέρει να μειώσει τα ποσοστά τοπικής υποτροπής και έχει αυξήσει σημαντικά την ολική επιβίωση των ασθενών (1)

Είναι γνωστό ότι η χορήγηση χημειοθεραπευτικών από περιφερικές φλέβες ενέχει σοβαρούς κινδύνους, καθώς η ακεραιότητα των τοιχωμάτων τους επηρεάζεται σημαντικά από τους φλεβοτοξικούς αντινεοπλασματικούς παράγοντες αλλά και τις επαναλαμβανόμενες φλεβοκεντήσεις (2,3). Ως αποτέλεσμα, μπορεί να προκληθεί εξαγγείωση του χημειοθεραπευτικού, με ακόλουθη νέκρωση των γειτονικών ιστών, μια επιπλοκή που είναι δύσκολη και επώδυνη για την ασθενή, ενώ καθιστά επισφαλή την εξασφάλιση αγγειακής προσπέλασης για τον επόμενο κύκλο της θεραπείας(4). Επιπρόσθετα οι ασθενείς με καρκίνο μαστού έχουν την ιδιαιτερότητα, ότι επί μασχαλιαίου λεμφαδενικού καθαρισμού, η φλεβοκέντηση του ομόπλευρου άνω άκρου αντενδείκνυται, έχοντας έτσι το φλεβικό δίκτυο μόνο του ενός άνω άκρου για χρήση. Συνήθως απαιτούνται περαιτέρω φλεβοκεντήσεις για αιμοληψίες αλλά και χορήγηση σκιαγραφικών ουσιών για τις απεικονίσεις, γεγονός που αυξάνει τον πόνο και την δυσφορία, προκαλώντας τελικά και μεγαλύτερο ψυχολογικό τραύμα στις ασθενείς (5).

Η απάντηση σε αυτά τα προβλήματα ήρθε με την εισαγωγή των εμφυτεύσιμων κεντρικών φλεβικών καθετήρων (ΚΦΚ) στην κλινική πρακτική, οι οποίοι προσφέρουν μια μακροχρόνια, σταθερή, αξιόπιστη και ανώδυνη αγγειακή πρόσβαση. Το 1982 περιγράφηκε η χρήση των εμφυτεύσιμων ΚΦΚ στην ογκολογία (6) και έκτοτε έχει αποδειχθεί από πολλές μελέτες τόσο η αξία και η ασφάλειά τους όσο και η ικανοποίηση των ασθενών (3,7,8,9,10).

Οι εμφυτεύσιμοι ΚΦΚ που χρησιμοποιούνται στην ογκολογία είναι τα PICC (peripherally inserted central catheters), οι καθετήρες Hickman και τα PORT (ολικά εμφυτεύσιμοι ΚΦΚ). Τα PICC τοποθετούνται, συνήθως, στην βασιλική φλέβα ενώ τα Hickman και τα PORT τοποθετούνται στην υποκλείδιο, τη μασχαλιαία ή την έσω σφαγίτιδα φλέβα. Σε αντίθεση με τα PORT, τα οποία είναι πλήρως υποδορίως εμφυτεύσιμοι καθετήρες, τα PICC και οι Hickman είναι μερικώς εμφυτεύσιμοι καθετήρες, δηλαδή το τελικό άκρο της συσκευής προεξέχει από το δέρμα στην περιοχή εισαγωγής της.

Η διεθνής βιβλιογραφία αποδεικνύει την εν γένει υπεροχή των PORT έναντι των PICC και των Hickman για τους ογκολογικούς ασθενείς (11,12,13,14).Η υπεροχή αυτή αφορά στην αποτελεσματικότητα, στις επιπλοκές, στην ποιότητα της ζωής αλλά και στο συνολικό κόστος. Τα PORT προσφέρουν τη σταθερότερη αγγειακή προσπέλαση, καθώς μπορούν να παραμείνουν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και ταυτόχρονα παρουσιάζουν μικρότερα ποσοστά τεχνικών προβλημάτων, δυσλειτουργίας και επιπλοκών.

Οι επιπλοκές που σχετίζονται με τους ΚΦΚ είναι άμεσες (περιεγχειρητικές) και απώτερες. Στις άμεσες επιπλοκές αναφέρεται η καρδιακή αρρυθμία, η τρώση της καρωτίδας, ο πνευμοθώρακας, ο αιμοθώρακας και η λάθος θέση του άκρου του καθετήρα. Η αρρυθμία οφείλεται στην είσοδο του καθετήρα βαθύτερα, κατά την τοποθέτησή του, αναγνωρίζεται από τις αλλαγές στο ΗΚΓ και διορθώνεται άμεσα διεγχειρητικά, με τράβηγμα του καθετήρα στη σωστή θέση. Ο κίνδυνος τρώσης της καρωτίδας, ο πνευμοθώρακας και ο αιμοθώρακας είναι επιπλοκές που προκύπτουν από την τυφλή προσπάθεια φλεβοκέντησης. Στις μέρες μας, η φλεβοκέντηση συνιστάται να πραγματοποιείται υπό άμεση όραση, με χρήση διεγχειρητικού υπερηχογραφήματος και όταν η επέμβαση διενεργείται τυποποιημένα, από έμπειρα χέρια, αυτές οι διεγχειρητικές επιπλοκές πρακτικά εκμηδενίζονται (15,5,16, 17, 18,19). Οι απώτερες επιπλοκές των ΚΦΚ είναι η σχετιζόμενη με ΚΦΚ λοίμωξη, η φλεβική θρόμβωση, η απόφραξη του καθετήρα, η θρομβοφλεβίτιδα και η ακούσια αφαίρεση του καθετήρα. Βάσει τυχαιοποιημένων μελετών και μετα-αναλύσεων τα PORT υπερέχουν σαφώς συγκριτικά με τους άλλους 2 τύπους ΚΦΚ, έχοντας μικρότερα ποσοστά λοιμώξεων, θρομβώσεων και απόφραξης του καθετήρα, ενώ η θρομβοφλεβίτιδα και η ακούσια

αφαίρεση του καθετήρα αφορά τα PICC και τους Hickman (11, 12, 13, 14).

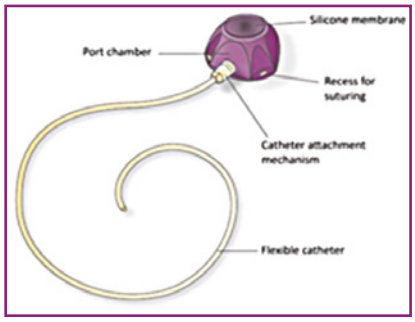
Το 2015, η ESMO εξέδωσε κατευθυντήριες οδηγίες για την χρήση των ΚΦΚ στους ογκολογικούς ασθενείς και την αντιμετώπιση των επιπλοκών τους. Σε αυτές, αναφέρεται η υπεροχή των PORT συγκριτικά με τα PICC και τους Hickman, λόγω σαφώς μικρότερων ποσοστών εμφάνισης λοιμώξεων και θρομβώσεων. Επί εμφάνισης συμπτωμάτων λοίμωξης ΚΦΚ, συνιστάται η άμεση έναρξη εμπειρικής αντιβιοτικής θεραπείας και τροποποίησης αυτής εάν απαιτείται από τα αποτελέσματα των αιμοκαλλιεργειών. Η βανκομυκίνη προτείνεται ως εμπειρική θεραπεία 1ης γραμμής, ενώ επί σοβαρής σήψης συνιστάται η εμπειρική χορήγηση αντιβιοτικών έναντι Gram(–) βακίλλων, όπως κεφαλοσπορίνες 4ης γενεάς, καρμπαπενέμη +/- αμινογλυκοσίδη. Η αφαίρεση του καθετήρα ενδείκνυται επί σοβαρής συστηματικής σήψης, σηπτικής θρομβοφλεβίτιδας, ενδοκαρδίτιδας, διαπύησης του PORT, συνεχιζόμενης μικροβιαιμίας μετά από 48-72 ώρες κατάλληλης αντιβιωτικής κάλυψης και τέλος επί λοίμωξης με MRSA, μύκητες και μυκοβακτήρια. Η περιεγχειρητική αντιβιοτική χημειοπροφύλαξη δεν συνιστάται ενώ στα μέτρα πρόληψης των λοιμώξεων-ΚΦΚ αναφέρεται η διαρκής επιμόρφωση των επαγγελματιών υγείας, που χειρίζονται τους καθετήρες και η σχολαστική εφαρμογή σωστών μέτρων αντισηψίας κατά τη χρήση τους. Επί θρόμβωσης, η χορήγηση Χαμηλού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνης (ΧΜΒΗ) είναι η θεραπεία εκλογής. Εάν ο καθετήρας δεν είναι πλέον απαραίτητος ή είναι μη-λειτουργικός ή τα συμπτώματα επιδεινώνονται και υπάρχει εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, συνιστάται η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής (ΧΜΒΗ), για 3-5 ημέρες πριν την αφαίρεση του, ώστε να αποφευχθεί εμβολή, αφαίρεση του καθετήρα και έπειτα συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής μια 3-6 μήνες. Επί διατήρησης του καθετήρα, η αντιπηκτική αγωγή συνεχίζεται για όσο διάστημα παραμένει και ο ΚΦΚ. Τέλος, η προφυλακτική χρήση αντιπηκτικής αγωγής δεν ενδείκνυται (20).

Σχετικά με την ποιότητα ζωής των ασθενών, τα PORT, όντας ολικά υποδορίως εμφυτεύσιμα, προσφέρουν αποδεδειγμένα το καλύτερο κλινικό αποτέλεσμα και προκαλούν το λιγότερο ψυχολογικό stress στις ασθενείς. Σε αντίθεση, τα PICC και οι Hickman είναι μερικώς εμφυτεύσιμοι καθετήρες, με ελεύθερο άκρο που προεξέχει από το δέρμα, γεγονός που δυσχεραίνει την καθημερινότητα των ασθενών και περιορίζει τις δραστηριότητές τους. Επιπλέον, απαιτείται συχνότερη φροντίδα αυτών των καθετήρων, προκειμένου να εξασφαλίζεται η σωστή λειτουργία τους αλλά και η αποφυγή λοιμώξεων. Συγκεκριμένα, τα PICC και οι Hickman απαιτούν εβδομαδιαία συντήρηση, με αλλαγή των επιθεμάτων που καλύπτουν τα εξωτερικά άκρα τους και σχολαστική αντισηψία του ελεύθερου άκρου και της περιοχής, ενώ στα PORT συνιστάται έγχυση 20cc Ν/Σ 0,9% κάθε 4-8 εβδομάδες, εφόσον ο καθετήρας δεν χρησιμοποιείται σε θεραπεία. Οι ασθενείς που φέρουν PORT δεν έχουν κανέναν περιορισμό στην καθημερινότητα και τις δραστηριότητές τους. Μπορούν να κάνουν άνετα μπάνιο, να εργαστούν, να αθληθούν, να κολυμπήσουν, να ταξιδέψουν και γενικά να συμμετέχουν άφοβα σε όλες τις δραστηριότητες της κοινωνικής τους ζωής. Επιπλέον, τα PORT προσφέρουν και άριστο αισθητικό αποτέλεσμα, γεγονός επίσης σημαντικό για τις νέες (και όχι μόνο) ασθενείς με καρκίνο μαστού (11,12).

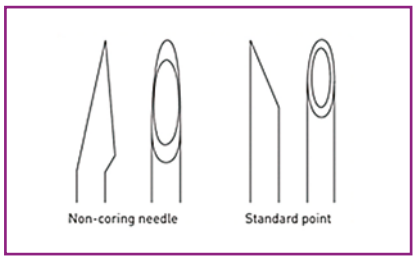
Είναι γεγονός ότι τα PORT είναι ακριβότερα υλικά σε σχέση με τα PICC και τους καθετήρες Hickmann. Ωστόσο, τα PICC χρειάζονται αλλαγή κάθε 3 μήνες, οι Hickman κάθε 6 μήνες, ενώ στα PORT δεν υπάρχει αντίστοιχος χρονικός περιορισμός. Έτσι, συνυπολογίζοντας τα κόστη που προκύπτουν από την απαιτούμενα συχνή περιποίηση των PICC και Hickmann, τις συχνότερες επιπλοκές και τον μικρότερο χρόνο παραμονής και χρήσης αυτών των καθετήρων, προκύπτει ότι τα PORT είναι τελικά, περισσότερο αποδοτικά από πλευράς κόστους.

Η υπεροχή, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των PORT είναι τέτοια, ώστε η τοποθέτησή τους προτείνεται σε όλους τους ασθενείς που πάσχουν από συμπαγείς όγκους. Τα PICC προτείνονται συνήθως σε ασθενείς που πρόκειται να λάβουν βραχεία θεραπεία (4, 12,21).

Τα PORT αποτελούνται από τον κυρίως καθετήρα και το τύμπανο ή κώδωνα, τα οποία συνδέονται μεταξύ τους. Ο καθετήρας μπορεί να είναι από σιλικόνη ή πολυουρεθάνη, ωστόσο οι σιλικονούχοι καθετήρες προτιμώνται, καθώς εμφανίζουν μικρότερα ποσοστά θρομβωτικών επιπλοκών και επιμολύνσεων(5). Για την απρόσκοπτη ογκολογική χρήση, τις αιμοληψίες, τη χορήγηση Ολικής Παρεντερικής Διατροφής και σκιαγραφικών, οι καθετήρες των PORT πρέπει να είναι 6-8Fr, ενώ στις μέρες μας προτιμώνται οι καθετήρες δυναμικής έγχυσης (powerport), ώστε να μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για την χορήγηση σκιαγραφικών ουσιών, κατά την διενέργεια των απεικονίσεων. Το τύμπανο ή κώδωνας της συσκευής, είναι ο θάλαμος στον οποίο προσαρμόζεται η βελόνα. Αποτελείται από τιτάνιο (καθιστώντας το PORT συμβατό με μαγνητικό τομογράφο) στο πίσω μέρος, πλαστικό και σιλικόνη, η οποία σφραγίζει τον θάλαμο και υποδέχεται τη βελόνα (εικ1). Πρέ-



Εικόνα 1
Το port. Απεικονίζεται ο καθετήρας συνδεδεμένος με τον κώδωνα.

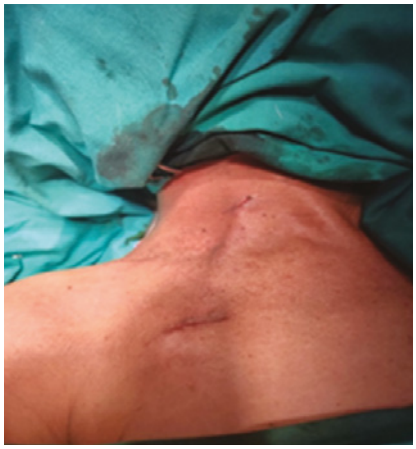


Εικόνα 2
Απεικόνιση του άκρου της non-coring βελόνας που χρησιμοποιείται για την παρακέντηση του κώδωνα.

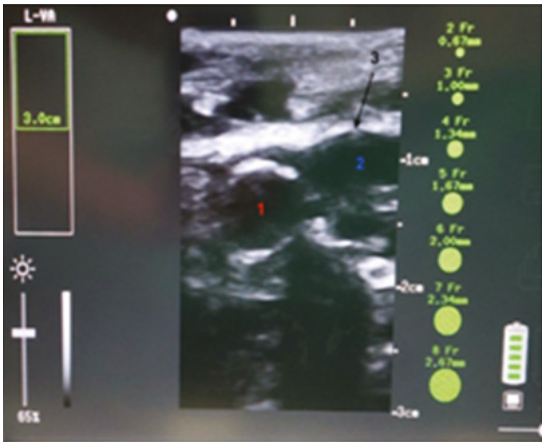
πει να σημειωθεί ότι οι βελόνες που χρησιμοποιούνται στα PORT πρέπει να είναι non-coring (Huber), ώστε να μην τραυματίζεται η σιλικόνη του κώδωνα (εικ 2). Η τεχνολογία των PORT έχει προχωρήσει πολύ, και οι σύγχρονες συσκευές έχουν τύμπανα χαμηλού προφίλ, γεγονός που συμβάλλει τόσο στο καλό αισθητικό αποτέλεσμα όσο και στην άνεση των ασθενών.

Τεχνική τοποθέτησης PORT

Η τοποθέτηση των PORT διενεργείται σε χειρουργική αίθουσα, υπό συνθήκες απόλυτης αντισηψίας. Η επέμβαση πραγματοποιείται υπό τοπική αναισθησία και ήπια καταστολή (μέθη), για την μέγιστη άνεση της ασθενούς. Ο καθετήρας μπορεί να τοποθετηθεί ομόπλευρα της βλάβης ή ετερόπλευρα εάν πρόκειται να ακολουθήσει ακτινοθεραπεία. Τα αγγεία που καθετηριάζονται είναι η έσω σφαγίτιδα, η υποκλείδιος και η μασχαλιαία φλέβα, ανάλογα με την προτίμηση του χειρουργού αλλά και τα χαρακτηριστικά της ασθενούς. Συνήθως ωστόσο, προτιμάται η έσω σφαγίτιδα φλέβα, καθότι είναι ένα αγγείο με ευθεία πορεία και μικρότερο μήκος έως την άνω κοίλη φλέβα, γεγονός που καθιστά τεχνικά ευκολότερο τον καθετηριασμό της. Αρχικά η περιοχή αποστειρώνεται με διάλυμα ιωδιούχου ποβιδόνης ή χλωρεξιδίνης. Έπειτα, με την χρήση υπερηχοτομογράφου αναγνωρίζεται η έσω σφαγίτιδα φλέβα και σημειώνεται το σημείο φλεβοκέντησης. Ακολουθεί μέτρηση της απόστασης μεταξύ του σημείου της φλεβοκέντησης και του 3ου μεσοπλεύριου διαστήματος (επίπεδο της εισόδου άνω κοίλης φλέβας στον δεξιό κόλπο), ώστε να υπολογιστεί το κατάλληλο μήκος καθετήρα. Υπό άμεση όραση, πραγματοποιείται ο καθετηριασμός του αγγείου με τεχνική Seldinger, και έτσι οι πιθανότητες ιατρογενούς τρώσης της καρωτίδας ή δημιουργίας πνευμο/αιμο-θώρακα πρακτικά μηδενίζονται (εικ. 3). Στη συνέχεια δημιουργείται η υποδόρια «τσέπη», στην οποία θα εμφυτευθεί το τύμπανο του PORT, περίπου στο επίπεδο του θωρακοκλειδικού βόθρου ή στον βραχίονα. Ακολουθεί η υποδόρια εμφύτευση του καθετήρα, από τη σημείο της φλεβοκέντησης στην τσέπη, μέσω ενός υποδορίου τούνελ. Ο καθετήρας συνδέεται με το τύμπανο, η λειτουργία του PORT ελέγχεται με αναρρόφηση αίματος και εφόσον είναι φυσιολογική, το τύμπανο καθηλώνεται στην περιτονία του μείζονος θωρακικού μυός, με απορροφήσιμο ράμμα, ώστε να εξασφαλιστεί η σταθεροποίηση της συσκευής. Ακολουθεί έκπλυση του PORT με 20ccN/S 0,9% και η επέμβαση ολοκληρώνεται με ενδοδερμική συρραφή των τραυμάτων (εικ. 4). Ο μέσος χρόνος της επέμβασης είναι 35- 40 λεπτά. Η σωστή θέση του άκρου του καθετήρα επιβεβαιώνεται με διενέργεια ακτινογραφίας ή ακτινοσκοπικά με χρήση C-ARM. Δεν απαιτείται περαιτέρω νοσηλεία του ασθενούς, ενώ το PORT μπορεί να χρησιμοποιηθεί άμεσα μετεγχειρητικά.



Εικόνα 4
Φωτογραφία από προσωπικό αρχείο, άμεσα μετεγχειρητικά μετά την τοποθέτηση του port. Η συσκευήείναι πλήρως εμφυτεύσιμη.



Εικόνα 3
Φωτογραφία από προσωπικό αρχείο
1. Καρωτίδα αρτηρία
2. Έσω σφαγίτιδα φλέβα
3. Άκρο βελόνας

Οι ΚΦΚ και συγκεκριμένα τα PORT, αποτελούν ένα πολύ σημαντικό όπλο στην θεραπευτική φαρέτρα αντιμετώπισης των ασθενών με καρκίνο του μαστού. Στη σύγχρονη ιατρική είναι απαραίτητα για την εύκολη και σωστή χορήγηση χημειοθεραπείας, μειώνοντας τα προβλήματα και τους κινδύνους χορήγησης των φαρμάκων από περιφερικές φλέβες. Έτσι αφενός μεγιστοποιούνται τα οφέλη, λόγω της απρόσκοπτης θεραπείας και αφετέρου μειώνεται η τραυματική εμπειρία και το ψυχολογικό άγχος στις ασθενείς, γεγονός πολύ σημαντικό για την ποιότητα ζωής τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pizzuti, Giada et al. "Impact of totally implanted venous access port placement on body image in women with breast cancer." The journal of vascular access, 11297298221136330. 18 Nov. 2022, doi:10.1177/11297298221136330
2. Granic, Miroslav et al. "Totally implantable central venous catheters of the port-a-cath type: complications due to its use in the treatment of cancer patients." Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology vol. 19,3 (2014): 842-6
3. Zhang, Peng et al. "Utility of totally implantable venous access ports in patients with breast cancer." The breast journal vol. 26,2 (2020): 333-334. doi:10.1111/tbj.13595
4. Tang, Tian-Tian et al. "Which is Better for Patients with Breast Cancer: Totally Implanted Vascular Access Devices (TIVAD) or Peripherally Inserted Central Catheter (PICC)?." World journal of surgery vol. 43,9 (2019): 2245-2249. doi:10.1007/s00268-019-05022-x
5. Chen, Yan Bo et al. "Comparison of comfort and complications of Implantable Venous Access Port (IVAP) with ultrasound guided Internal Jugular Vein (IJV) and Axillary Vein/Subclavian Vein (AxV/SCV) puncture in breast cancer patients: a randomized controlled study." BMC cancer vol. 22,1 248. 5 Mar. 2022, doi:10.1186/s12885-022-09228-6
6. Niederhuber JE, Ensminger W, Gyves JW et al (1982) Totally implanted venous and arterial access system to replace external catheters in cancer treatment. Surgery 92(4):706–712
7. Singh, Kul Ranjan et al. "Morbidity of chemotherapy administration and satisfaction in breast cancer patients: a comparative study of totally implantable venous access device (TIVAD) versus peripheral venous access usage." World journal of surgery vol. 38,5 (2014): 1084-92. doi:10.1007/s00268-013-2378-x
8. Clemons, Mark et al. "A randomized trial comparing vascular access strategies for patients receiving chemotherapy with trastuzumab for early-stage breast cancer." Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer vol. 28,10 (2020): 4891-4899. doi:10.1007/s00520-020-05326-y
9. LeVasseur, N et al. "Optimizing vascular access for patients receiving intravenous systemic therapy for early-stage breast cancer-a survey of oncology nurses and physicians." Current oncology (Toronto, Ont.) vol. 25,4 (2018): e298-e304. doi:10.3747/co.25.3903
10. Kim, Hyangkyoung et al. "Tailored approach to the choice of long-term vascular access in breast cancer patients." PloS one vol. 16,7 e0255004. 22 Jul. 2021, doi:10.1371/journal.pone.0255004
11. Madabhavi, Irappa et al. "A Study of Use of «PORT» Catheter in Patients with Cancer: A Single-Center Experience." Clinical Medicine Insights. Oncology vol. 11 1179554917691031. 23 Feb. 2017, doi:10.1177/1179554917691031
12. Moss, Jonathan G et al. "Central venous access devices for the delivery of systemic anticancer therapy (CAVA): a randomised controlled trial." Lancet (London, England) vol. 398,10298 (2021): 403-415. doi:10.1016/S0140-6736(21)00766-2
13. Pu, Ya-Lou et al. "Complications and Costs of Peripherally Inserted Central Venous Catheters Compared With Implantable Port Catheters for Cancer Patients: A Meta-analysis." Cancer nursing vol. 43,6 (2020): 455-467. doi:10.1097/NCC.0000000000000742
14. Chen, Yan Bo et al. "Comparison of comfort and complications of Implantable Venous Access Port (IVAP) with ultrasound guided Internal Jugular Vein (IJV) and Axillary Vein/Subclavian Vein (AxV/SCV) puncture in breast cancer patients: a randomized controlled study." BMC cancer vol. 22,1 248. 5 Mar. 2022, doi:10.1186/s12885-022-09228-6
15. Thiel, Karolin et al. "Standardized procedure prevents perioperative and early complications in totally implantable venous-access ports-a complication analysis of more than 1000 TIVAP implantations." Langenbeck's archives of surgery vol. 407,8 (2022): 3755-3762. doi:10.1007/s00423-022-02656-9
16. Zhou, Jie et al. "Implanting totally implantable venous access port via the internal jugular vein guided by ultrasonography is feasible and safe in patients with breast cancer." World journal of surgical oncology vol. 12 378. 8 Dec. 2014, doi:10.1186/1477-7819-12-378
17. Linnemann, Birgit. "Management of complications related to central venous catheters in cancer patients: an update." Seminars in thrombosis and hemostasis vol. 40,3 (2014): 382-94. doi:10.1055/s-0034-1371005
18. Bow, E J et al. "Totally implantable venous access ports systems for patients receiving chemotherapy for solid tissue malignancies: A randomized controlled clinical trial examining the safety, efficacy, costs, and impact on quality of life." Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology vol. 17,4 (1999): 1267. doi:10.1200/JCO.1999.17.4.1267
19. Schiffer, Charles A et al. "Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline." Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology vol. 31,10 (2013): 1357-70. doi:10.1200/JCO.2012.45.5733
20. Sousa, B et al. "Central venous access in oncology: ESMO Clinical Practice Guidelines." Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology vol. 26 Suppl 5 (2015): v152-68. doi:10.1093/annonc/mdv296
21. Wildgruber, Moritz et al. "Polyurethane versus silicone catheters for central venous port devices implanted at the forearm." European journal of cancer (Oxford, England : 1990) vol. 59 (2016): 113-124. doi:10.1016/j.ejca.2016.02.011

Μια φορά και ένα καιρό, ένας Ακτινολόγος Ιατρός εγκαταστάθηκε μόνιμα στην Επαρχία!

Σέργιος Απέργης
Ιατρός Ακτινοδιαγνώστης
Επιστημονικά Υπεύθυνος Ιατρός ''Κέντρου Ψηφιακής Απεικονιστικής Διάγνωσης''
Ερμούπολη, Σύρος
Υποψήφιος Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Η Επαρχία στην σημερινή εποχή που ζούμε, είναι ο ιδανικός προορισμός για ήρεμη ζωή και οικογενειακή γαλήνη, είναι πραγματικά μια σίγουρη, ασφαλής και ήρεμη επιλογή, για τον απλό άνθρωπο, τον απλό οικογενειάρχη, τον άνθρωπο Ιατρό που αποφασίζει να ζήσει και να εξασκήσει το επάγγελμα-λειτούργημά του, ανάμεσα σε φουρτουνιασμένες θάλασσες, απαγορευτικά μετακίνησης πλοίων, έλλειψη πτήσεων, την αλμύρα και την απλότητα του απλού βιοπαλαιστή Επαρχιώτη, που αρέσκεται να σε αποκαλεί με το μικρό σου όνομα, να σε αποκαλεί ''γιατρέ'', με αναγνώριση, θαυμασμό για το έργο σου και με άγχος, όταν βλέπει στο Εργαστήριό σου την λέξη ''Κλειστό'' με χαρτί απουσίας σου. Γιατί πραγματικά, ο Επαρχιώτης νιώθει απροστάτευτος, νιώθει μόνος του, νιώθει αποκομμένος από την πρωτεύουσα, νιώθει πολίτης 2ης κατηγορίας, νιώθει καταδικασμένος να πεθάνει όταν εμφανισθεί ένα σοβαρό πρόβλημα υγείας, αφού δεν θα μπορέσει κανείς να το ανακαλύψει, ελλείψει Ειδικών, αναζητεί την ασφάλεια γι' αυτόν και την οικογένειά του και θέλει την αμεσότητα, την κατανόηση, προκειμένου να λύσει το κάθε πρόβλημα υγείας, που θα παρουσιασθεί σε αυτόν και την οικογένειά του! Δεν έχει την δυνατότητα συχνών μετακινήσεων στην πρωτεύουσα, λόγω έλλειψης χρηματικών πόρων.

Στην Επαρχία ο Ιατρός παλεύει με τα θηρία! Παλεύει με τα απαγορευτικά λόγω κακών καιρικών συνθηκών, παλεύει με τις διαπροσωπικές σχέσεις, παλεύει με την έλλειψη ειδικών, παλεύει με την άγνοια συναδέλφων Ιατρών, λόγω μη συνεχούς εκπαίδευσης και ενημέρωσης αυτών, προκειμένου να λύσει τα προβλήματα υγείας του πληθυσμού! Τα προβλήματα υγείας λύνονται μόνο με τη σωστή συνεργασία, όλων των εμπλεκόμενων Ιατρικών Ειδικοτήτων.

Οι Ακτινολόγοι Ιατροί σήμερα, πρέπει να καθοδηγούν σωστά τους κλινικούς ιατρούς, στη λήψη αποφάσεων διαχείρισης των ασθενών.

Ο Ακτινολόγος Ιατρός του 21ου αιώνα, επιβλέπει το προσωπικό τού Εργαστηρίου, γνωματεύει, εκτελεί επεμβατικές πράξεις, συμμετέχει στη κλινική διαχείριση του ασθενούς, όμως ο ρόλος του υποεκτιμάται. Παράλληλα, αυξάνεται συνεχώς το εύρος της διαγνωστικής και της επεμβατικής Ακτινολογίας, καθώς και η ποσότητα και η ποιότητα της απαιτούμενης γνώσης.

Ο Ακτινολόγος Ιατρός σήμερα, ασχολείται με ταχύτερα, ασφαλέστερα, αποτελεσματικότερα μηχανήματα. Εκτελεί Επεμβατικές τεχνικές. Δουλεύει σε Ψηφιακό περιβάλλον, με σταθμό εργασίας. Η ψηφιακή απεικόνιση σήμερα, δεν απαιτεί πλέον τη χρήση εμφανιστηρίου και διαφανοσκοπίου, αλλά μόνο κατάλληλου σταθμού εργασίας, με ηλεκτρονικό υπολογιστή και συστήματος PACS. Ένα από τα βασικότερα τμήματα του υπολογιστή που πρέπει να ελέγχεται για τη σωστή απόδοσή του και την επάρκειά του στην παρουσίαση ψηφιακών απεικονιστικών εξετάσεων, είναι η οθόνη επεξεργασίας εικόνας. Ένας σταθμός εργασίας μπορεί να διαθέτει μέχρι και 4(τέσσερις) οθόνες, αλλά το συνηθέστερο είναι 2 (δύο). Σε τέτοιο περιβάλλον, με πολλές οθόνες, πρέπει πλέον να δουλεύουν όλοι οι Ακτινολόγοι Ιατροί, όπου και αν βρίσκονται στην Επαρχία - στην Σύρο την Ρόδο, την Λήμνο, το Ρέθυμνο, τα Τρίκαλα, την Κομοτηνή, το Γύθειο, την Κεφαλονιά, -την Αθήνα ή την Θεσσαλονίκη. Όλοι οι συνάνθρωποί μας, πρέπει να νιώθουν ασφάλεια γι' αυτούς και τις οικογένειές τους, όλοι οι συνάνθρωποί μας, όπου κι αν αποφασίσουν να ζήσουν, έχουν το ίδιο δικαίωμα για την διασφάλιση της υγείας τους!

Ο Ακτινολόγος Ιατρός που θα αποφασίσει να ζήσει στην επαρχία, θα πρέπει και είναι υποχρεωμένος να προσφέρει τις ίδιες υπηρεσίες, που θα προσέφερε σε ανάλογο μεγάλο Ακτινολογικό Εργαστήριο, στην Αθήνα. Επιπλέον, θα πρέπει επιτέλους και η Πολιτεία, να δώσει το κίνητρο στον νέο Ακτινολόγο, να επιλέξει την Επαρχία για να προσφέρει τις υπηρεσίες του. Η Αθήνα και η Θεσσαλονίκη, γέμισε ασφυκτικά Ακτινολογικά Εργαστήρια και Διαγνωστικά Κέντρα. Η Ανάφη, η Σέριφος και η Θηρασιά σε καλούν να τις επιλέξεις για την διαμονή σου και την Εργασία σου, αλλά τι γίνεται με την τεράστια και πολυέξοδη γραφειοκρατία, για την δημι-

ουργία Ακτινολογικού Εργαστηρίου; Είτε στην επαρχία, είτε στην Αθήνα, τα έξοδα είναι παρόμοια! Όμως στις μεγάλες πόλεις δεν έχεις το άγχος για την απόσβεση των πανάκριβων, υπερσύγχρονων μηχανημάτων που θα εξοπλίσεις το Εργαστήριό σου, γιατί αυτό οφείλεις να κάνεις, γιατί μόνο με αυτά θα μπορέσεις έγκαιρα και άμεσα να προλάβεις το ''κακό'', όπως αναφέρει χαρακτηριστικά ο κάθε Επαρχιώτης, ο οποίος δεν θέλει ούτε καν να ψελλίσει την λέξη ''καρκίνος''. Υπάρχει μεγάλος αριθμητικά πληθυσμός, οπότε θεωρητικά στο άμεσο μέλλον θα πετύχεις την έγκαιρη απόσβεση των χρεών σου προς τις τράπεζες! Η Πολιτεία θα πρέπει να σταθεί δίπλα στον νέο Ακτινολόγο της Επαρχίας, να τον επιδοτήσει, να τον χρηματοδοτήσει, να τον πείσει ότι βαδίζει σωστά, για να μπορέσει να στήσει το Εργαστήριό του, με ασφάλεια και ηρεμία, ακόμα και στην Σέριφο. Είναι απαράδεκτο, αντιδεοντολογικό και ανήθικο, να παλεύεις όπως προανέφερα, να στήσεις το Εργαστήριό σου, ξεκινώντας απ το μηδέν στην Επαρχία και να έχεις πραγματικά να αντιμετωπίσεις τα γρανάζια μιας απίστευτης γραφειοκρατίας, καθώς επίσης και τις άθλιες συνθήκες δανείων των Τραπεζών, που μόνο το κέρδος επιδιώκουν, οπότε στο τέλος απογοητεύεσαι και δεν προχωράς, αλλά επιμένεις για εργασία στις μεγαλουπόλεις.

Ο Ακτινολόγος Ιατρός της Επαρχίας πρέπει να είναι και Εργαστηριακός και Κλινικός Ιατρός πολλές φορές, ελλείψει ειδικού, σε αντίθεση με τις μεγαλουπόλεις, που στα δύσκολα, τον παραπέμπεις στον ειδικό που βρίσκεται στην απέναντι πολυκατοικία. Γιατί πραγματικά πρέπει πάντοτε να μην ξεχνάς ότι είσαι Ιατρός και έχεις δώσει έναν πολύ σημαντικό όρκο, έναν όρκο που πολλοί συνάδελφοι ξεχνούν, έναν όρκο που αναγκαστικά πολλές φορές, θα σε αναγκάσει να πραγματοποιήσεις κάποιες εξετάσεις δωρεάν, όχι γιατί είσαι ιεραπόστολος, αλλά γιατί είσαι άνθρωπος, με αισθήματα και ευαισθησίες, ένας άνθρωπος και ιατρός, που μπροστά σου έχεις μια γυναίκα ανήμπορη, σαν την μάνα σου, τον αδελφό σου, τον πατέρα σου, τον άνθρωπο την διπλανής πόρτας, που σε φώναζε και σε φωνάζει, με το μικρό σου όνομα κι ας μην σε γνωρίζει, απλώς γιατί ξέρει ότι είσαι ο ιατρός της διπλανής πόρτας, ο ιατρός της ψυχής του!

Έτσι επέλεξα να κάνω και εγώ, αδιαφορώντας για τις δυσκολίες που θα αντιμετώπιζα και αντιμετωπίζω καθημερινά Όμως πάντοτε θα είμαι ο ιατρός της διπλανής πόρτας, ο ακτινολόγος ιατρός της καρδιάς τους όπως με αποκαλούν! Ο Επαρχιώτης ιατρός όπως κάποτε σε κάποιο Σύλλογο που συμμετείχα, με αποκάλεσαν κάποιοι! Τιμή μου και καμάρι μου! Αυτό είναι πραγματικά που κάθε μέρα μου δίνει δύναμη και συνεχίζω, αυτό που επέλεξα και ήθελα από παιδάκι...να βοηθώ τον συνάνθρωπό μου!!

MEDTEQ
Ιατροτεχνολογικά προϊόντα

MEDTEQ
MEDTEQ M.IKE | Ιατροτεχνολογικά προϊόντα | 210 2432500 | info@medteq.gr www.medteq.gr

Designed & Sized for Ultrasound Visibility

UltraCor™ Twirl™

Breast Tissue Marker

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

CE 2797

bd.com

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

BD

ΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Ως επικουρική θεραπεία σε συνδυασμό με ταμοξιφαίνη ή με αναστολέα αρωματάσης, σε ενδοκρινικά ανταποκρινόμενο καρκίνο του μαστού αρχικού σταδίου, σε γυναίκες με υψηλό κίνδυνο υποτροπής, οι οποίες είναι επιβεβαιωμένα προεμμηναυσιακές, μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας[1].

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

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

14 ARV 11,25/3,75/22,5-Β/ΣΕΠ 2022

IPSEN
Innovation for patient care

IPSEN ΜΟΝ. ΕΠΕ
ΑΓΙΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ 63, 174 56 ΑΛΙΜΟΣ, ΑΘΗΝΑ
ΤΗΛ.: 210 9843324, 210 9858930, FAX: 210 9887911
E-mail: ipsenepe@ipsen.com, http://www.ipsen.gr
Τηλέφωνα Φαρμακοεπαγρύπνησης: 210 9843324, 210 9858930

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 εμπλεκομένων ασθενών στις επιλεγμένες κοόρτες
- Διττό αποτέλεσμα κινδύνου (χαμηλού ή υψηλού)
- Ταχεία αποτελέσματα σε 2 ημέρες όταν εκτελείται σε τοπικά εργαστήρια

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

Το NICE του Ηνωμένου Βασιλείου συστήνει το EndoPredict

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

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

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

myriad® WHEN DECISIONS MATTER

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

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

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

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

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

MSD
INVENTING FOR LIFE

Copyright © 2022 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates. All rights reserved.

msd.gr

24-26 Νοεμβρίου

2023

ΑΘΗΝΑ

Ελληνική Χειρουργική Εταιρεία Μαστού

www.exem2000.gr

9ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΑΣΤΟΥ

Προθεσμία υποβολής εργασιών έως 20 Οκτωβρίου 2023

Για την online υποβολή εργασιών www.exem2023.gr

Royal Olympic Hotel

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ:

P.R.C. Congress & Travel

...helping to distribute knowledge

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

www.exem2023.gr