

# Τα ΝΕΑ της ΕΧΕΜ



Ελληνική Χειρουργική  
Εταιρεία Μαστού  
Hellenic Society of Breast Surgeons

ΤΕΥΧΟΣ 23

ΑΠΡΙΛΙΟΣ - ΙΟΥΝΙΟΣ

2023

## ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

### Πρόεδρος

Βασίλειος Βενιζέλος

### Αντιπρόεδρος

Σοφοκλής Λανίτης

### Γεν. Γραμματέας

Κορνηλία Αναστασάκου

### Ταμίας

Ελευθερία Ιγνατιάδου

### Μέλη

Ιωάννης Νατσιόπουλος

Θεόδωρος Κοντούλης

Βάνια Σταφυλά

Τα ΝΕΑ της  
ΕΧΕΜ

## Διανέμεται δωρεάν

### Ιδιοκτησία

Ελληνική Χειρουργική

Εταιρεία Μαστού

### Εκδότης

Β. Βενιζέλος

### Υπεύθυνοι Σύνταξης

Δ. Κορωνάκης, Α. Μανίκα

### Συντακτική Επιτροπή

Α. Γιαννοπούλου, Θ. Κοντούλης,

Σ. Λανίτης, Α. Μανίκα, Ι.

Νατσιόπουλος,

Μ. Σταθουλοπούλου,

Β. Σταφυλά,

Ε. Φαλιάκου

## Χαιρετισμός προέδρου ΕΧΕΜ



Αγαπητά μέλη,

Λίγες μέρες πριν από το πολυαναμενόμενο συνέδριο της ΕΧΕΜ, με τη φιλότιμη και ακούραστη προσπάθεια των

υπευθύνων σύνταξης, κ. Κορωνάκη και της κ. Μανίκα, σας αποστέλλουμε ένα ακόμη Διαδικτυακό περιοδικό, το οποίο όπως πάντα περιλαμβάνει πάρα πολύ ενδιαφέροντα και σημαντικά άρθρα. Η εμπειρία των αξιόλογων συναδέλφων που τα επιμελήθηκαν, μας προσφέρουν σημαντικές και πολύτιμες πληροφορίες για τα νεότερα δεδομένα στην αντιμετώπιση των παθήσεων του μαστού και είμαι σίγουρος ότι για μια ακόμα φορά θα τα ευχαριστηθείτε.

Μετά το απόλυτα επιτυχημένο διαδικτυακό σεμινάριο Breastics, με τη συμμετοχή εξαιρετικών συναδέλφων

από το εξωτερικό και το MSD Oncology Webinar με θέμα: “Ένα έτος κλινικής εμπειρίας από τη χρήση ανοσοθεραπείας στη διαχείριση του πρώιμου TNBC”, περιμένουμε όλοι με μεγάλη χαρά και ενδιαφέρον το δικό μας συνέδριο, με εξίσου σημαντικές συμμετοχές Ελλήνων και ξένων ομιλητών, αποδεικνύοντας ότι τα συνέδρια της ΕΧΕΜ ξεχωρίζουν πάντα στην αντζέντα των Επιστημονικών, Ιατρικών συνεδρίων, τόσο για την αθρόα προσέλευση όσο και για τα σπουδαία και ενδιαφέροντα θέματα που παρουσιάζονται. Αγαπητοί φίλοι, με μεγάλη χαρά περιμένουμε να σας δούμε όλους από κοντά το προσεχές τριήμερο και με την ενεργό συμμετοχή σας ευελπιστούμε να εμπλουτίσουμε και να προάγουμε τις γνώσεις όλων μας.

Με εκτίμηση

Βασίλης Βενιζέλος

# 9<sup>ο</sup>

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ  
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΑΣΤΟΥ

24-26 Νοεμβρίου  
**2023**

**Royal Olympic Hotel**  
**ΑΘΗΝΑ**

Ελληνική Χειρουργική  
Εταιρεία Μαστού

Περιεχόμενα	Θέμα	Σελ.	Θέμα	Σελ.
	• Χαιρετισμός των υπευθύνων Σύνταξης, Δημήτριου Κορωνάκη και Αικατερίνης Μανίκα .....	2	• Διαφυγή κυλού: μια σπάνια επιπλοκή μετά από μασχαλιαίο λεμφαδενικό καθαρισμό .....	8
	• Χαιρετισμός του Διευθυντή Χειρουργικής Ογκολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Κρήτης, Ι. Ασκοξυλάκης.....	4	• Ο ρόλος της Χειρουργικής στο De Novo Μεταστατικό Καρκίνο Μαστού .....	11
	• Διαχείριση διηθημένων ορίων μετά από επέμβαση ογκοπλαστικής σε ασθενή με καρκίνο του μαστού - Συζήτηση ενδιαφέροντος περιστατικού .....	6	• Καρκίνος του μαστού και εγκυμοσύνη: μια σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση για ένα πολύπλοκο ζήτημα .....	16



## Χαιρετισμός των υπευθύνων Σύνταξης, Δημήτριου Κορωνάρχη και Αικατερίνης Μανίκα



Αγαπητοί συνάδερφοι,

**Β**ρισκόμαστε λίγο πριν το 9ο Πανελλήνιο Συνέδριο της EXEM το οποίο αναμένεται και φέτος να είναι εξαιρετικά ενδιαφέρον. Είναι αλήθεια ότι οι εξελίξεις στην χειρουργική του μαστού είναι ραγδαίες τα τελευταία χρόνια σε

όλους τους τομείς, από την διάγνωση έως και την θεραπεία, φαρμακευτική, χειρουργική και ακτινοθεραπευτική. Ολοένα και μεγαλύτερη είναι και η συμμετοχή των ιατρών στο Συνέδριο γεγονός που αντικατοπτρίζει και τον συνεχώς αυξανόμενο αριθμό των συναδέρφων που θέλουν να ασχοληθούν με την χειρουργική του μαστού. Πόσο εύκολο όμως είναι να είναι κάποιος σήμερα, χειρουργός μαστού; Θα θυμόμαστε οι παλαιότεροι την εποχή που η χειρουργική μαστού θεωρείτο εύκολη με τους γενικούς χειρουργούς να υποστηρίζουν ότι η μόνη δουλειά που έχουμε να κάνουμε είναι μια τομή για να βγάλουμε ένα ογκίδιο ή στην χειρότερη περίπτωση μια μαστεκτομή αν ο όγκος είναι μεγάλος. Πόσο μακριά από την πραγματικότητα αλήθεια, βρίσκεται αυτή η άποψη! Ο χειρουργός μαστού είναι μία πολύπλευρη οντότητα. Πρέπει να έχει γνώσεις ακτινοδιάγνωσης, ογκολογίας, γενετικής, ακτινοθεραπευτικής, πλαστικής χειρουργικής και βέβαια να είναι άριστος κλινικός ιατρός, έχοντας συνάμα την ικανότητα να συνδυάζει όλα τα παραπάνω ώστε να φτιάχνει κάθε φορά εξατομικευμένα για κάθε ασθενή, το καλύτερο πλάνο θεραπείας. Και πραγματικά πόσες φορές δεν έχουμε μπροστά μας μια ασθενή με απεικονιστικές εξετάσεις φαινομενικά χωρίς ενδείξεις κακοήθειας για να καταλήξουμε τελικά σε διάγνωση καρκίνου. Χωρίς φυσικά αυτό να αποτελεί αστοχία εκ μέρους του ακτινοδιαγνώστη αλλά να αντικατοπτρίζει την δυσκολία στο να βρει κανείς το κλειδί που θα ξεκλειδώσει τον γρίφο. Ο χειρουργός μαστού λαμβάνει υπ' όψιν του το ιστορικό της ασθενούς, τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης και τα ευρήματα των απεικονιστικών εξετάσεων για να καταλήξει σε συμπέρασμα. Έχει επίσης ένα ακόμη πλεονέκτημα. Συνδυάζει τα ευρήματα των απεικονιστικών εξετάσεων με την

τελική ιστολογική εξέταση. Αυτό είναι που προσδίδει την εμπειρία, την ιδιότητα που κάνει τον χειρουργό μαστού να υποψιάζεται την κακοήθεια, σχεδόν από ένστικτο. Άλλος ένας πολύτιμος σύμμαχος του χειρουργού μαστού που έχει ανακύψει τα τελευταία χρόνια είναι ο υπερηχοτομογράφος. Η



χρήση του από τον χειρουργό μαστού ασφαλώς δεν στοχεύει στο να αντικαταστήσει τον ακτινοδιαγνώστη. Όμως είναι ένα εργαλείο που το χρειαζόμαστε για να δούμε την στιγμή της κλινικής εξέτασης τι είναι αυτό που ψηλαφούμε και να το παρακεντήσουμε αν χρειαστεί για να θέσουμε διάγνωση ή να συνταγογραφήσουμε μαγνητική μαστών. Με τον τρόπο αυτό συντομεύεται πολύ η διαδικασία της διάγνωσης. Όμως είναι πολύ χρήσιμο εργαλείο και στο χειρουργείο όπου μπορούμε να το χρησιμοποιήσουμε για να κατευθυνθούμε με ακρίβεια στην βλάβη και να βεβαιωθούμε ότι την έχουμε αφαιρέσει επί μακροσκοπικά υγιών ορίων. Προκύπτει όμως εδώ ένα ζήτημα: πως θα πιστοποιηθεί ο χειρουργός μαστού ότι έχει τις γνώσεις και την ικανότητα να χειρίζεται τον υπερηχοτομογράφο; Ποια πρέπει να είναι η διαδικασία εκπαίδευσης πόσος χρόνος απαιτείται και που μπορεί να γίνει; Αυτά και άλλα, επαγγελματικής φύσεως θέματα θα συζητηθούν στην τελευταία στρογγυλή τράπεζα του Συνεδρίου. Σας περιμένουμε όλους!

Στο παρόν τεύχος συμμετέχει ως Guest Editor με δύο άρθρα, ο Χειρουργός Μαστού και εκ των Ιδρυτικών μελών της EXEM, κ. Ιωάννης Ασκοζυλάκης. Ο κ. Ασκοζυλάκης είναι Διευθυντής στην Κλινική Χειρουργικής Ογκολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου (ΠΑ.Γ.Ν.Η.), υπεύθυνος της Μονάδας Μαστού της Κλινικής και έχει συνεχή παρουσία και ενεργό συμμετοχή στα Συνέδρια και τις εκδηλώσεις της Εταιρείας. Στα άρθρα παρουσιάζονται περιστατικά με ιδιαίτερο χειρουργικό και κλινικό ενδιαφέρον από τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν στη κλινική. Στο πρώτο άρθρο, η χειρουργός κα Κ. Παπαγεωργίου και συνεργά-



τες, μας παρουσιάζουν τη διαχείριση περιστατικού με θετικά διηθημένα όρια στη τελική ιστολογική εξέταση έπειτα από Ογκοπλαστική επέμβαση 2ου επιπέδου. Η ορθή τοποθέτηση των κλιπ στο πρώτο χειρουργείο, με σκοπό την ανεύρεση της αρχικής κοίτης του όγκου αποτελεί το κλειδί στην απόφαση επανεπέμβασης για εκτομή της υπολειπόμενης βλάβης, με σκοπό την διατήρηση του μαστού. Στο δεύτερο άρθρο παρουσιάζονται από τη ειδικευόμενη χειρουργό κα Ε.Αναγνωστοπούλου δύο περιστατικά με μια σπάνια ευτυχώς επιπλοκή μετά από λεμφαδενικό καθαρισμό μασχάλης, τη διαφυγή χυλού. Το άρθρο πραγματεύεται την διάγνωση και την αντιμετώπιση των περιστατικών αυτών.

Το τεύχος συμπληρώνεται με δύο ακόμη άρθρα. Το πρώτο είναι από τον χειρουργό μαστού κ. Σ.Δουβετζέμη Διευθυντή της Δ' Κλινικής Μαστού στο Metropolitan General, ο οποίος μας αναλύει τα τελευταία δεδομένα στο ρόλο της χειρουργικής σε de novo μεταστατικό καρκίνο μαστού. Πότε υπάρχει ένδειξη για χειρουργική παρέμβαση, τι αναφέρεται στη πρόσφατη βιβλιογραφία από προοπτικές τυχαιοποιημένες και αναδρομικές μελέτες όσον αφορά την επιβίωση και την ποιότητα ζωής; Έχει απαντηθεί το ερώτημα σχετικά με την έκταση του χειρουργείου σε μαστό και μασχάλη; Τι ορίζουμε ως ολιγομεταστατική νόσο και σε τι διαφέρει αυτή από την τυπική μεταστατική; Βρείτε τις απαντήσεις στο εξαιρετικά ενδια-

φέρον αυτό άρθρο.

Το τέταρτο άρθρο του παρόντος τεύχους έρχεται από την Θεσσαλονίκη και συγκεκριμένα από την χειρουργό μαστού κα Κ. Μπίμπα, τον μαιευτήρα χειρουργό γυναικολόγο κ. Η. Τσάκο επιστημονικό Διευθυντή της μονάδας γυναικολογίας και γονιμότητας Embryoclinic και τον ιατρό κ Ε. Ξυδιά επιστημονικό συνεργάτη στο Embryoclinic. Μας παρουσιάζουν τα νεότερα δεδομένα πάνω στην ασφάλεια της εγκυμοσύνης μετά από θεραπεία για καρκίνο μαστού. Εξαρτάται αυτή από τον υπότυπο, το στάδιο, τον τύπο θεραπείας ή ακόμη και την ηλικία της γυναίκας κατά τη διάγνωση; Η ωοθηκική διέγερση πριν τη θεραπεία του καρκίνου επηρεάζει τα ποσοστά υποτροπής και θνητότητας; Έχει οριστεί ποιο είναι το ασφαλές διάστημα που θα πρέπει να μεσολαβήσει από τη θεραπεία μέχρι την αρχή μιας εγκυμοσύνης και ποια είναι η πιθανότητα των επιπλοκών τόσο για το έμβρυο όσο και τη γυναίκα; Πολλά τα ερωτηματικά πάνω στο θέμα αυτό και ο χειρουργός μαστού πρέπει να είναι σωστά ενημερωμένος καθώς πληθαίνουν συνεχώς τα περιστατικά καρκίνου μαστού σε νέες γυναίκες που δεν έχουν ακόμη τεκνοποιήσει και θα επιθυμούσαν να το κάνουν.

Καλή ανάγνωση!

**Δημήτρης Κορωνάρχης**  
**Κατερίνα Μανίκα**



## Χαιρετισμός του Guest Editor Χειρουργού Μαστού κ. Ιωάννη Ασκοξυλάκη



### Ι. Ασκοξυλάκης

Διευθυντής, Χειρουργός Ογκολογίας  
Υπεύθυνος Μονάδας Μαστού  
Κλινικής Χειρουργικής Ογκολογίας  
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Κρήτης

**Τ**ο τμήμα μαστού της Κλινικής, υπάρχει και λειτουργεί στο χώρο του ΠΑ.Γ.Ν.Η από το έτος 1991 στο οποίο είμαι υπεύθυνος από το 1994.

Ο στόχος μας ήταν η έγκαιρη ενημέρωση και η σύγχρονη αντιμετώπιση των παθήσεων του μαστού με τα κριτήρια της εκάστοτε νέας εποχής και αυτό συνεχίζεται επί των ημερών μας.

Αρχικά υπό την διεύθυνση του καθηγητή κ. Δ. Τσιφτσή υιοθετήσαμε νωρίς, ενάντια στο ρεύμα της εποχής, την χειρουργική διατήρηση του μαστού με λιγότερες μαστεκτομές.

Στην κλινική μας πραγματοποιήθηκε η πρώτη βιοψία λεμφαδένων φρουρού στην Ελλάδα σε μελάνωμα το έτος 1997 και το έτος 1998 σε ασθενείς με Ca μαστού.

Ακολουθήσαμε από νωρίς το θεραπευτικό χειρισμό της προ-εγχειρητι-

κής χημειοθεραπείας -ορμονοθεραπείας.

Σε προσωπικό επίπεδο έχω μετεκπαιδευτεί στο ISTITUTO TUMORI του Μιλάνου και στο ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA είμαι ιδρυτικό μέλος της EXEM της οποίας την καθιέρωση στον επιστημονικό ελληνικό χώρο, υποστήριξα με πάθος και σήμερα είμαι υπερήφανος για την εξέλιξη της και τη μεγαλουργία της.

Έχω εκλεγεί στο Δ.Σ της εταιρίας στο πρόσφατο παρελθόν και είχα ενεργό συμμετοχή στις διαδικασίες και το έργο της επί πολλά έτη.

Οργάνωσα το 2005 το συνέδριο με θέμα την «ελάχιστη χειρουργική του μαστού».

Το 2008 πραγματοποίησα το πρώτο live course για ΒΛΦ με τεχνικές Roll & Snoll για την εκπαίδευση χειρουργών μαστού σε συνεργασία με το ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA.

Τα τελευταία έτη εφαρμόζεται η τεχνική TAD μετά από προ-εγχειρητική χημειοθεραπεία, καθώς επίσης το τμήμα μαστού της Κλινικής συμμετέχει και στη μελέτη TAXIS.

Οργανώσαμε πλήθος επιστημονικών εκδηλώσεων αλλά και ενημέρωσης του κοινού.

Στην κλινική μας εκτελούνται όλες οι διαγνωστικές πράξεις και πραγματοποιούνται όλες οι χειρουργικές επεμβάσεις του μαστού, ογκοπλαστική και όλες οι αποκαταστάσεις.

Σας παραθέτουμε δύο εργασίες:

Η μεν πρώτη “διαφυγή χυλού” για την σπανιότητα της.

Η δεύτερη ως αναφορά και πρόταση για την αντιμετώπιση των εστιακά διηθημένων ορίων εκτομής μετά την ογκοπλαστική.

Με τιμή  
Ι. Ασκοξυλάκης



**oncotype dx®**

Breast Recurrence Score

FOR YOUR PATIENTS WITH EARLY-STAGE HR+, HER2- BREAST CANCER

TURN

*what if...*  
INTO  
**WHAT IS**

Stop wondering  
“**what if**” and  
find out  
“**what is**” by  
understanding your  
patient’s individual  
tumour biology, and  
move forward with  
confidence in their  
treatment plan<sup>1</sup>



\*Group average

This is an example of a node-negative patient

**Personalise each  
chemotherapy  
decision<sup>2-10</sup>**

Visit  
**oncotypeiq.com**

**Only the Oncotype DX Breast Recurrence  
Score® test can predict the magnitude of  
chemotherapy benefit<sup>2,3</sup>**

**Genekor**

Committed to Biotechnological Innovation

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

**References:**

1. Licata et al. *NPJ Breast Cancer*. 2023. 2. Paik et al. *J Clin Oncol*. 2006. 3. Albain et al. *Lancet Oncol*. 2010. 4. Paik et al. *N Engl J Med*. 2004. 5. Dowsett et al. *J Clin Oncol*. 2010. 6. Kalinsky et al. *NEJM*. 2021. 7. Geyer et al. *NPJ Breast Cancer*. 2018. 8. Sparano et al. *N Engl J Med*. 2018. 9. Sparano et al. *N Engl J Med*. 2019. 10. Sparano et al. *Abstract GSI-05, SABCS*. 2022.

Oncotype DX Breast Recurrence Score, and Recurrence Score are registered trademarks of Genomic Health, Inc.  
Exact Sciences is a registered trademark of Exact Sciences Corporation.  
© 2023 Genomic Health, Inc. All rights reserved. EXS14224\_0823\_EN\_INT

**EXACT  
SCIENCES**



## Διαχείριση διηθημένων ορίων μετά από επέμβαση ογκοπλαστικής σε ασθενή με καρκίνο του μαστού – Συζήτηση ενδιαφέροντος περιστατικού



**Κ. Παπαγεωργίου<sup>1</sup>, E. de Bree<sup>1</sup>, Δ. Κασσωτάκης<sup>2</sup>, Ε. Κοντογιάννης<sup>3</sup>, Γ. Δατσέρη<sup>4</sup>, Ι. Ασκοξυλάκης<sup>1</sup>**

1. Κλινική Χειρουργικής Ογκολογίας Πα.Γ.Ν.Η.
2. Τμήμα Πλαστικής Χειρουργικής Πα.Γ.Ν.Η.
3. Τμήμα Ακτινολογίας Πα.Γ.Ν.Η.
4. Τμήμα Παθολογικής Ανατομικής Πα.Γ.Ν.Η.

### Εισαγωγή

**Η** εισαγωγή της ογκοπλαστικής στη χειρουργική μαστού, διασφαλίζει τη διατήρηση του μαστού, μετά από εκτεταμένες ογκεκτομές. Ωστόσο, πάντα υπάρχει περίπτωση ανεύρεσης διηθημένων ορίων στην ιστολογική. Η περαιτέρω ορθή διαχείριση των περιστατικών αυτών, αποτελεί πρόκληση.

### Σκοπός

Διαχείριση περιστατικού, μετά από ανεύρεση θετικών ορίων σε ιστολογικό παρασκευάσμα μαστού, μετά από εκτεταμένη ογκεκτομή και ογκοπλαστική.

### Υλικό και μέθοδοι

Ασθενής 45 ετών, με ελεύθερο ατομικό και οικογενειακό αναμνηστικό και μεγάλους πτωτικούς μαστούς, προσήλθε στο ιατρείο μαστού λόγω ψηλαφητής βλάβης στον αριστερό μαστό. Σε απεικονιστικό έλεγχο με μαστογραφία ανεδείχθη πολυεστιακή νόσος και η βιοψία με χοντρή βελόνη – trucut ανέδειξε διηθητικό πορογενές καρκίνωμα. Ο έλεγχος σταδιοποίησης δεν ανέδειξε δευτεροπαθείς εντοπίσεις. Κατόπιν τούτου αποφασίστηκε η χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου. Η ασθενής υπεβλήθη σε τεταρτεκτομή και σύστοιχο μασχαλιαίο λεμφαδενικό καθαρισμό. Η απόφαση για λεμφαδενικό καθα-

ρισμό ελήφθη διεγχειρητικά, όταν κατά την προσπάθεια ανίχνευσης του λεμφαδένα φρουρού, διεπιστώθη μακροσκοπικά νόσος στη μασχάλη. Προεγχειρητικά δεν ανευρέθησαν ψηλαφητοί μασχαλιαίοι λεμφαδένες κατά την κλινική εξέταση, λόγω του υψηλού Β.Μ.Ι της ασθενούς και ο απεικονιστικός έλεγχος με υπερηχογράφημα μασχάλης δεν ανέδειξε ύποπτα ευρήματα υπέρ νόσου στη μασχάλη. Εξαιτίας της έκτασης της νόσου και της απαιτούμενης εκτεταμένης εκτομής σε μεγάλο πτωτικό μαστό, διενεργήθη ογκοπλαστική 2ου επιπέδου και μείωση μαζικού αδένα, με την τεχνική Wise-Pattern με κατώτερο κρημνό, σε συνεργασία με τους πλαστικούς χειρουργούς της κλινικής μας. Διεγχειρητικά τοποθετήθηκαν κλιπς στην κοίτη της ογκεκτομής με στόχο τη χαρτογράφηση της περιοχής αλλά και προς διευκόλυνση της επικείμενης ακτινοθεραπείας. Ιστολογικά ανεδείχθη διηθητικό πορογενές καρκίνωμα, grade 3, σταδίου T2N1, ER(8/8), PR(7/8), Her2 (-), με εστιακή διήθηση εν τω βάθει ορίου. Βάσει των ανωτέρω ευρημάτων, το Ογκολογικό Συμβούλιο συνέστησε άμεση έναρξη επικουρικής χημειοθεραπείας. Η σύσταση αυτή δόθηκε, λόγω του μεγάλου χρονικού διαστήματος που μεσολάβησε μέχρι την ολοκλήρωση της ιστολογικής εξέτασης, προκειμένου να μην χαθεί το όφελος από τη χημειοθεραπεία. Μετά την ολοκλήρωση της χημειο-

θεραπείας, πραγματοποιήθηκε εκτεταμένη συμπληρωματική εκτομή της πάσχουσας περιοχής, με τη χρήση οδηγού σύρματος, που ετέθη υπό μαστογράφο στην περιοχή εντόπισης των κλιπς, επί της κοίτης της προηγηθείσας τεταρτεκτομής.

Ιστολογικά ανευρέθη η υπολειμματική νόσος, με ελεύθερα χειρουργικά όρια.

### Συμπεράσματα

Είναι εφικτή η επανεκτομή έναντι της μαστεκτομής, σε επιλεγμένα περιστατικά, σε περίπτωση ανεύρεσης θετικών ορίων, μετά από επέμβαση ογκεκτομής και ογκοπλαστικής. Η σωστή τοποθέτηση των κλιπς, η λεπτομερής χαρτογράφηση της θέσης τους, η τήρηση λεπτομερούς πρακτικού της χειρουργικής επέμβασης, η χρήση οδηγού σύρματος, καθώς και ο συντονισμός της χειρουργικής ομάδας, με σκοπό την ακριβή εντόπιση της πάσχουσας περιοχής, αποτελούν παράγοντες καθοριστικής σημασίας για μία επιτυχή έκβαση.

### Συζήτηση

Από μεγάλη σειρά τυχαιοποιημένων μελετών έχει αποδειχθεί ότι η χειρουργική διατήρησης του μαστού, που ακολουθείται από ακτινοθεραπεία έχει τα ίδια ποσοστά επιβίωσης, συγκρινόμενη με τη μαστεκτομή και εξασφαλίζει καλύτερο αισθητικό



Εικόνα 1: Αισθητικό αποτέλεσμα μετά από την ογκοπλαστική 2ου επιπέδου με την τεχνική Wise-pattern

αποτέλεσμα. Ωστόσο απαιτείται πλήρους εκτομή της βλάβης και εξασφάλιση ελεύθερων χειρουργικών ορίων. Η εισαγωγή της ογκοπλαστικής εξασφαλίζει μεγαλύτερες εκτομές προς εξασφάλιση υγιών ορίων, σε συνδυασμό με καλύτερο κοσμητικό αποτέλεσμα. Η ογκοπλαστική 2<sup>ου</sup> επιπέδου περιλαμβάνει εκτομή του 20-50% του μαζικού αδένος σε συνδυασμό με εκτομή του δέρματος. Η ανεύρεση θετικών ορίων μετά από ογκοπλαστική 2<sup>ου</sup> επιπέδου αποτελεί πρόκληση αλλά και παράγοντα κινδύνου για μελλοντική τοπική υποτροπή. Παράγοντες κινδύνου για ανεύρεση θετικών ορίων αποτελούν το μέγεθος του όγκου, καθώς και ο βαθμός και το στάδιο του όγκου. Επίσης το διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου.

Η βιβλιογραφία σχετικά με τη διαχείριση περιστατικών σε περίπτωση ανεύρεσης θετικών ορίων μετά από ογκοπλαστική 2<sup>ου</sup> επιπέδου σε επεμβάσεις διατήρησης του μαστού, είναι περιορισμένη. Ωστόσο οι περισσότερες αναφορές στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, προτείνουν την περαιτέρω διαχείριση των περιστατικών αυτών με τη διενέργεια μαστεκτομής. Υπάρχουν μόνο τρεις αναφορές που υποστηρίζουν τη συμπληρωματική εκτομή

μή έναντι της μαστεκτομής, εφόσον συντρέχουν δύο προϋποθέσεις. Η μία είναι η ορθή χαρτογράφηση της περιοχής εκτομής, ακολουθώντας την κατάλληλη τεχνική ογκοπλαστικής. Αυτό απαιτεί καλή συνεργασία και συντονισμό της χειρουργικής ομάδας. Η δεύτερη προϋπόθεση είναι η σήμανση της κοίτης της ογκεκτομής με clips. Σημαντικός είναι και ο ρόλος της MRI στην ορθή απεικόνιση της περιοχής. Βάσει των μελετών αυτών, συστήνεται η επανεπέμβαση να γίνεται σε χρονικό διάστημα όχι μεγαλύτερο του ενός μηνός από την πρώτη χειρουργική επέμβαση, ώστε να μην έχει προλάβει να αναπτυχθεί ουλώδης συνδετικός ιστός που θα μπορούσε να αλλοιώσει την τοπογραφία της χειρουργηθείσας περιοχής και κατ'επέκταση να καταστήσει δυσχερή την εντόπιση των ορίων και επισφαλή την επιτυχή συμπληρωματική εκτομή.

Όσον αφορά στο δικό μας περιστατικό, η τοποθέτηση clips διεγχειρητικά και η τοποθέτηση οδηγού σύρματος υπό μαστογράφο στην περιοχή ανίχνευσης των clips, καθώς και η συνεργασία της χειρουργικής ομάδας (χειρουργών μαστού και πλαστικού χειρουργού) για τη σωστή χαρτογράφηση της περιοχής μετά την ογκοπλαστική 2<sup>ου</sup> επιπέδου, κατέστησε τη συμπλη-

ρωματική εκτομή επιτυχή, αφού αφενός εντοπίστηκε επιτυχώς η πάσχουσα περιοχή και αφετέρου επετεύχθησαν αρνητικά όρια, όπως αυτό προέκυψε μετά την εξέταση του ιστολογικού παρασκευάσματος. Στο εν λόγω περιστατικό η επανεπέμβαση έγινε σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του μηνός σε σχέση με την αρχική επέμβαση, καθώς η ασθενής έπρεπε να ολοκληρώσει τον κύκλο χημειοθεραπειών, χωρίς ωστόσο αυτό να επηρεάσει την έκβαση του περιστατικού. Η ασθενής εν συνεχεία υπεβλήθη σε ακτινοθεραπεία. Βάσει της εμπειρίας μας από το συγκεκριμένο περιστατικό, προτείνουμε σε παρόμοια περιστατικά, την τοποθέτηση τεσσάρων ή και περισσότερων κλιπς διαφορετικού μεγέθους στα όρια του όγκου, ανάλογα με τη χαρτογράφηση, ώστε να είναι πιο ευχερής η χαρτογράφηση της περιοχής και πιο εύκολη και ασφαλής η συμπληρωματική εκτομή, σε περίπτωση ανεύρεσης θετικών ορίων στο ιστολογικό παρασκεύασμα της αρχικής εκτομής.

Συμπερασματικά η συμπληρωματική εκτομή μπορεί να αντικαταστήσει τη μαστεκτομή, σε επιλεγμένα περιστατικά, σε περίπτωση ανίχνευσης θετικών ορίων μετά από εκτεταμένες ογκεκτομές και ογκοπλαστική 2<sup>ου</sup> επιπέδου.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Krishna B. Clough, Pedro F. Gouveia, Djazia Benyahi et. al, Positive Margins After Oncoplastic Surgery for Breast Cancer, Ann Surg Oncol, 2015
2. Mohyee Ayouty et al, Managing Positive Margins After Oncoplastic Surgery, The American Surgeon, 2022, Vol.88(8) 2058-2060
3. Tasha A. Martin et al, Outcomes of Margin Reexcision after Oncoplastic Breast Reduction, PRS Global Open, 2022



## Διαφυγή χυλού: μια σπάνια επιπλοκή μετά από μασχαλιαίο λεμφαδενικό καθαρισμό



**Αναγνωστοπούλου Ελισάβετ**

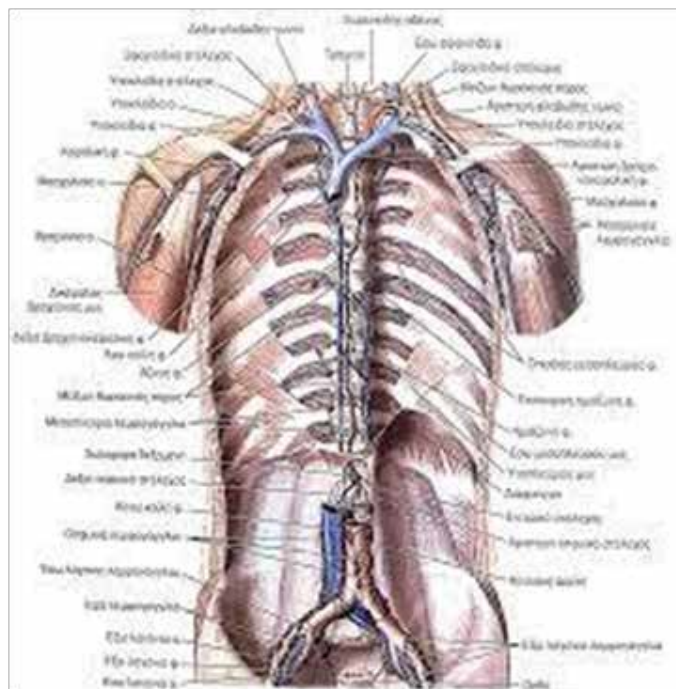
Ειδικευόμενη Χειρουργικής

Κλινική Χειρουργικής Ογκολογίας ΠΑΓΝΗ

**Η** διαφυγή χυλού μετεγχειρητικά είναι μία πολύ σπάνια επιπλοκή μετά από μασχαλιαίο λεμφαδενικό καθαρισμό επί εδάφους καρκίνου του μαστού, κεφαλής και τραχήλου, καθώς και μελανώματος με ποσοστό επίπτωσης 0,36 – 0,84% [1]. Η πλειοψηφία των καταγεγραμμένων περιστατικών στη βιβλιογραφία παρουσιάζει τη διαφυγή στην αριστερή πλευρά, ενώ σπανιότερη είναι η εμφάνιση της διαφυγής μετά από επεμβάσεις στη δεξιά πλευρά.

Ο μείζων θωρακικός πόρος είναι το κυριότερο λεμφαγγειακό στέλεχος του ανθρώπινου σώματος. Συλλέγει το κύριο μέρος της λέμφου και το παροχετεύει στο φλεβικό σύστημα. Σε αυτό εκβάλλουν όλα τα λεμφαγγεία, πλην των λεμφαγγείων του δεξιού ημιμορίου της κεφαλής, του τραχήλου, του θώρακος, της άνω επιφάνειας του ήπατος και του δεξιού άνω άκρου. Εκτείνεται από τον πρώτο ή δεύτερο οσφυϊκό σπόνδυλο μέχρι τη βάση του τραχήλου. Αρχίζει από τη

χυλοφόρο δεξαμενή και εισέρχεται διαμέσου του αορτικού τρήματος του διαφράγματος στη θωρακική κοιλότητα. Πορεύεται πίσω από το διάφραγμα και τον οισοφάγο, μπροστά από τα σώματα των σπονδύλων [2]. Στο ύψος του τέταρτου θωρακικού σπονδύλου, ο πόρος αρχίζει βαθμιαία να αποκλίνει προς τα αριστερά στο ύψος του αορτικού τόξου, διέρχεται από το άνω στόμιο του θώρακα και εισέρχεται στη ρίζα του τραχήλου. (Εικόνα 1)



**Εικόνα 1:** Ανατομία του μείζονος θωρακικού πόρου





Συνεχίζει την πορεία του οπισθίως της αριστερής κλείδας, διασταυρώνεται με την έσω μοίρα της υποκλειδίου αρτηρίας και φθάνει στην αριστερή φλεβώδη γωνία όπου και εκβάλλει. Αυτή η τυπική ανατομία που περιγράφεται παραπάνω συναντάται στο 50% περίπου των ασθενών. Όμως ο μείζων θωρακικός πόρος εμφανίζει μεγάλη πληθώρα ανατομικών παραλλαγών, οι οποίες μπορεί να εντοπίζονται στην έκφυση, στην πορεία του καθώς και στην εκβολή του στο φλεβικό σύστημα, όπως στην ανώνυμο φλέβα, την έξω σφαγίτιδα, την σπονδυλική και άλλες [2,3]. Αν και η μασχαλιαία κοιλότητα είναι μακριά από το θωρακικό πόρο, πιθανός τραυματισμός ενός από τους πολλούς κλάδους του ή σε κλάδο του υποκλειδίου στελέχους που θα εισερχόταν στον θωρακικό, θα μπορούσε να προκαλέσει διαφυγή χυλού [4].

Η διάγνωση αυτής της επιπλοκής είναι κλινική και εργαστηριακή βασιζόμενη στο γαλακτώδες υγρό της παροχέτευσης που εμφανίζεται συνήθως από την πρώτη έως την τρίτη μετεγχειρητική ημέρα. (Εικόνα 2) Η παροχή συνήθως αυξάνεται με την κατανάλωση λιπαρού γεύματος και υποχωρεί με τη νηστεία. Εργαστηριακός βιοχημικός έλεγχος με την μέτρηση τριγλυκεριδίων, χοληστερόλης, πρωτεϊνών, λεμφοκυττάρων από το υγρό της παροχέτευσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί επικουρικά στη διάγνωση [5-7].



Εικόνα 2: Γαλακτώδες υγρό παροχέτευσης (χυλός)

Η πλειοψηφία των περιπτώσεων αντιμετωπίζεται συντηρητικά με διάφορα μέτρα όπως δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά, ολική παρεντερική διατροφή, πιεστική περίδεση, αναρροφήσεις και χρήση παροχέτευσης κενού σε αρνητική πίεση αρχικά και εν συνεχεία στη βαρύτητα [5-7]. Σε περιπτώσεις συνεχιζόμενης υψηλής παροχής για πάνω από δύο εβδομάδες είτε διαρροής > 1 λίτρο / 24ωρο για περισσότερο από μία εβδομάδα ή εμφάνισης μεταβολικών επιπλοκών, προτείνεται η χειρουργική αντιμετώπιση με ανεύρεση της διαφυγής και συρραφή με ράμμα, τοποθέτηση κλιπ στο σημείο ή χρήση κόλλας, χειρισμοί αρκετά δυσχερείς και όχι πάντα αποτελεσματικοί [8-10].

Παρουσιάζουμε δύο περιστατικά με διαφυγή χυλού μετά από ογκεκτομή και μασχαλιαίο λεμφαδενικό καθαρισμό αριστερά λόγω καρκίνου αριστερού μαστού.

Το πρώτο περιστατικό αφορά ασθενή γυναίκα 76 ετών η οποία διεγνώσθη με έναν T1 όγκο στον αριστερό μαστό, χωρίς παθολογικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες απεικονιστικά και κλινικά. Υπεβλήθη σε ογκεκτομή αριστερού μαστού και μασχαλιαίο λεμφαδενικό καθαρισμό επιπέδου I και II σύστοιχα καθώς κατά τη διαδικασία ανεύρεσης του λεμφαδένα φρουρού εντοπίστηκαν διογκωμένοι λεμφαδένες στην αριστερή μασχαλιαία κοιλότητα. Την δεύτερη μετεγχειρητική ημέρα παρουσίασε διαφυγή γαλακτώδους υγρού από την παροχέτευση σε ποσότητα 300ml το 24ωρο. Εστάλη βιοχημικός έλεγχος του υγρού από την παροχέτευση με υψηλή τιμή τριγλυκεριδίων 1136 mg/dl, ενώ δεν υπήρχε αντιδραστήριο για χυλομικρά. Η ασθενής ετέθη σε άλιπο δίαιτα, η παροχέτευση στη βαρύτητα και η ποσότητα του υγρού αυτής έβαινε καθημερινά πτωτική. Την όγδοη μετεγχειρητική ημέρα η μέτρηση της παροχής ήταν 20ml και ορώδης στη σύσταση, οπότε αποφασίστηκε η αφαίρεση της παροχέτευσης και η ασθενής εξήλθε.

Επισκέφτηκε το Ιατρείο Μαστού για επανέλεγχο μία εβδομάδα μετά χωρίς να διαπιστωθεί κάποια συλλογή στη μασχαλιαία κοιλότητα και χωρίς η ίδια να αναφέρει συμπτωματολογία μετά τη μετάβαση από άλιπο σε ελεύθερη δίαιτα.

Το δεύτερο περιστατικό αφορά ασθενή γυναίκα 55 ετών η οποία διεγνώσθη με έναν T2 όγκο επίσης στον αριστερό μαστό χωρίς απεικονιστικά ή κλινικά ύποπτους μασχαλιαίους λεμφαδένες. Υπεβλήθη και αυτή σε ογκεκτομή αριστερού μαστού και μασχαλιαίο λεμφαδενικό καθαρισμό επιπέδου I και II σύστοιχα λόγω ανεύρεσης διογκωμένων λεμφαδένων στην αριστερή μασχάλη. Την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα παρουσίασε διαφυγή χυλού από την παροχέτευση σε ποσότητα 250ml το 24ωρο. Η τιμή των τριγλυκεριδίων στο βιοχημικό έλεγχο του υγρού ήταν 546 mg/dl. Η ασθενής αντιμετωπίστηκε επίσης συντηρητικά με άλιπο δίαιτα και η παροχέτευση ετέθη στη βαρύτητα. Εξήλθε την 12η μετεγχειρητική ημέρα με την ποσότητα του υγρού της παροχέτευσης να καταμετράται στα 30 ml. Κατά τον επανέλεγχο στο Ιατρείο Μαστού δεν παρατηρήθηκε ούτε σε αυτή κάποια επιπλοκή μετά την αφαίρεση της παροχέτευσης και την ελεύθερη σίτιση.

Συμπερασματικά και στα δύο περιστατικά εφαρμόστηκε επιτυχώς η διαιτητική παρέμβαση με άλιπο δίαιτα, ενώ δε χρειάστηκε να δοθεί παρεντερική διατροφή δεδομένου ότι η παροχή του χυλού μειωνόταν καθημερινά όπως ούτε και αντιβιοτική αγωγή σύμφωνα με τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα. Να τονιστεί ότι είναι σημαντικό βήμα η τοποθέτηση της παροχέτευσης στη βαρύτητα, όπως έγινε και στις δύο ασθενείς μας, οι οποίες παρέμειναν στο νοσοκομείο σε όλη τη διάρκεια νοσηλείας τους για να βεβαιωθούμε ότι δε θα προκύψει κάποια μεταβολή στην ποσότητα και ποιότητα του υγρού της παροχέτευσης κατά τη μετάβαση από την άλιπο σε ελεύθερη δίαιτα. Εφόσον



τα παραπάνω μέτρα συντηρητικής αντιμετώπισης αποδείχτηκαν απο-τελεσματικά, δεν χρειάστηκε εν τέ-λει να στραφούμε προς τη χειρουργική παρέμβαση. Η διαφυγή χυλού είναι μία σπάνια αλλά πιθανή επι-πλοκή στη χειρουργική του μαστού και θα πρέπει να αναγνωρίζεται έγκαιρα εάν συμβεί, ενώ είναι απα-ραίτητη η μελλοντική συζήτηση για τον καταλληλότερο τρόπο αντιμε-τώπισης.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Daggett JD, Watt AW, Smith PD. Chyle leak following right axillary lymph node dissection: A case report and review of current literature. *Int J Surg Case Rep* 2016; 20: 68–73
2. Ανατομικές παραλλαγές μείζονος θωρακικού πόρου και χειρουργική σημασία στις επεμβάσεις θώρακος και τραχήλου, ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ», ΕΚΠΑ, μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία του κ. Ιωάννη Γ. Τσουκνίδα με επιβλέποντα τον κ. Π. Σκανδαλάκη, ΑΘΗΝΑ, Ιούνιος 2018
3. P. Bourgeois, D. Munck, F. Sales, Anomalies of thoracic lymph duct drainage demonstrated by lymphoscintigraphy and review of the literature about these anomalies, *Eur. J. Surg. Oncol.* 34 (2008) 553–555
4. Delaney SW, Shi H, Shokrani A, Sinha UK. Management of chyle leak after head and neck surgery: review of current treatment strategies. *Int J Otolaryngol* 2017; 2017: 8362874
5. M. Singh, S.V. Suryanarayana Deo, N.K. Shukla, et al., Chylous fistula after axillary lymph node dissection: incidence, management and possible cause, *Clin. Breast Cancer* 11 (5) (2011) 320–324
6. M.H. Cong, Q. Liu, W.H. Zhou, et al., Six cases of chylous leakage after axillary lymph node dissection, *Onkologie* 31 (2008) 321–324
7. F. Sales, E. Trepo, S. Brondello, P. Lemaitre, P. Bourgeois, Chylorrhea after axillary lymph node dissection, *Eur. J. Surg. Oncol.* 33 (2007) 1042–1043
8. S. McCray, C.R. Parrish, When chyle leaks: nutrition management options, *Pract. Gastroenterol.* (May) (2004) 60–76
9. Ashoor A, Lissidini G, Datta U, Bertoldi L, Veronesi P, Tan MLH. Chyle leak after axillary node clearance in breast cancer 3 surgery—a rare complication and a proposed management 4 strategy from the british and italian experience. *Ann Surg Oncol.* 2022. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-12094-y>
10. John Taylor; Samira Jayasinghe; Ludger Barthelmes; Mike Chare. Chyle Leak Following Axillary Lymph Node Clearance – a Benign Complication: Review of the Literature *Breast Care* (2011) 6 (2): 130–132. <https://doi.org/10.1159/000327507>



## Ο ρόλος της Χειρουργικής στο De Novo Μεταστατικό Καρκίνο Μαστού



**Στέργιος Ε. Δουβετζής, MD, PhD, FRCS, FEBS, CEBS**

Χειρουργός Μαστού

Διευθυντής Δ' Κλινικής Μαστού, Metropolitan General Hospital

Εξεταστής της UEMS για τη χορήγηση της Ευρωπαϊκής Πιστοποίησης της Χειρουργικής του Μαστού

Αν.Καθηγητής Ιατρικής Σχολής University of Nicosia και Deputy Academic Lead για τα νοσοκομεία του ομίλου HHG

Senior Lecturer (Αναπληρωτής Καθηγητής) Ιατρικής Σχολής King's College London

Ο ρόλος της χειρουργικής στο de novo μεταστατικό καρκίνο μαστού (MKM) παραμένει περιορισμένος και για την ακρίβεια έχει θέση μόνο στις περιπτώσεις που η χειρουργική παρέμβαση είναι αναπόφευκτη για τον τοπικό έλεγχο της νόσου, εάν υπάρχει αιμορραγία ή εξέλκωση. Ένα ερώτημα που απασχολεί εδώ και δεκαετίες την ιατρική κοινότητα είναι εάν η χειρουργική παρέμβαση στην πρωτοπαθή εστία θα μπορούσε να προσφέρει κάποιο όφελος στις ασθενείς και κυρίως να επιμηκύνει την επιβίωσή τους (OS) και να βελτιώσει την ποιότητα ζωής τους (QoL).

Η σκέψη για χειρουργική παρέμβαση προκύπτει κυρίως για τις παρακάτω περιπτώσεις:

- Αύξηση του μεγέθους μόνο της πρωτοπαθούς εστίας σε κατά τα άλλα σταθερή μεταστατική νόσο επί μακρόν
- Εκτομή πρωτοπαθούς εστίας μετά από υποχώρηση όλων των μεταστατικών εστιών απεικονιστικά
- Εκτομή πρωτοπαθούς και όλων των μεταστατικών εστιών όταν είναι εφικτό
- Επιθυμία ασθενούς για χειρουργική παρέμβαση

Εκτός των άλλων, μένει να απαντηθεί και το ερώτημα εάν υπάρξει χειρουργική παρέμβαση ποια θα είναι

η έκτασή της; Για παράδειγμα, εάν απαιτείται μαστεκτομή θα προσφερθεί στην ασθενή ως επιλογή και η πλαστική αποκατάσταση; Πέραν της παρέμβασης στο μαστό, έχει νόημα να υπάρξει παρέμβαση και στη μασχάλη, εάν δεν υπάρχει θέμα τοπικού ελέγχου;

Είναι γνωστό ότι οι απομακρυσμένες μεταστάσεις στον ΚΜ αποτελούν συστηματική νόσο. Στόχος της θεραπείας δεν είναι η ίαση, αλλά η επιμήκυνση της επιβίωσης και η βελτίωση της ποιότητας ζωής, ενώ κυρία θεραπευτική επιλογή αποτελεί η συστηματική θεραπεία (ενδοκρινική θεραπεία, χημειοθεραπεία, στοχευμένες θεραπείες, ανοσοθεραπεία). Ο ρόλος της τοπικο-περιοχικής θεραπείας, όπως προαναφέρθηκε, είναι κατά κανόνα παρηγορικός, για τον τοπικό έλεγχο της νόσου, σε περιπτώσεις αιμορραγίας ή εξέλκωσης.

Όμως, ο μεταστατικός καρκίνος μαστού (MKM) έχει μεγάλη ετερογένεια η οποία εξαρτάται από πολλούς παράγοντες (φορτίο νόσου, όργανα που νοσούν, υπότυπος καρκίνου, βιολογία του όγκου, γενική κατάσταση ασθενούς) και η συνολική επιβίωση μπορεί να είναι από μήνες μέχρι δεκαετίες. Η πρόοδος της συστηματικής θεραπείας έχει συμβάλει στην παράταση της επιβίωσης στο MKM, κατά 1%-2% ετησίως (1, 2). Η πενταετής επιβίωση για MKM αυξήθηκε από

10% που ήταν το 1970 σε σχεδόν 40% μετά το 1995 (3) και η μέση επιβίωση αυξήθηκε από 20 σε 26 μήνες τις τελευταίες 2 δεκαετίες (4). Δυστυχώς, παρά την αρχική ανταπόκριση στη συστηματική θεραπεία, οι περισσότερες ασθενείς αναπτύσσουν πρόοδο νόσου σε 12-24 μήνες. Η μέση επιβίωση ασθενών με μη ανταποκρινόμενη νόσο είναι 18-24 μήνες, με πενταετή επιβίωση κάτω από 5% (2).

Λαμβάνοντας υπ' όψιν μας όλα τα ανωτέρω γεννάται το ερώτημα εάν η χρήση πιο ριζικών τοπικών θεραπευτικών επιλογών σε επιλεγμένους ασθενείς με MKM μπορούν να επιμηκύνουν την επιβίωση και να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής τους, πέραν του να προσφέρουν παρηγορική θεραπεία. Κάθε τέτοιο ερώτημα στην ιατρική απαντάται με ασφάλεια μόνο από καλά σχεδιασμένες προοπτικές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.

Πράγματι, κλινικές μελέτες εξέτασαν την κλινική σημασία της χειρουργικής θεραπείας στην επιβίωση σε ασθενείς με MKM. Δεν ήταν όμως όλες προοπτικές και δεν ήταν όλες καλά σχεδιασμένες. Συγκεκριμένα, 4 προοπτικές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs) και αρκετές αναδρομικές μελέτες εξέτασαν εάν η εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου μπορεί να βελτιώσει το OS (Overall survival) σε ασθενείς με MKM, ενώ κάποια case-control studies μελέτησαν εάν η εκτο-



μή των απομακρυσμένων μεταστάσεων, μπορεί να προσφέρει κάποιο όφελος στο OS (5).

Μια μετα-ανάλυση 19 αναδρομικών μελετών οι οποίες συνέκριναν την συστηματική θεραπεία με ή χωρίς την προσθήκη τοπικής χειρουργικής θεραπείας, έδειξε ότι η επιβίωση βελτιώθηκε στατιστικά σημαντικά με την εκτομή της πρωτοπαθούς εστίας [pooled HR 0.65, 95% CI 0.60 - 0.71 ( $p < 0.01$ )] (6). Μια ακόμη μετα-ανάλυση 12 αναδρομικών μελετών έδειξε παρόμοια αποτελέσματα (OR 0.65, 95% CI 0.59 - 0.72) (7), ενώ και μια μεγαλύτερη μετα-ανάλυση 34 αναδρομικών μελετών και 3 προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών έδειξε ότι η προσθήκη χειρουργικής εκτομής μείωσε τη θνητότητα σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (HR 0.64, 95% CI 0.60 - 0.68) (8). Όμως, σε όλες τις προαναφερθείσες μετα-αναλύσεις που έδειξαν όφελος από την προσθήκη χειρουργικής παρέμβασης χρησιμοποιήθηκαν αναδρομικές μελέτες, γεγονός που συνεπάγεται συστηματικά λάθη (selection bias).

Εστιάζοντας σε πιο αξιόπιστα δεδομένα, αυτά των προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών, υπάρχουν 4 τέτοιες μελέτες οι οποίες συνέκριναν τη συστηματική θεραπεία με την τοπική θεραπεία η οποία ακολουθήθηκε από συστηματική θεραπεία. Συγκεκριμένα, εξέτασαν εάν η εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση σε ασθενείς με ΜΚΜ.

Στην Ινδική μελέτη των Badwe R et al. τυχαιοποιήθηκαν 350 ασθενείς με ΜΚΜ. Όσοι εξ' αυτών είχαν εξαιρέσιμο ER(+) ΚΜ έλαβαν «νέο-επικουρική» ενδοκρινική θεραπεία (ΕΤ) μέχρι την εμφάνιση πρόοδου νόσου και όσοι είχαν μη εξαιρέσιμο ΚΜ έλαβαν «νέο-επικουρική» χημειοθεραπεία, υπό την προϋπόθεση ότι θα εμφάνιζαν μερική ή πλήρη ανταπόκριση. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να υποβληθούν ή να μην υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση στο μαστό και τη μασχάλη. Στη μελέτη αυτή και τα 2 γκρουπ είχαν παρόμοιο OS (median follow up 23 months, median OS: 19.2

vs 20.5 months,  $p = 0.79$ ) (9).

Αντιθέτως, η Τουρκική μελέτη MF07-01 trial, στην οποία τυχαιοποιήθηκαν 278 ασθενείς, έδειξε στατιστικά σημαντικά βελτιωμένο OS στο γκρουπ των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε τοπικο-περιοχική θεραπεία (median follow up 40 μήνες, OS 46 vs 37 μήνες,  $p = 0.005$ ). Συγκεκριμένα τα 3 πρώτα χρόνια τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια για τα 2 γκρουπ. Η διαφορά στο OS φάνηκε από τον τρίτο και μέχρι τον πέμπτο χρόνο παρακολούθησης. Όμως εάν δει κανείς τα δεδομένα πιο αναλυτικά, τα δύο γκρουπ δεν ήταν ισορροπημένα σε αναλογία υποτύπων καρκίνου μαστού (ΚΜ), καθώς στο γκρουπ της τοπικο-περιοχικής θεραπείας υπήρχαν περισσότεροι ER(+) ΚΜ, ενώ στο γκρουπ που δε χορηγήθηκε τοπικο-περιοχική θεραπεία υπήρχαν περισσότεροι τριπλά αρνητικοί καρκίνοι μαστού (TNBC) (85.5% vs 71.8%,  $p = 0.01$  και 7.3% vs 17.4%,  $p = 0.01$ , αντίστοιχα) (10, 11).

Στην Αυστριακή μελέτη Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 28 (ABCSG28) POSITIVE trial, ο αρχικός σχεδιασμός ήταν για 254 ασθενείς, αλλά τυχαιοποιήθηκαν μόλις 90, καθώς τερματίστηκε πρόωρα, λόγω πτωχής συμμετοχής. Στη μελέτη αυτή με median follow up 37.5 μήνες, το OS ήταν 34.6 μήνες για το γκρουπ του χειρουργείου και 54.8 μήνες για το γκρουπ που δε χορηγήθηκε τοπικο-περιοχική θεραπεία ( $p = 0.267$ ). Επίσης, το χειρουργείο δε φάνηκε να βελτιώνει ούτε το QOL [measured by European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 and QLQ BR23] (12, 13).

Δύο μετα-αναλύσεις αυτών των 3 προοπτικών μελετών έδειξαν ότι η χειρουργική εκτομή της πρωτοπαθούς εστίας δε βελτιώνει το OS (HR, 0.81, 95% CI 0.57 - 1.14 στη μελέτη των Gera et al. και OR 0.81, 95% CI 0.60 - 1.11 στη μελέτη των Tsukioki et al.) (7,8).

Η Αμερικάνικη μελέτη The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) E2108 trial τυχαιοποίησε 256 ασθενείς με de novo ΜΚΜ που δεν εμ-

φάνισαν πρόοδο νόσου μετά από 4-8 μήνες συστηματικής θεραπείας της επιλογής του θεράποντος (optimal systemic therapy). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τοπική θεραπεία ή συνέχιση της συστηματικής θεραπείας. Και αυτή η μελέτη δεν έδειξε σημαντική διαφορά στο OS (median follow up 53 μήνες, OS: 54.9 vs 53.1 μήνες, αντίστοιχα,  $p = 0.57$ ) (14).

Η exploratory post-hoc sub-group ανάλυση έδειξε ότι το OS μειώθηκε στο γκρουπ των ασθενών που έλαβαν τοπική θεραπεία για τους 20 ασθενείς με TNBC (HR 3.33, 95% CI 1.09 - 10.12), ενώ ήταν παρόμοιο για τους υπόλοιπους υποτύπους (HR 1.05, 95% CI 0.49 - 2.24 για HER2-positive ΚΜ; HR 0.88, 95% CI 0.56 - 1.39 για HER2-negative ΚΜ). Συνεπώς, φάνηκε ότι η τοπική θεραπεία έχει διαφορετική επίπτωση στο OS ανάλογα με τον υπότυπο του ΚΜ, όμως το συμπέρασμα αυτό θέλει προσοχή εξαιτίας του μικρού αριθμού ασθενών στο κάθε sub-group. Επίσης φάνηκε ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο είχαν χειρότερο QOL στους 18 μήνες μετά την τυχαιοποίηση ( $p = 0.01$ ) και παρόμοιο σε οποιαδήποτε άλλη χρονική στιγμή, όπως μετρήθηκε από το Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast Trial Outcome Index (FACT-B TOI) (14).

Μια μετα-ανάλυση αυτών των 4 RCTs έδειξε ότι η τοπικο-περιοχική θεραπεία δε βελτιώνει το OS για τον intention-to-treat population (HR 0.97, 95% CI 0.72 - 1.29). Η sub-group ανάλυση έδειξε ότι η τοπικο-περιοχική θεραπεία δε βελτιώνει το OS για κανέναν υπότυπο (HR 1.4, 95% CI 0.50 - 3.91 για TNBC), (HR 0.96, 95% CI 0.65 - 1.43 για ER-positive ΚΜ) και (HR 0.93, 95% CI 0.68 - 1.28 για HER2-positive ΚΜ), ενώ δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για την επίπτωση της χειρουργικής παρέμβασης στο OS ανάλογα με τον τύπο των μεταστάσεων (15).

Μια πρόσφατη πολύ-κεντρική προοπτική μελέτη καταγραφής (the BOMET MF14-01 trial) έδειξε ότι το χειρουργείο βελτίωσε στατιστικά σημαντικά το OS για ασθενείς με de novo ΜΚΜ με μόνο οστικές μεταστά-





σεις (median FU: 3 years, HR 0.41, 95%CI 0.30 - 0.57). Τα δεδομένα της είναι χρήσιμα, επειδή είναι προοπτική μελέτη, όμως, πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπ' όψιν ότι δεν είναι τυχαιοποιημένη (16). Επίσης, μια Ιαπωνική πολύ-κεντρική μελέτη φάσης III, που είναι σε εξέλιξη (είχε τυχαιοποιήσει 307 ασθενείς μέχρι το 2017), μελετά το όφελος του χειρουργείου στο OS ασθενών με MKM που ανταποκρίνονται στη συστηματική θεραπεία (17).

Η αντίληψη για τη μεταστατική νόσο άλλαξε όταν οι Hellman et al εισήγαγαν τον όρο «ολιγομεταστατική νόσος» για την αρχόμενη μεταστατική νόσο με περιορισμένο αριθμό εντοπίσεων (18). Είναι γεγονός πως μέχρι σήμερα δεν υπάρχει κοινά αποδεκτός ορισμός της «ολιγομεταστατικής νόσου». Το International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer πρότεινε τον εξής ορισμό: "limited number and size of metastatic lesions, potentially amenable for local treatment, and potential for achieving complete remission" (19).

Σύμφωνα με το σκεπτικό της ολιγομεταστατικής νόσου, σε συγκεκριμένες περιπτώσεις οι μεταστάσεις μπορούν να αντιμετωπισθούν ριζικά, με συνδυασμό τοπικής και συστηματικής θεραπείας, με στόχο την ίαση. Σε

κάποιες περιπτώσεις, μάλιστα, που έγινε χειρουργική εκτομή των απομακρυσμένων μεταστάσεων φάνηκε επίτευξη μακροχρόνιας επιβίωσης (17). Όμως, δεν υπάρχουν δημοσιευμένες RCTs που να μελετούν τη χειρουργική εκτομή μεταστατικών εστιών. Επίσης, δεν πρέπει να αγνοούμε το γεγονός ότι η πρόοδος της συστηματικής θεραπείας έχει συμβάλλει, από μόνη της, στην επιμήκυνση του OS ασθενών με MKM. Συνεπώς, το όφελος της χειρουργικής παρέμβασης στην πρωτοπαθή εστία ή στις απομακρυσμένες μεταστατικές εστίες παραμένει ασαφές.

Για κάποιους ασθενείς με MKM μπορεί η θεραπευτική προσέγγιση να έχει ως στόχο την ίαση (curative intent), όμως, δε γνωρίζουμε ακόμα ποιοι ακριβώς είναι αυτοί οι ασθενείς και ποιος ο ιδανικός συνδυασμός θεραπειών για να επιτευχθεί η ίαση. Προς το παρόν τα δεδομένα έδειξαν ότι το χειρουργείο δε βελτιώνει το OS. Βελτιώνει το local progression-free survival, όμως το distant progression-free survival επιδεινώνεται. Για να υποβάλλουμε έναν ασθενή σε ριζικές τοπικές θεραπείες πρέπει υπάρχει αποδεδειγμένο όφελος για τον ασθενή. Οι RCTs είναι η ιδανική λύση για να δοθεί ασφαλής απάντηση. Κάτι

τέτοιο, όμως, απαιτεί πολλά χρόνια και τα αποτελέσματα των μελετών αναπόφευκτα δε θα είναι επίκαιρα, κατά τη δημοσίευσή τους, καθώς στο διάστημα αυτό οι συστηματικές θεραπείες θα έχουν προοδεύσει πολύ.

Συμπερασματικά, είναι χρήσιμο να υπάρξει σαφής ορισμός και καλύτερη κατανόηση της ολιγο-μεταστατικής νόσου, καθώς και ακριβής διαχωρισμός της από την πολύ-μεταστατική νόσο, με τη χρήση microRNA και άλλων μοριακών προγεγνίσεων (δυνατότητα ανεύρεσης minimal-residual disease με χρήση circulating tumor DNA και molecular imaging), ώστε να γίνεται με ακρίβεια η δημιουργία θεραπευτικών στρατηγικών, με στόχο την ίαση, για συγκεκριμένους ασθενείς με MKM (20-22).

Κλείνοντας, αντί επιλόγου, αξίζει να αναφερθεί η σύσταση της ESMO για το συγκεκριμένο θέμα: "Therapeutic decisions need to be made in a multidisciplinary context for patients who are newly diagnosed with stage IV breast cancer with intact primary tumor. In the absence of symptomatic local disease, locoregional treatment of the primary tumor is not beneficial to improve overall survival and therefore is not recommended in routine" (23).



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, Bachelot T, Brain E, Debled M, et al. Time Trends of Overall Survival Among Metastatic Breast Cancer Patients in the Real-Life ESME Cohort. *Eur J Cancer* (2018) 96:17–24. doi: 10.1016/j.ejca.2018.03.015
- Pagani O, Senkus E, Wood W, Colleoni M, Cufer T, Kyriakides S, et al. International Guidelines for Management of Metastatic Breast Cancer: Can Metastatic Breast Cancer be Cured? *J Natl Cancer Inst* (2010) 102(7):456–63. doi: 10.1093/jnci/djq029
- Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, Kau SW, Yang Y, Hortobagyi GN. Is breast cancer survival improving? *Cancer* 2004;100(1):44–52. doi:10.1002/cncr.11859
- Thomas A, Khan SA, Chrischilles EA, Schroeder MC. Initial surgery and survival in stage IV breast cancer in the United States, 1988–2011. *JAMA Surg*. 2016;151(5):424–431. doi:10.1001/jamasurg.2015.4539
- Ueno T. Surgical Management of Metastatic Breast Cancer: A Mini Review. *Front Oncol* (2022) 12. doi: 10.3389/fonc.2022.910544
- Lu S, Wu J, Fang Y, Wang W, Zong Y, Chen X, et al. The Impact of Surgical Excision of the Primary Tumor in Stage IV Breast Cancer on Survival: A Meta-Analysis. *Oncotarget* (2018) 9(14):11816–23. doi: 10.18632/oncotarget.23189
- Tsukioki T, Shien T, Doihara H. Effect of Local Surgery on Outcomes of Stage IV Breast Cancer. *Transl Cancer Res* (2020) 9(8):5102–7. doi:10.21037/tcr.2020.01.60
- Gera R, Chehade H, Wazir U, Tayeh S, Kasem A, Mokbel K. Locoregional Therapy of the Primary Tumour in De Novo Stage IV Breast Cancer in 216 066 Patients: A Meta-Analysis. *Sci Rep* (2020) 10(1):2952. doi: 10.1038/s41598-020-59908-1
- Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S, et al. Locoregional Treatment Versus No Treatment of the Primary Tumour in Metastatic Breast Cancer: An Open-Label Randomised Controlled Trial. *Lancet Oncol* (2015) 16(13):1380–8. doi: 10.1016/S14702045(15)00135-7
- Soran A, Ozbas S, Kelsey SF, Gulluoglu BM. Randomized Trial Comparing Locoregional Resection of Primary Tumor With No Surgery in Stage IV Breast Cancer at the Presentation (Protocol MF07-01): A Study of Turkish Federation of the National Societies for Breast Diseases. *Breast J* (2009) 15(4):399–403. doi: 10.1111/j.1524-4741.2009.00744.x
- Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor With No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol* (2018) 25(11):3141–9. doi: 10.1245/s10434-0186494-6
- Fitzal F, Bjelic-Radicic V, Knauer M, Steger G, Hubalek M, Balic M, et al. Impact of Breast Surgery in Primary Metastasized Breast Cancer: Outcomes of the Prospective Randomized Phase III ABCSG-28 POSYTIIVE Trial. *Ann Surg* (2019) 269(6):1163–9. doi: 10.1097/SLA.0000000000002771
- Bjelic-Radicic V, Fitzal F, Knauer M, Steger G, Egle D, Greil R, et al. Primary Surgery Versus No Surgery in Synchronous Metastatic Breast Cancer: Patient- Reported Quality-of-Life Outcomes of the Prospective Randomized Multicenter ABCSG-28 Posyative Trial. *BMC Cancer* (2020) 20(1):392. doi: 10.1186/s12885-020-06894-2
- Khan SA, Zhao F, Goldstein LJ, Cella D, Basik M, Golshan M, et al. Early Local Therapy for the Primary Site in De Novo Stage IV Breast Cancer: Results of a Randomized Clinical Trial (Ea2108). *J Clin Oncol* (2022) 40(9):978–87. doi: 10.1200/JCO.21.02006
- Reinhorn D, Mutai R, Yerushalmi R, Moore A, Amir E, Goldvaser H. Locoregional Therapy in De Novo Metastatic Breast Cancer: Systemic Review and Meta-Analysis. *Breast* (2021) 58:173–81. doi: 10.1016/j.breast.2021.05.003
- Soran A, Dogan L, Isik A, Ozbas S, Trabulus DC, Demirci U, et al. The Effect of Primary Surgery in Patients With De Novo Stage IV Breast Cancer With Bone Metastasis Only (Protocol BOMET MF 14-01): A Multi-Center, Prospective Registry Study. *Ann Surg Oncol* (2021) 28(9):5048–57. doi: 10.1245/s10434-021-09621-8
- Shien T, Nakamura K, Shibata T, Kinoshita T, Aogi K, Fujisawa T, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Primary Tumour Resection Plus Systemic Therapy With Systemic Therapy Alone in Metastatic Breast Cancer (PRIM-BC): Japan Clinical Oncology Group Study Jcog1017. *Jpn J Clin Oncol* (2012) 42(10):970–3. doi: 10.1093/jjco/hys120
- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* (1995) 13(1):8–10. doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8
- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5). *Ann Oncol* (2020) 31(12):1623–49. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010
- Coombes RC, Page K, Salari R, Hastings RK, Armstrong A, Ahmed S, et al. Personalized Detection of Circulating Tumor DNA Antedates Breast Cancer Metastatic Recurrence. *Clin Cancer Res* (2019) 25(14):4255–63. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3663
- Corcoran RB, Chabner BA. Application of Cell-Free DNA Analysis to Cancer Treatment. *N Engl J Med* (2018) 379(18):1754–65. doi: 10.1056/NEJMra1706174
- Garcia-Murillas I, Chopra N, Comino-Méndez I, Beaney M, Tovey H, Cutts RJ, et al. Assessment of Molecular Relapse Detection in Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Oncol* (2019) 5(10):1473–8. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1838
- Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO clinical practice guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021;32(12):1475–1495. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019



# MEDTEQ<sup>+</sup>

Ιατροτεχνολογικά προϊόντα



Διερεύνηση

Βιοψία

Σήμανση

Εντοπισμός

MEDTEQ<sup>+</sup>

MEDTEQ Μ.Ι.ΚΕ | Ιατροτεχνολογικά προϊόντα | 210 2432500 | [info@medteq.gr](mailto:info@medteq.gr) [www.medteq.gr](http://www.medteq.gr)



## Καρκίνος του μαστού και εγκυμοσύνη: μια σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση για ένα πολύπλοκο ζήτημα



**Μπίμπα  
Κανελίνα MD**  
PhD, FEBS,  
PgD Χειρουργός  
Μαστού



**Τσάκος Ηλίας MD**  
DFFP, FRCOG  
Μαιευτήρας-Γυναι-  
κολόγος Επιστημο-  
νικός Διευθυντής  
EMBRYOCLINIC



**Ξυδιάς  
Εμμανουήλ MD**  
Ιατρός Επιστημο-  
νικός Συνεργάτης  
EMBRYOCLINIC

**Σ**ύμφωνα με διεθνή δεδομένα, ο καρκίνος του μαστού ήταν η πρώτη σε επίπτωση νεοπλασία στις γυναίκες για το έτος 2020, με 47,8 περιπτώσεις ανά 100.000 (ASR-world)<sup>[1]</sup>. Η τάση αυτή ήταν ιδιαίτερα έντονη στην Ελλάδα, όπου το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 71,9 περιπτώσεις ανά 100.000 γυναίκες<sup>[1]</sup>. Οι τεράστιες αυτές διαστάσεις της νόσου έχουν ευαισθητοποιήσει τόσο τους ειδικούς όσο και το κοινό για την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία, ωστόσο, η συνιστώσα της γονιμότητας και της εγκυμοσύνης στα πλαίσια του καρκίνου του μαστού, παραμένει ένα δύσκολο και αμφιλεγόμενο θέμα. Σκοπός αυτής της σύντομης βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η διερεύνηση αυτού του ζητήματος με τη χρήση των νεότερων διαθέσιμων δεδομένων από την ιατρική βιβλιογραφία.

Για να διαπιστωθεί η πιθανή επίδραση της εγκυμοσύνης σε ασθενείς με ιστορικό καρκίνου του μαστού, σε μία μεγάλη αναδρομική case control μελέτη, 333 ασθενείς που έμειναν έγκυες έπειτα από νόσηση με καρκίνο μαστού αντιστοιχίστηκαν με 874 ασθενείς που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου, ήτοι μη έγκυες ασθενείς. Οι δύο ομάδες ήταν καλά αντιστοιχισμένες όσον αφορά την κατάσταση των ER υποδοχέων, των λεμφαδένων, τις επικουρικές θεραπείες, την ηλικία και το έτος διάγνωσης. Επιπλέον κάθε μη έγκυος ασθενής έπρεπε να είναι ελεύθερη νόσου για ένα хро-

νικό διάστημα όχι μικρότερο από το διάστημα που μεσολάβησε μεταξύ διάγνωσης καρκίνου και εγκυμοσύνης στις έγκυες ασθενείς. Οι ερευνητές έδειξαν πως με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης τα 7,2 έτη από το πέρας της εγκυμοσύνης η ομάδα των έγκυων γυναικών με ιστορικό καρκίνου του μαστού και 5-ετή επικουρική χημειο-ορμονοθεραπεία δεν είχαν καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στην ελεύθερα νόσου επιβίωση σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου<sup>[2]</sup>. Όταν οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν με κριτήριο την εξάρτηση του όγκου από τα οιστρογόνα, πάλι δεν αναδείχθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά, ούτε μεταξύ τους αλλά ούτε και με την ομάδα ελέγχου, ενώ παράγοντες όπως χρονικό διάστημα από τη διάγνωση του καρκίνου μέχρι την εγκυμοσύνη, η έκβαση της κύησης ή ο τύπος της επικουρικής θεραπείας δεν είχαν κάποιο στατιστικά σημαντικό αντίκτυπο, δείχνοντας μία ενθαρρυντική εικόνα για την εγκυμοσύνη μετά τον καρκίνο του μαστού, ακόμα και στους οιστρογονοεξαρτώμενους όγκους<sup>[2]</sup>. Μία μετα-ανάλυση πάνω στο θέμα κατέληξε στο συμπέρασμα πως η κύηση όχι μόνο δεν επηρέαζε, αλλά βελτιώνει την συνολική επιβίωση των ασθενών (RR=0,78, 95%CI: 0.64-0.95), ενώ δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση ελεύθερα νόσου μεταξύ των δύο ομάδων<sup>[3]</sup>. Όσον αφορά την επίδραση των διαδικασι-

ών της Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, οι Arecco et al<sup>[4]</sup> συμπέραναν πως ασκούσαν προστατευτικό ρόλο όσον αφορά τις υποτροπές (RR=0,34, 95%CI: 0,17–0,70, P=0,003) και δεν είχαν διαφορά στην επιβίωση ελεύθερα νόσου (HR=0,43, 95%CI: 0,17–1,11, P=0,081). Αν και οι ερευνητές συστήνουν προσοχή στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων, καθώς διαφορές στην διατύπωση των δεδομένων, ανεπάρκεια δεδομένων και μεθοδολογικές αστοχίες μπορεί να επηρεάζουν το αποτέλεσμα, ένα ασφαλές συμπέρασμα εξακολουθεί να είναι πως το ιστορικό καρκίνου του μαστού δεν φαίνεται να έχει βλαπτική επίδραση στην πρόγνωση, ακόμη και σε ορμονοεξαρτώμενα νεοπλασμάτα<sup>[4]</sup>. Με βάση αυτά και άλλα αντίστοιχα βιβλιογραφικά δεδομένα, η European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) στις σχετικές οδηγίες της αναφέρει με ισχυρή σύσταση πως η εγκυμοσύνη μετά την πλήρη αντιμετώπιση καρκίνου του μαστού είναι ασφαλής ανεξαρτήτως ορμονικής εξάρτησης του όγκου<sup>[5]</sup>.

Πέρα από τους κινδύνους για την ίδια τη γυναίκα, δημιουργούνται ερωτηματικά και για τυχόν επιδράσεις του ιστορικού καρκίνου του μαστού στην έκβαση της εγκυμοσύνης αυτής καθ' αυτής. Στη μετα-ανάλυσή τους οι Sun et al έδειξαν πως οι γυναίκες με ιστορικό καρκίνου του μαστού είχαν σημαντικά αυξημένο αθροιστικό σχετικό κίνδυνο για πρόωρο τοκετό





(RR=1,82, 95%CI: 1,44–2,30,  $P<0,001$ ) και για χαμηλό βάρος γέννησης του μωρού (RR=1,41, 95%CI: 1,15–1,74,  $P=0,001$ ), ωστόσο η τελευταία συσχέτιση έχανε τη στατιστική της ισχύ όταν χρησιμοποιούνταν δεδομένα από πιο πρόσφατες μελέτες<sup>[6]</sup>. Πάνω στο ίδιο θέμα, μία πρόσφατη μεγάλη μελέτη από τους Lee et al στην Κορέα ανέδειξε πως οι γυναίκες με ιστορικό καρκίνου του μαστού είχαν σημαντικά αυξημένο λόγο πιθανοτήτων για πρόωρο τοκετό (OR=1,33, 95%CI: 1,06–1,65,  $P=0,0065$ ), ωστόσο δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές αναφορικά με τη συχνότητα πολύδωμων κυήσεων, αυτόματων αποβολών, πολυάμνιου/ολιγάμνιου, προ-εκλαμψίας, πρόωρης ρήξης των υμένων ή μαιευτικής αιμορραγίας<sup>[7]</sup>. Με βάση αυτά και άλλα σχετικά δεδομένα, οι οδηγίες της ESHRE αναφέρουν με ισχυρή σύσταση πως οι γυναίκες με ιστορικό καρκίνου του μαστού πρέπει να έχουν πολύ στενή παρακολούθηση κατά την εγκυμοσύνη εξαιτίας του κινδύνου πρόωρου τοκετού και χαμηλού βάρους γέννησης<sup>[5]</sup>.

Καθώς πολλές γυναίκες αργούν να ολοκληρώσουν τον οικογενειακό τους προγραμματισμό, δυστυχώς πολλές φορές βρισκόμαστε αντιμέτωποι με το ζήτημα της ασφάλειας των διαδικασιών διατήρησης της γονιμότητας για γυναίκες με διάγνωση καρκίνου του μαστού πριν την έναρξη των θεραπειών. Οι Arecco et al σε πρόσφατη μετα-ανάλυσή τους, έδειξαν πως η συντήρηση γονιμότητας με ελεγχόμενη ωοθηκική διέγερση δεν είχε στατιστικά σημαντικό αντίκτυπο στην επιβίωση ελευθέρως νόσου για τις γυναίκες με διάγνωση καρκίνου του μαστού (HR=0,76, 95%CI: 0,55–1,06,  $P=0,112$ )<sup>[4]</sup>. Αντιθέτως, φάνηκε πως η ωοθηκική διέγερση είχε ευεργετικό αποτέλεσμα, μειώνοντας τα ποσοστά υποτροπής (RR=0,58, 95%CI: 0,46–0,73,  $P<0,001$ ) και θνητότητας (RR=0,54, 95%CI: 0,38–0,76,  $P<0,001$ )<sup>[4]</sup>. Αν και οι ερευνητές συνιστούν προσοχή στην ερμηνεία αυτής της θετικής επίδρασης, αναφέρουν πως σε κάθε περίπτωση μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η διατήρηση

γονιμότητας δεν έχει αρνητική επίδραση στην πρόγνωση και ταυτόχρονα εξασφαλίζει καλύτερα ποσοστά κύησης, επιτρέποντας καλύτερες προοπτικές εγκυμοσύνης στο μέλλον<sup>[4]</sup>. Σε μία πρόσφατη μελέτη κοορτής πάνω στο θέμα, βρέθηκε πως η ωοθηκική διέγερση δεν είχε κάποιο στατιστικά σημαντικό αντίκτυπο στην επιβίωση ελευθέρως διηθητικής νόσου, συσχέτιση η οποία έμεινε σταθερή ύστερα και από στάθμιση για την ηλικία της ασθενούς κατά τη διάγνωση, λειτουργικότητα ασθενούς κατά ECOG<sup>[8]</sup>, θετικότητα για ER ή HER2, θετικότητα για BRCA1 ή 2 και χορήγηση χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας (σταθμισμένο HR=0,839, 95%CI 0,307–2,289,  $P=0,731$ )<sup>[9]</sup>. Αντίστοιχα ευρήματα αναφέρθηκαν και για τη συνολική επιβίωση (σταθμισμένο HR 1,000, 95%CI 0,230–4,352,  $P=1,000$ ), ενώ η διατήρηση γονιμότητας προσέφερε έως και τριπλάσια ποσοστά εγκυμοσύνης μετά τη θεραπεία (OR=3,024, 95%CI: 1,312–6,970,  $P=0,008$ ), επιβεβαιώνοντας, αν όχι την ασφάλεια της διατήρησης γονιμότητας, τότε τουλάχιστον τη θετική σχέση κινδύνου-οφέλους με τη βελτίωση των μελλοντικών προοπτικών γονιμότητας<sup>[9]</sup>.

Μία παρόμοια αλλά εξίσου δύσκολη κλινική κατάσταση είναι η διακοπή της επικουρικής ορμονοθεραπείας πρόωρα εξαιτίας εγκυμοσύνης, είτε προγραμματισμένα, είτε εξαιτίας απροσδόκητης κύησης. Καθώς η θεραπεία με ταμοξιφαίνη συνήθως διαρκεί τουλάχιστον 5 έτη, με πιθανότητα επέκτασης σε μεγαλύτερο διάστημα, πολλές γυναίκες δεν έχουν το χρονικό περιθώριο να περιμένουν για να ολοκληρώσουν τον οικογενειακό τους προγραμματισμό. Σε αυτές τις περιπτώσεις, και πάντα με εξατομίκευση και προσεκτική παρακολούθηση, οι οδηγίες της ESO–ESMO συστήνουν να ολοκληρώνονται τουλάχιστον 18-24 μήνες ορμονικής θεραπείας πριν γίνουν προσπάθειες για εγκυμοσύνη και μετά το πέρας και της περιόδου θηλασμού, το σχήμα να συνεχίζεται και να ολοκληρώνεται σύμφωνα με τον αρχικό σχεδιασμό<sup>[10]</sup>.

Επίσης συνιστούν μία περίοδο αναμονής τουλάχιστον τριών μηνών από τη διακοπή της ταμοξιφαίνης για να ξεκινήσουν οι προσπάθειες εγκυμοσύνης, ώστε να πραγματοποιηθεί επαρκής έκπλυση του φαρμάκου<sup>[10]</sup>. Όσον αφορά την ασφάλεια αυτής της πρακτικής, η πρόσφατη μελέτη POSITIVE δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές στην 3-ετή εμφάνιση υποτροπής ή άλλου γεγονότος στην ομάδα προσωρινής διακοπής σε σχέση με συγκρίσιμη ομάδα ελέγχου (8,9%, 95%CI: 6,3–11,6 και 9,2%, 95%CI: 7,6–10,8 αντίστοιχα), υποδεικνύοντας πως τουλάχιστον βραχυπρόθεσμα, δεν υπάρχει επιπλέον κίνδυνος<sup>[11]</sup>.

Τέλος, μία δύσκολη προέκταση του θέματος είναι ο κίνδυνος πρωτογενούς καρκίνου του μαστού σχετιζόμενος με την κύηση. Η μετα-ανάλυση των Hartman et al<sup>[12]</sup> έδειξε πως οι ασθενείς είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο θανάτου (HR=1,46, 95%CI: 1,17–1,82), αυξημένο κίνδυνο υποτροπής (HR=1,51, 95%CI: 1,22–1,88), ωστόσο οι ερευνητές αναφέρουν σημαντική ετερογένεια ευρημάτων. Μία ενδελεχής συγκριτική μελέτη από τους Genin et al<sup>[13]</sup> πάνω στο θέμα δεν ανέδειξε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση ελευθέρως νόσου ή στη συνολική επιβίωση μεταξύ ασθενών με σχετιζόμενο με την εγκυμοσύνη καρκίνο μαστού και ασθενών με μη σχετιζόμενο, όμως η πρώτη ομάδα είχε μία στατιστικά σημαντική αύξηση στις περιπτώσεις τοπικής υποτροπής, με έως και διπλάσιο κίνδυνο (HR=1,87, 95%CI: 1,05–3,33,  $P=0,045$ )<sup>[13]</sup>. Σε περαιτέρω πολυπαραγοντική ανάλυση, φάνηκε πως η εγκυμοσύνη και το μέγεθος του όγκου ήταν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για την υποτροπή, με την εγκυμοσύνη να αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής για τους μικρότερους T0-T2 όγκους σε επίπεδα των T3-T4 της ομάδας χωρίς εγκυμοσύνη<sup>[13]</sup>. Οι ερευνητές συστήνουν πιο επιθετική αντιμετώπιση σε αυτές τις γυναίκες, ακόμη και σε όγκους χαμηλότερου σταδίου για περιορισμό του κινδύνου υποτροπής<sup>[13]</sup>.



Συνολικά, με βάση τα νεότερα δεδομένα, δε θα πρέπει το ιστορικό καρκίνου του μαστού, ακόμη και ορμονοεξαρτώμενου, να είναι απαγορευτικό

για εγκυμοσύνη από μόνο του. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όλα τα χαρακτηριστικά του ιστορικού και οι αποφάσεις να λαμβάνονται εξα-

τομικευμένα, κατόπιν επαρκούς ενημέρωσης των ασθενών και αποδοχής της ανάγκης στενότερης παρακολούθησης καθ' όλη τη διαδικασία.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Lambertini M, Kroman N, Ameye L, Cordoba O, Pinto A, Benedetti G, et al. Long-term Safety of Pregnancy Following Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(4):426-9. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx206>.
3. Luo M, Zeng J, Li F, He L, Li T. Safety of pregnancy after surgical treatment for breast cancer: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(8):1366-72. <https://doi.org/10.1097/igc.0000000000000242>.
4. Arecco L, Blondeaux E, Bruzzzone M, Ceppi M, Latocca MM, Marrocco C, et al. Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2022;37(5):954-68. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac035>.
5. Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, Demeestere I, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open.* 2020;2020(4):hoaa052. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa052>.
6. Sun C, Ding X, Wu Y, Yang L. Meta-analysis of associations between maternal breast cancer and the risk of adverse delivery outcomes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;140(2):146-52. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12375>.
7. Lee HM, Kim BW, Park S, Park S, Lee JE, Choi YJ, et al. Childbirth in young Korean women with previously treated breast cancer: The SMARTSHIP study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;176(2):419-27. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05244-6>.
8. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology.* 1982;5(6).
9. Wang Y, Tesch ME, Lim C, Xu YH, Lee S, Perdizet K, et al. Risk of recurrence and pregnancy outcomes in young women with breast cancer who do and do not undergo fertility preservation. *Breast Cancer Res Treat.* 2022;195(2):201-8. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06650-z>.
10. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA, Bianchi-Micheli G, et al. ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Annals of Oncology.* 2022;33(11):1097-118. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.007>.
11. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, Peccatori FA, Azim HA, Jr., Colleoni M, et al. Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(18):1645-56. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212856>.
12. Hartman EK, Eslick GD. The prognosis of women diagnosed with breast cancer before, during and after pregnancy: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;160(2):347-60. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3989-3>.
13. Genin AS, De Rycke Y, Stevens D, Donnadieu A, Langer A, Rouzier R, et al. Association with pregnancy increases the risk of local recurrence but does not impact overall survival in breast cancer: A case-control study of 87 cases. *Breast.* 2016;30:222-7. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.09.006>.



 **Arvekap® 3,75mg**  
triptorelin

 **IPSEN**  
Innovation for patient care



## ΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

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

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

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

14 ARV 11,25/3,75/22,5-B/ΣΕΠ 2022

 **IPSEN**  
Innovation for patient care

**IPSEN MON. ΕΠΕ**

ΑΓΙΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ 63, 174 56 ΑΛΙΜΟΣ, ΑΘΗΝΑ  
ΤΗΛ.: 210 9843324, 210 9858930, FAX: 210 9887911  
E-mail: [ipsenepe@ipsen.com](mailto: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 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





**KEYTRUDA®**  
(pembrolizumab) for Infusion 100mg

*Το "κλειδί" στη  
Νεοεπικουρική/Επικουρική  
θεραπεία του Τριπλά Αρνητικού  
Καρκίνου του Μαστού*

**Η 1<sup>η</sup> και μοναδική** αντί-PD-1 θεραπεία, που  
ενδείκνυται για ασθενείς με **υψηλού κινδύνου,**  
**τοπικά προχωρημένου ή πρώιμου σταδίου TNBC,**  
ως θεραπεία συνδυασμού σε **Νεοεπικουρική αγωγή**  
κι έπειτα ως **μονοθεραπεία** σε **Επικουρική αγωγή**<sup>1,2,3,4</sup>

**Βιβλιογραφία:**

1. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος KEYTRUDA®, 12 Οκτωβρίου 2023
2. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος Nivolumab, 26 Ιουνίου 2023
3. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος Cemiplimab, 26 Ιουνίου 2023
4. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος Dostarlimab, 15 Δεκεμβρίου 2022

KEYTRUDA C/S.SOL.IN 25MG/ML BTx1 VIALx4ML : 2.593,93 € (Χ.Τ) 2.818,31 € (Λ.Τ) 2.332,24 € (Ν.Τ.)

Πριν τη συνταγογράφηση, παρακαλώ συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος.

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



**MSD**

INVENTING FOR LIFE

MSD ΑΦΒΕΕ  
ΤΜΗΜΑΤΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ  
Αγίου Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος,  
Τηλ.: 210 98 97 300,  
e-mail: dpos\_greece@merck.com, www.msd.gr  
Αρ. ΓΕΜΗ: 121808101000

GR-KEY-00747-10/10/2023-v3.0



**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** KEYTRUDA 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Ένα φιαλίδιο των 4 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 100 mg pembrolizumab. Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg pembrolizumab. Το pembrolizumab είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (PD-1) (IgG4/ισότυπος κάππα με σταθεροποιητική αλλαγή της αλληλουχίας στην περιοχή Fc) το οποίο παράγεται σε κύτταρα θωθήκης Κινεζικού κρικητού (Chinese hamster) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, με pH 5,2 – 5,8. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** [χρηλασιμότητα] Προκειμένου να βελτιωθεί η χρηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. **Αξιολόγηση της έκφρασης του PD-L1** Κατά την αξιολόγηση της έκφρασης του PD-L1 του όγκου, είναι σημαντικό να επιλέγεται μία καλώς επικυρωμένη και ισχυρή μεθοδολογία ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι ψευδώς αρνητικοί ή οι ψευδώς θετικοί προσδιορισμοί. Μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες Μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων σοβάρων και θανατηφόρων περιστατικών, έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν το pembrolizumab. Οι περισσότερες, μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με pembrolizumab ήταν αναστρέψιμες και αντιμετωπίστηκαν με διακοπές του pembrolizumab, χορήγηση κορτικοστεροειδών και/ή υποστηρικτική φροντίδα. Μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης εμφανιστεί μετά την τελευταία δόση του pembrolizumab. Μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν περισσότερα από ένα οργανικά συστήματα, μπορούν να εμφανιστούν ταυτόχρονα. Για πιθανολογούμενες μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να διασφαλιστεί η επαρκής αξιολόγηση ώστε να επιβεβαιωθεί η αιτιολογία ή να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Με βάση τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab και χορήγηση κορτικοστεροειδών. Με τη βελτίωση σε Βαθμό  $\leq 1$ , θα πρέπει να γίνει η έναρξη της βαθμιαίας μείωσης του κορτικοστεροειδούς και να συνεχιστεί για διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα. Με βάση τα περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ασθενείς, στους οποίους οι μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, δεν μπορούσαν να ελεγχθούν με τη χρήση κορτικοστεροειδούς, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης άλλων συστηματικών ανοσοκατασταλτικών. Επανεναρξη του pembrolizumab μπορεί να γίνει εντός 12 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση του KEYTRUDA, εφόσον η ανεπιθύμητη ενέργεια υποχωρήσει σε Βαθμό  $\leq 1$  και η δόση του κορτικοστεροειδούς έχει μειωθεί σε  $\leq 10$  mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα. Το pembrolizumab θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε οποιαδήποτε Βαθμού 3 μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια που επανεμφανίζεται καθώς και σε οποιαδήποτε Βαθμού 4 μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια, εξαιρουμένων των ενδοκρινολογικών, οι οποίες ελέγχονται με ορμόνες υποκατάστασης (βλ. παράγραφους 4.2 και 4.8). **Μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα** Έχει αναφερθεί πνευμονίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για σημεία και συμπτώματα πνευμονίτιδας. Πιθανολογούμενη πνευμονίτιδα θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με ακτινολογική απεικόνιση και να αποκλείονται άλλες αιτίες. Χορήγηση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να γίνεται σε συμπτώματα Βαθμού  $\geq 2$  (αρχική δόση των 0,5-1 mg/kg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση), θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε Βαθμού 2 πνευμονίτιδα και οριστική διακοπή του σε Βαθμού 3, Βαθμού 4 ή σε υποτροπιάζουσα Βαθμού 2 πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2). **Μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό κολίτιδα** Έχει αναφερθεί κολίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για σημεία και συμπτώματα κολίτιδας και να αποκλείονται άλλες αιτίες. Χορήγηση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να γίνεται σε συμπτώματα Βαθμού  $\geq 2$  (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση), θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 κολίτιδα και οριστική διακοπή του σε Βαθμού 4 ή σε υποτροπιάζουσα Βαθμού 3 κολίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2). Ο πιθανός κίνδυνος διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. **Μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα** Έχει αναφερθεί ηπατίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για μεταβολές στην ηπατική λειτουργία (κατά την έναρξη της θεραπείας, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται με βάση την κλινική αξιολόγηση) καθώς και για συμπτώματα ηπατίτιδας και να αποκλείονται άλλες αιτίες. Θα πρέπει να γίνει χορήγηση κορτικοστεροειδών (αρχική δόση των 0,5-1 mg/kg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση) σε Βαθμού  $\geq 3$  συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για μεταβολές στην ηπατική λειτουργία (κατά την έναρξη της θεραπείας, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται με βάση την κλινική αξιολόγηση) καθώς και για συμπτώματα ηπατίτιδας και να αποκλείονται άλλες αιτίες. Θα πρέπει να γίνει χορήγηση κορτικοστεροειδών (αρχική δόση των 0,5-1 mg/kg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση) σε Βαθμού  $\geq 3$  συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.2). **Μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα** Έχει αναφερθεί νεφρίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για μεταβολές στη νεφρική λειτουργία και να αποκλείονται άλλες αιτίες νεφρικής δυσλειτουργίας. Χορήγηση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να γίνεται σε συμπτώματα Βαθμού  $\geq 2$  (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση) και με βάση τη σοβαρότητα της αύξησης των τιμών των ηπατικών ενζύμων, θα πρέπει να γίνει παύση ή διακοπή του pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.2). **Μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικές** Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές ενδοκρινολογικές με την αγωγή με pembrolizumab, συμπεριλαμβανομένης της επινεφριδιακής ανεπάρκειας, της υποφυστίδας, του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1, της διαβητικής κετοξέωσης, του υποθυρεοειδισμού και του υπερθυρεοειδισμού. Μακροχρόνια θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μπορεί να είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις μεσολαβούμενων από το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικών. Έχει αναφερθεί επινεφριδιακή ανεπάρκεια (πρωτοπαθής και δευτεροπαθής) σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab. Έχει αναφερθεί επίσης υποφυστίδα σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για σημεία και συμπτώματα επινεφριδιακής ανεπάρκειας και υποφυστίδας (συμπεριλαμβανομένου του υπολειτουργισμού) και να αποκλείονται άλλες αιτίες. Θα πρέπει να γίνεται χορήγηση κορτικοστεροειδών για τη θεραπεία της επινεφριδιακής ανεπάρκειας καθώς και άλλης ορμονικής υποκατάστασης όπως ενδείκνυται κλινικά. Παύση του pembrolizumab θα πρέπει να γίνει σε Βαθμού 2 επινεφριδιακή ανεπάρκεια ή σε υποφυστίδα μέχρι να επιτευχθεί έλεγχος του συμβάματος με ορμονική υποκατάσταση. Παύση ή διακοπή του pembrolizumab θα πρέπει να γίνει σε Βαθμού 3 ή 4 επινεφριδιακή ανεπάρκεια ή συμπτωματική υποφυστίδα. Συνέχιση του pembrolizumab μπορεί να εξεταστεί, μετά τη βαθμιαία μείωση του κορτικοστεροειδούς, εάν χρειάζεται (βλ. παράγραφο 4.2). Η λειτουργία της υπόφυσης και τα επίπεδα των ορμονών θα πρέπει να ελέγχονται ώστε να εξασφαλιστεί η κατάλληλη ορμονική υποκατάσταση. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής κετοξέωσης, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για υπεργλυκαιμία ή άλλα σημεία και συμπτώματα διαβήτη. Θα πρέπει να γίνει χορήγηση ινσουλίνης σε διαβήτη τύπου 1 και να γίνει παύση του pembrolizumab σε περιπτώσεις διαβήτη τύπου 1 που σχετίζονται με Βαθμού  $\geq 3$  υπεργλυκαιμία ή κετοξέωση μέχρι να επιτευχθεί μεθολογικός έλεγχος (βλ. παράγραφο 4.2). Έχουν αναφερθεί διαταραχές του θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένων του υποθυρεοειδισμού, του υπερθυρεοειδισμού και της θυρεοειδίτιδας, σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab και μπορούν να εμφανιστούν οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της αγωγής. Ο υποθυρεοειδισμός αναφέρθηκε πιο συχνά σε ασθενείς με καρκίωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακών κυττάρων (HNSCC), που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία ακτινοβολίας. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για μεταβολές στη λειτουργία του θυρεοειδούς (κατά την έναρξη της θεραπείας, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται με βάση την κλινική αξιολόγηση) καθώς και για κλινικά σημεία και συμπτώματα διαταραχών του θυρεοειδούς. Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να αντιμετωπιστεί με θεραπεία υποκατάστασης χωρίς τη διακοπή της αγωγής και χωρίς τη χορήγηση κορτικοστεροειδών. Ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά. Θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε υπερθυρεοειδισμό Βαθμού  $\geq 3$  μέχρι τη βελτίωση του σε Βαθμό  $\leq 1$ . Η λειτουργία του θυρεοειδούς και τα επίπεδα των ορμονών θα πρέπει να ελέγχονται ώστε να εξασφαλιστεί η κατάλληλη ορμονική υποκατάσταση. Σε ασθενείς με Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 ενδοκρινολογικές που βελτιώθηκαν σε Βαθμό 2 ή χαμηλότερο και ελέγχονται με ορμονική υποκατάσταση εάν ενδείκνυται, μπορεί να εξεταστεί η συνέχιση του pembrolizumab, μετά τη βαθμιαία μείωση του κορτικοστεροειδούς, εάν χρειάζεται. Αλλιώς θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). **Μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες δερματικές αντιδράσεις** Μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σοβαρές δερματικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν το pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανολογούμενες σοβαρές δερματικές αντιδράσεις και θα πρέπει να αποκλείονται άλλες αιτίες. Με βάση τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε Βαθμού 3 δερματικές αντιδράσεις μέχρι την υποχώρηση τους σε Βαθμό  $\leq 1$  ή οριστική διακοπή σε Βαθμό 4 δερματικές αντιδράσεις και θα πρέπει να χορηγηθούν κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.2). Περιστατικά συνδρόμου Stevens Johnson (SJS) και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν το pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση πιθανολογούμενου SJS ή TEN, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab και ο ασθενής θα πρέπει να παραπεμφθεί σε εξειδικευμένη μονάδα για αξιολόγηση και θεραπεία. Εάν επιβεβαιωθεί το SJS ή η TEN, τότε θα πρέπει να γίνει οριστική διακοπή του pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.2). Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση του pembrolizumab σε έναν ασθενή, ο οποίος έχει εμφανίσει στο παρελθόν μία σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή ανεπιθύμητη δερματική αντίδραση κατά τη λήψη προηγούμενης θεραπείας με άλλους ανοσοδραστικούς αντικαρκινικούς παράγοντες. **Άλλες μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες** Οι ακόλουθες επιπρόσθετες κλινικές σημαντικές, μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες ή κατά τη χρήση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία, αρθρίτιδα, μυοσίτιδα, μυοκαρδίτιδα, παγκρεατίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, μυοαθροτικό σύνδρομο, αιμολυτική αναιμία, σαρκοειδωση, εγκεφαλίτιδα, μυελίτιδα, αγγειίτιδα, σκληρυντική χολαγγειίτιδα, γαστρίτιδα, μη λοιμώδης κυστίτιδα και υποπαραθυρεοειδισμός (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Με βάση τη σοβαρότητα και τον τύπο των ανεπιθύμητων ενεργειών, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 συμπτώματα και χορήγηση κορτικοστεροειδών. Μπορεί να γίνει επανεναρξη του pembrolizumab εντός 12 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση του KEYTRUDA, εφόσον η ανεπιθύμητη ενέργεια υποχωρήσει σε Βαθμό  $\leq 1$  και η δόση του κορτικοστεροειδούς έχει μειωθεί σε  $\leq 10$  mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα. Το pembrolizumab πρέπει να διακοπεί οριστικά σε οποιαδήποτε Βαθμού 3 μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια που επανεμφανίζεται καθώς και σε οποιαδήποτε Βαθμού 4 μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια. Το pembrolizumab θα πρέπει να διακοπεί οριστικά σε Βαθμού 3 ή 4 μυοκαρδίτιδα, εγκεφαλίτιδα ή σύνδρομο



Guillain-Barré (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Σχετιζόμενες με μεταμόσχευση ανεπιθύμητες ενέργειες Απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου Στη φάση που έπεται της χορήγησης δόσις κυκλοφορίας αναφέρθηκε απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς PD-1. Η θεραπεία με pembrolizumab μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης του συμπαγούς οργάνου στους αποδέκτες μοσχευμάτων. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να εξετάζεται η σχέση οφέλους της θεραπείας με pembrolizumab έναντι του κινδύνου πιθανής απόρριψης του οργάνου. Επιπλοκές της αλλογενούς Μεταμόσχευσης Αρχηγόνων Μεταμοσχευτικών Κυττάρων (HSCt) Αλλογενής HSCt μετά από αγωγή με pembrolizumab Περιπτώσεις νόσου αντίδρασης του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GVHD) και φλεβοοποφρακτικής ηπατοπάθειας (VOD) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL) που υποβάλλονται σε αλλογενή HSCt μετά από προηγούμενη έκθεση σε pembrolizumab. Έως ότου καταστούν διαθέσιμα περισσότερα δεδομένα, θα πρέπει να διενεργείται προσεκτική εξέταση των ενδεχόμενων οφελών από την HSCt και του πιθανού αυξημένου κινδύνου εμφάνισης σχετιζόμενων με τη μεταμόσχευση επιπλοκών για κάθε περίπτωση ξεχωριστά (βλ. παράγραφο 4.8). Αλλογενής HSCt πριν από αγωγή με pembrolizumab Σε ασθενείς με ιστορικό αλλογενούς HSCt, έχει αναφερθεί οξεία GVHD, συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρου GVHD μετά από αγωγή με pembrolizumab. Ασθενείς που εμφάνισαν GVHD μετά από επέμβαση μεταμόσχευσης μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης GVHD μετά από αγωγή με pembrolizumab. Θα πρέπει να εξετάζεται το όφελος από την αγωγή με pembrolizumab έναντι του πιθανού κινδύνου εμφάνισης GVHD σε ασθενείς με ιστορικό αλλογενούς HSCt. Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις Σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της υπερευαισθησίας και της αναφυλαξίας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Σε Βαθμό 3 ή 4 αντιδράσεις κατά την έγχυση, θα πρέπει να σταματήσει η έγχυση και να διακοπεί οριστικά το pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς με Βαθμό 1 ή 2 αντίδραση κατά την έγχυση μπορούν να συνεχίσουν να λαμβάνουν το pembrolizumab με στενή παρακολούθηση. Το ενδεχόμενο προφαρμακευτικής αγωγής με αντιπυρετικό και αντιισταμινικό μπορεί να εξεταστεί. Χρήση του pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία Το pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών μετά από προσεκτική εξέταση της σχέσης πιθανού οφέλους/κινδύνου σε εξατομικευμένη βάση (βλ. παράγραφο 5.1). Προφυλάξεις ειδικές ως προς τη νόσο Χρήση του pembrolizumab σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθηλίου, οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή χημειοθεραπείας που περιείχε πλατίνα Οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την καθυστέρηση στην έναρξη της δράσης του pembrolizumab πριν ξεκινήσουν την αγωγή σε ασθενείς με χειρότερα προγνωστικά χαρακτηριστικά ή/και επιθετική νόσο. Στο καρκίνωμα του ουροθηλίου, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός θανάτων εντός διαστήματος 2 μηνών με το pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). Οι παράγοντες που σχετίζονται με τους πρώτους θανάτους ήταν η ταχέως εξελισσόμενη νόσος σε προηγούμενη θεραπεία με πλατίνα και οι ηπατικές μεταστάσεις. Χρήση του pembrolizumab σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθηλίου, οι οποίοι δεν θεωρούνται κατάλληλοι για αγωγή χημειοθεραπείας που περιείχε σισπλατίνη και των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με CPS  $\geq 10$  Τα χαρακτηριστικά αναφοράς και τα προγνωστικά χαρακτηριστικά της νόσου για τον πληθυσμό της μελέτης KEYNOTE-052, περιλάμβαναν ένα ποσοστό ασθενών που ήταν κατάλληλοι για συνδυαστική χημειοθεραπεία με βάση την καρβοπλατίνη, για τους οποίους το όφελος έχει αξιολογηθεί σε μια συγκριτική μελέτη (KEYNOTE-361). Στην KEYNOTE-361, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός θανάτων εντός διαστήματος 6 μηνών από την έναρξη της αγωγής, το οποίο ακολουθήθηκε από ένα μακροχρόνιο όφελος επιβίωσης στους ασθενείς που έλαβαν τη μονοθεραπεία με pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν μπόρεσε(αν) να ταυτοποιηθεί(ούν) συγκεκριμένη(ες) παράμετρο(οι) που να σχετίζεται(ονται) με τους πρώτους θανάτους. Οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να λάβουν υπόψη τους την καθυστερημένη έναρξη της επίδρασης του pembrolizumab πριν ξεκινήσουν την αγωγή σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθηλίου, οι οποίοι θεωρούνται κατάλληλοι για συνδυαστική χημειοθεραπεία με βάση την καρβοπλατίνη. Η KEYNOTE-052 συμπεριέλαβε επίσης ασθενείς που ήταν κατάλληλοι για χημειοθεραπεία με μονοθεραπεία, για τους οποίους δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα τυχαίοισης. Επιπροσθέτως, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφαλείας και αποτελεσματικότητας σε ευπαθέστερους ασθενείς (π.χ. κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 3) που δεν θεωρούνται κατάλληλοι για χημειοθεραπεία. Απουσία αυτών των δεδομένων, το pembrolizumab θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτό τον πληθυσμό μετά από προσεκτική εξέταση του πιθανού κινδύνου-οφέλους σε εξατομικευμένη βάση. Χρήση του pembrolizumab για αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) Γενικά, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών με την συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab, παρατηρείται ότι είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τη μονοθεραπεία με pembrolizumab ή τη χημειοθεραπεία μόνο, αντανάκλωντας τη συμβολή καθενός από αυτά τα συστατικά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Δεν είναι διαθέσιμη μια άμεση σύγκριση του pembrolizumab όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε σχέση με τη μονοθεραπεία με pembrolizumab. Οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τη σχέση οφέλους/κινδύνου των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών (μονοθεραπεία με pembrolizumab ή pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία), πριν την έναρξη της αγωγής σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 και οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Στην KEYNOTE-042, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός θανάτων εντός διαστήματος 4 μηνών από την έναρξη της αγωγής, το οποίο ακολουθήθηκε από ένα μακροχρόνιο όφελος επιβίωσης στους ασθενείς που έλαβαν τη μονοθεραπεία με pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). Χρήση του pembrolizumab για αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC) Γενικά, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών με την συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab, παρατηρείται ότι είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τη μονοθεραπεία με pembrolizumab ή τη χημειοθεραπεία μόνο, αντανάκλωντας τη συμβολή καθενός από αυτά τα συστατικά (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τη σχέση οφέλους/κινδύνου των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών (μονοθεραπεία με pembrolizumab ή pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία), πριν την έναρξη της αγωγής σε ασθενείς με καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC), των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 (βλ. παράγραφο 5.1). Χρήση του pembrolizumab για αγωγή σε ασθενείς με προχωρημένο ή υποτροπιάζον MSI-H ή dMMR καρκίνωμα του ενδομητρίου Άμεση σύγκριση του pembrolizumab όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με lenvatinib έναντι της μονοθεραπείας με pembrolizumab δεν είναι διαθέσιμη. Οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη το ισοζύγιο οφέλους/κινδύνου των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών (μονοθεραπεία με pembrolizumab σε συνδυασμό με lenvatinib) πριν την έναρξη αγωγής σε ασθενείς με προχωρημένο ή υποτροπιάζον MSI-H ή dMMR καρκίνωμα του ενδομητρίου. Χρήση του pembrolizumab για επικουρική θεραπεία ασθενών με μελάνωμα Παρατηρήθηκε μια τάση αυξημένης συχνότητας των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών. Τα δεδομένα ασφαλείας για το pembrolizumab στην επικουρική θεραπεία για το μελάνωμα σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών, είναι περιορισμένα. Χρήση του pembrolizumab σε συνδυασμό με axitinib ως αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με καρκίνωμα των νεφρών (RCC) Έχουν αναφερθεί μεγαλύτερες από τις αναμενόμενες συχνότητες εμφάνισης Βαθμού 3 και 4 αυξήσεις της ALT και της AST σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα των νεφρών (RCC), όταν το pembrolizumab δίνεται μαζί με το axitinib (βλ. παράγραφο 4.8). Τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο πιο συχνού ελέγχου των ηπατικών ενζύμων, σε σύγκριση με το όταν τα φάρμακα χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την ιατρική αντιμετώπιση και για τα δύο φάρμακα θα πρέπει να ακολουθούνται (βλ. παράγραφο 4.2 και αναφερθείτε στην ΠΚΠ του axitinib). Χρήση του pembrolizumab ως αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με MSI-H/dMMR ορθοκολικό καρκίνο (CRC) Στην KEYNOTE-177, τα ποσοστά κινδύνου για συμβάματα συνολικής επιβίωσης ήταν μεγαλύτερα με το pembrolizumab συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία στους πρώτους 4 μήνες της αγωγής, τα οποία ακολουθήθηκαν από ένα μακροχρόνιο όφελος επιβίωσης με το pembrolizumab (βλ. παράγραφο 5.1). Ασθενείς που αποκλείστηκαν από κλινικές μελέτες Ασθενείς με τις ακόλουθες καταστάσεις αποκλείστηκαν από κλινικές μελέτες: με ενεργές μεταστάσεις στο ΚΝΣ, με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG  $\geq 2$  (εξαιρουμένων του καρκινώματος του ουροθηλίου και του καρκινώματος των νεφρών (RCC)), με λοίμωξη HIV, με λοίμωξη ηπατίτιδας Β ή ηπατίτιδας C, με ενεργό συστηματική αυτοάνοση νόσο, με διάμεση πνευμονοπάθεια, με προηγούμενη πνευμονίτιδα που απαιτούσε συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδές, με ιστορικό σοβαρής υπερευαισθησίας σε άλλο μονοκλωνικό αντίσωμα, που λάμβαναν θεραπεία ανοσοκαταστολής και με ιστορικό σοβαρών, μεσολαβούμενων από το ανοσοοπιθητικό ανεπιθύμητων ενεργειών από θεραπεία με ipilimumab, που ορίζεται ως οποιαδήποτε Βαθμού 4 τοξικότητα ή τοξικότητα Βαθμού 3 που απαιτεί θεραπεία με κορτικοστεροειδές ( $> 10$  mg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου) για περισσότερο από 12 εβδομάδες. Ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες και απαιτήθηκε να θεραπευθούν τη λοίμωξη τους πριν τη λήψη του pembrolizumab. Ασθενείς που εμφάνισαν ενεργές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με pembrolizumab αντιμετωπίστηκαν με κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Ασθενείς με κλινικά σημαντικές νεφρικές (κρεατινίνη  $> 1.5$  x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)) ή ηπατικές (χολερυθρίνη  $> 1.5$  x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)), ALT, AST  $> 2.5$  x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) ή απουσία ηπατικών μεταστάσεων) ανωμαλίες κατά την έναρξη, αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες και επομένως είναι περιορισμένες οι πληροφορίες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική και μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφαλεία και αποτελεσματικότητα του KEYTRUDA σε ασθενείς με οφθαλμικό μελάνωμα (βλ. παράγραφο 5.1). Το pembrolizumab μπορεί να χρησιμοποιηθεί με κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση σε αυτούς τους ασθενείς, κατόπιν προσεκτικής εξέτασης του ενδεχόμενου αυξημένου κινδύνου. Κάρτα ασθενούς Όλοι οι ιατροί που συνταγογραφούν το KEYTRUDA πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τις Πληροφορίες για τον Γιατρό και τις Οδηγίες Διαχείρισης. Ο γιατρός που το συνταγογραφεί πρέπει να συζητήσει με τον ασθενή τους κινδύνους της θεραπείας του KEYTRUDA. Θα πρέπει να παρέχεται στον ασθενή η κάρτα ασθενούς με κάθε συνταγογράφηση. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Περιλήψη του προφίλ ασφαλείας Το pembrolizumab έχει συνδεθεί πιο συχνά με μεσολαβούμενες από το ανοσοοπιθητικό ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι περισσότερες από αυτές, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών υποχώρησαν μετά την έναρξη της κατάλληλης ιατρικής θεραπείας ή της παύσης του pembrolizumab (βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω). Οι συχνότητες που περιλαμβάνονται παρακάτω και στον Πίνακα 2 βασίζονται σε όλες τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, ανεξαρτήτως της αξιολόγησης της αιτιώδους σχέσης από τον ερευνητή. Pembrolizumab ως μονοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2) Η ασφαλεία του pembrolizumab, ως μονοθεραπείας, έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες, σε 7.631 ασθενείς με διάφορους τύπους όγκων και σε τέσσερις δόσεις (2 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες, 200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή 10 mg/kg ΒΣ κάθε 2 ή 3 εβδομάδες). Σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 8,5 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 39 μήνες) και οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το pembrolizumab ήταν κόπωση (31 %), διάρροια (22 %), ναυτία (20 %). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με τη μονοθεραπεία ήταν σοβαρότητας Βαθμών 1 ή 2. Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν μεσολαβούμενες από το ανοσοοπιθητικό ανεπιθύμητες





ενέργειες και σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.4). Οι συχνότητες των μεσολαβούμενων από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 37 % όλων των Βαθμών και 9 % στους Βαθμούς 3-5 για τη μονοθεραπεία με pembrolizumab ως επικουρική θεραπεία και 25% όλων των Βαθμών και 6 % στους Βαθμούς 3-5 ως θεραπεία μετασταστικής νόσου. Δεν αναγνωρίστηκαν νέες μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες στην χορήγηση ως επικουρική θεραπεία. **Pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2)** Όταν το pembrolizumab χορηγείται σε συνδυασμό, αναφερθείτε στην ΠΧΠ των αντίστοιχων παραγόντων της συνδυαστικής αγωγής πριν την έναρξη της θεραπείας. Η ασφάλεια του pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες, σε 3.473 ασθενείς με διάφορους τύπους όγκων που λάμβαναν 200 mg, 2 mg/kg ΒΣ ή 10 mg/kg ΒΣ pembrolizumab κάθε 3 εβδομάδες. Σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αναιμία (54%), ναυτία (54 %), κόπωση (37 %), διάρροια (36 %), ουδετεροπενία (34 %), δυσκοιλιότητα (34 %), αλωπεκία (32 %), έμετος (29 %) και μειωμένη όρεξη (28 %). Οι συχνότερες εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμών 3-5 σε ασθενείς με NSCLC ήταν 67 % για τη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 66 % για τη χημειοθεραπεία μόνο, σε ασθενείς με HNSCC ήταν 85 % για τη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 84 % για τη χημειοθεραπεία μαζί με cetuximab, σε ασθενείς με καρκίνωμα του οισοφάγου ήταν 86 % για τη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 83 % για τη χημειοθεραπεία μόνο, σε ασθενείς με TNBC ήταν 80% για τη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 77% για τη χημειοθεραπεία μόνο, σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ήταν 82 % για τη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 75 % για τη χημειοθεραπεία, με ή χωρίς bevacizumab, και σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα στομάχου ήταν 71 % για την συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab (χημειοθεραπεία συν τραστούζουμáμη) και 65 % για χημειοθεραπεία συν τραστούζουμáμη. **Pembrolizumab σε συνδυασμό με αναστολέα της τυροσινικής κινάσης (TKI) (βλ. παράγραφο 4.2)** Όταν το pembrolizumab χορηγείται σε συνδυασμό με το axitinib ή το lenvatinib, αναφερθείτε στην ΠΧΠ του axitinib ή του lenvatinib πριν την έναρξη της αγωγής. Για πρόσθετες πληροφορίες ασφαλείας για το lenvatinib που σχετίζονται με το προχωρημένο καρκίνωμα των νεφρών (RCC), δείτε την ΠΧΠ του Kispilix και για το προχωρημένο καρκίνωμα του ενδομητρίου (EC), δείτε την ΠΧΠ του Lenvima. Για πρόσθετες πληροφορίες ασφαλείας για το axitinib για αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων δείτε επίσης την παράγραφο 4.4. Η ασφάλεια του pembrolizumab σε συνδυασμό με axitinib ή lenvatinib στο προχωρημένο καρκίνωμα των νεφρών (RCC) και σε συνδυασμό με lenvatinib στο προχωρημένο καρκίνωμα του ενδομητρίου (EC) έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες συνολικά σε 1.456 ασθενείς με προχωρημένο RCC ή προχωρημένο EC που λάμβαναν 200 mg pembrolizumab κάθε 3 εβδομάδες είτε με axitinib 5 mg δύο φορές ημερησίως είτε με lenvatinib 20 mg μία φορά ημερησίως, όπως κρίνεται κατάλληλο. Σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια (58 %), υπέρταση (54 %), υποθυρεοειδισμός (46 %), κόπωση (41 %), μειωμένη όρεξη (40 %), ναυτία (40 %), αρθραλγία (30 %), έμετος (28 %), μειωμένο βάρος (28 %), δυσφωνία (28 %), κοιλιακό άλγος (28 %), πρωτεϊνουρία (27 %), σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθισίας (26 %), εξάνθημα (26 %), στοματίτιδα (25 %), δυσκοιλιότητα (25 %), μυοσκελετικός πόνος (23 %), κεφαλαλγία (23 %) και βήχας (21 %). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3-5 σε ασθενείς με RCC ήταν 80 % για τη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab είτε με axitinib είτε με lenvatinib και 71 % για τη μονοθεραπεία με sunipitinib. Σε ασθενείς με EC, οι ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3-5 ήταν 89 % για το pembrolizumab σε συνδυασμό με lenvatinib και 73 % για τη χημειοθεραπεία μόνο. **Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες του pembrolizumab ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή με άλλα ογκολογικά φάρμακα ή αναφέρθηκαν κατά τη χρήση του pembrolizumab μετά την κυκλοφορία, παρατίθενται στον Πίνακα 2. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργάνου σύστημα και ανά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός της κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι γνωστό ότι εμφανίζονται με το pembrolizumab ή με τους παράγοντες θεραπείας συνδυασμού χορηγούμενοι μόνοι τους, μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα σε συνδυασμό, ακόμη και εάν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες με θεραπεία συνδυασμού. Για πρόσθετες πληροφορίες ασφαλείας όταν το pembrolizumab χορηγείται σε συνδυασμό, αναφερθείτε στην ΠΧΠ των αντίστοιχων παραγόντων θεραπείας συνδυασμού.

**Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν το pembrolizumab\***

	Μονοθεραπεία	Σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία	Σε συνδυασμό με axitinib ή lenvatinib
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>			
Πολύ συχνές			ουρολοιμώξη
Συχνές	πνευμονία	πνευμονία	πνευμονία
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>			
Πολύ συχνές	αναιμία	ουδετεροπενία, αναιμία, θρομβοπενία, λευκοπενία	αναιμία
Συχνές	θρομβοπενία, ουδετεροπενία, λεμφοπενία	εμπύρετη ουδετεροπενία, λεμφοπενία	ουδετεροπενία, θρομβοπενία, λεμφοπενία, λευκοπενία
Όχι συχνές	λευκοπενία, ανοσολογική θρομβοπενία, ηωσινοφιλία	ηωσινοφιλία	ηωσινοφιλία
Σπάνιες	αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση, αιμολυτική αναιμία, αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς	αιμολυτική αναιμία, ανοσολογική θρομβοπενία	
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>			
Συχνές	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση*	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση*	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση*
Όχι συχνές	σαρκοειδωση*		
Σπάνιες		σαρκοειδωση	
Μη γνωστές	απόρριψη του μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου		
<b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b>			
Πολύ συχνές	υποθυρεοειδισμός*	υποθυρεοειδισμός*	υποθυρεοειδισμός
Συχνές	υπερθυρεοειδισμός	επινεφριδιακή ανεπάρκεια*, υπερθυρεοειδισμός*	επινεφριδιακή ανεπάρκεια*, υπερθυρεοειδισμός, θυρεοειδίτιδα*
Όχι συχνές	επινεφριδιακή ανεπάρκεια*, υποφυσίτιδα*, θυρεοειδίτιδα*	υποφυσίτιδα*	υποφυσίτιδα*
Σπάνιες	υποπαραθυρεοειδισμός	υποπαραθυρεοειδισμός	υποπαραθυρεοειδισμός
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>			
Πολύ συχνές	μειωμένη όρεξη	υποκαλιαιμία, μειωμένη όρεξη	μειωμένη όρεξη
Συχνές	υπονατρία, υποκαλιαιμία, υπασβεστιαία	υπονατρία, υπασβεστιαία	υπονατρία, υποκαλιαιμία, υπασβεστιαία
Όχι συχνές	σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1*	σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1*	σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1*
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>			
Πολύ συχνές		αϋπνία	
Συχνές	αϋπνία		αϋπνία
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>			





	Μονοθεραπεία	Σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία	Σε συνδυασμό με axitinib ή lenvatinib
Πολύ συχνές	κεφαλαλγία	περιφερική νευροπάθεια, κεφαλαλγία, ζάλη	κεφαλαλγία, δυσγευσία
Συχνές	ζάλη, περιφερική νευροπάθεια, λήθαργος, δυσγευσία	λήθαργος, δυσγευσία	ζάλη, περιφερική νευροπάθεια, λήθαργος
Όχι συχνές	μυασθενικό σύνδρομο*, επιληψία	εγκεφαλίτιδα*, επιληψία	μυασθενικό σύνδρομο*, εγκεφαλίτιδα*
Σπάνιες	σύνδρομο Guillain-Barré*, εγκεφαλίτιδα*, μυελίτιδα*, οπτική νευρίτιδα, μηνιγγίτιδα (άσηπτη)*	σύνδρομο Guillain-Barré*, μυασθενικό σύνδρομο	οπτική νευρίτιδα
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>			
Συχνές	ξηροφθαλμία	ξηροφθαλμία	ξηροφθαλμία
Όχι συχνές	ραγοειδίτιδα*	ραγοειδίτιδα*	ραγοειδίτιδα*
Σπάνιες	σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada		σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>			
Συχνές	καρδιακή αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένης της κοιλικής μαρμαρυγής)	καρδιακή αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένης της κοιλικής μαρμαρυγής)	καρδιακή αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένης της κοιλικής μαρμαρυγής)
Όχι συχνές	μυοκαρδίτιδα, περικαρδιακή συλλογή, περικαρδίτιδα	μυοκαρδίτιδα*, περικαρδιακή συλλογή, περικαρδίτιδα	μυοκαρδίτιδα, περικαρδιακή συλλογή
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>			
Πολύ συχνές			υπέρταση
Συχνές	υπέρταση	υπέρταση	
Όχι συχνές		αγγειίτιδα*	αγγειίτιδα*
Σπάνιες	αγγειίτιδα*		
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>			
Πολύ συχνές	δύσπνοια, βήχας	δύσπνοια, βήχας	δύσπνοια, βήχας
Συχνές	πνευμονίτιδα*	πνευμονίτιδα*	πνευμονίτιδα*
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>			
Πολύ συχνές	διάρροια, κοιλιακό άλγος*, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα	διάρροια, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος*, δυσκοιλιότητα	διάρροια, κοιλιακό άλγος*, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα
Συχνές	κολίτιδα*, ξηροστομία	κολίτιδα*, γαστρίτιδα, ξηροστομία	κολίτιδα*, παγκρεατίτιδα*, γαστρίτιδα, ξηροστομία
Όχι συχνές	παγκρεατίτιδα*, γαστρίτιδα, γαστρεντερική εξέλκωση*	παγκρεατίτιδα*, γαστρεντερική εξέλκωση*	γαστρεντερική εξέλκωση*
Σπάνιες	διάτρηση του λεπτού εντέρου	διάτρηση του λεπτού εντέρου	διάτρηση του λεπτού εντέρου
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>			
Συχνές	ηπατίτιδα*	ηπατίτιδα*	ηπατίτιδα*
Σπάνιες	σκληρυντική χολαγγειίτιδα	σκληρυντική χολαγγειίτιδα*	
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>			
Πολύ συχνές	κνησμός*, εξάνθημα*	αλωπεκία, εξάνθημα*, κνησμός*	εξάνθημα*, κνησμός*
Συχνές	σοβαρές δερματικές αντιδράσεις*, ερύθημα, δερματίτιδα, ξηροδερμία, λεύκη*, έκζεμα, αλωπεκία, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή	σοβαρές δερματικές αντιδράσεις*, ερύθημα, ξηροδερμία, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, δερματίτιδα, έκζεμα	σοβαρές δερματικές αντιδράσεις*, δερματίτιδα, ξηροδερμία, ερύθημα, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, αλωπεκία
Όχι συχνές	ψωρίαση, λειχηνοειδής κεράτωση*, βλατίδα, αλλαγή χρώματος τριχών	ψωρίαση, λειχηνοειδής κεράτωση*, λεύκη*, βλατίδα	έκζεμα, λειχηνοειδής κεράτωση*, ψωρίαση, λεύκη*, βλατίδα, αλλαγή χρώματος τριχών
Σπάνιες	σύνδρομο Stevens Johnson, οξώδες ερύθημα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση	σύνδρομο Stevens Johnson, οξώδες ερύθημα, αλλαγή χρώματος τριχών	τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>			
Πολύ συχνές	μυοσκελετικός πόνος*, αρθραλγία	αρθραλγία, μυοσκελετικός πόνος*, μυοσίτιδα*	αρθραλγία, μυοσκελετικός πόνος*, μυοσίτιδα*, πόνος των άκρων
Συχνές	μυοσίτιδα*, πόνος των άκρων, αρθρίτιδα*	πόνος των άκρων, αρθρίτιδα*	αρθρίτιδα*
Όχι συχνές	τενοντοθηκίτιδα*	τενοντοθηκίτιδα*	τενοντοθηκίτιδα*
Σπάνιες	σύνδρομο Sjogren	σύνδρομο Sjogren	σύνδρομο Sjogren
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>			
Συχνές		οξεία νεφρική βλάβη	νεφρίτιδα*
Όχι συχνές	νεφρίτιδα*	νεφρίτιδα*, μη λοιμώδης κυστίτιδα	
Σπάνιες	μη λοιμώδης κυστίτιδα		μη λοιμώδης κυστίτιδα
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>			
Πολύ συχνές	κόπωση, εξασθένιση, οίδημα*, πυρεξία	κόπωση, εξασθένιση, πυρεξία	κόπωση, εξασθένιση, οίδημα*, πυρεξία
Συχνές	γριππώδης συνδρομή, ρίγη	οίδημα*, γριππώδης συνδρομή, ρίγη	γριππώδης συνδρομή, ρίγη
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>			
Πολύ συχνές		αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	λιπάση αυξημένη, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη



	Μονοθεραπεία	Σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία	Σε συνδυασμό με axitinib ή lenvatinib
Συχνές	αμινوترανοφερράση της αλανίνης αυξημένη, ασπартική αμινوترανοφερράση αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, υπερασβεστιαιμία, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη	κρεατινίνη αίματος αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, υπερασβεστιαιμία	αμυλάση αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, υπερασβεστιαιμία
Όχι συχνές	αμυλάση αυξημένη	αμυλάση αυξημένη	

Οι συχνότερες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 μπορεί να μην αποδίδονται πλήρως μόνο στο pembrolizumab, αλλά μπορεί να περιλαμβάνουν τη συμβολή της υποκείμενης νόσου ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται ως συνδυαστική αγωγή. Με βάση ένα τυποποιημένο ερώτημα (standard query) συμπεριλαμβανομένων των βραδυαρρυθμιών και των ταχυαρρυθμιών.

Οι ακόλουθοι όροι αντιπροσωπεύουν μια ομάδα σχετιζόμενων συμβμάτων που περιγράφουν περισσότερο μια ιατρική κατάσταση παρά ένα μεμονωμένο συμβάν: • σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (υπερευαισθησία σε φάρμακο, αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτοειδής αντίδραση, υπερευαισθησία, σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση υπερευαισθησίας, σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών και ασθένεια ορού) • σαρκοειδωση (δερματική σαρκοειδωση και πνευμονική σαρκοειδωση) • υποθυρεοειδισμός (μυξοίδημα, μεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό υποθυρεοειδισμός και αυτοάνοσος υποθυρεοειδισμός) • επινεφριδιακή ανεπάρκεια (νόσος του Addison, οξεία φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια και δευτεροπαθής ανεπάρκεια του φλοιού των επινεφριδίων) • θυρεοειδίτιδα (αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, διαταραχή του θυρεοειδούς, θυρεοειδίτιδα οξεία και μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό θυρεοειδίτιδα) • υπερθυρεοειδισμός (νόσος του Basedow) • υποφυστίτιδα (υποϋποφυσισμός και λεμφοκυτταρική υποφυστίτιδα) • σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (διαβητική κετοξέωση) • μυασθενικό σύνδρομο (μυασθένεια gravis, συμπεριλαμβανομένης της παρόξυνσης) • γκεφαλίτιδα (αυτοάνοση γκεφαλίτιδα και μη λοιμώδης γκεφαλίτιδα) • σύνδρομο Guillain-Barré (αξονική νευροπάθεια και απομυελινωτική πολυνευροπάθεια) • μυελίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της εγκάρσιας μυελίτιδας) • άσηπτη μηνιγγίτιδα (μηνιγγίτιδα και μη λοιμώδης μηνιγγίτιδα) • ραγοειδίτιδα (χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, ίριτιδα και ιριδοκυκλίτιδα) • μυοκαρδίτιδα (αυτοάνοση μυοκαρδίτιδα) • αγγειίτιδα (αγγειίτιδα του κεντρικού νευρικού συστήματος, αορτίτιδα και γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα) • πνευμονίτιδα (διάμεση πνευμονοπάθεια, οργανωτική πνευμονία, μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα, μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό πνευμονοπάθεια και αυτοάνοση πνευμονοπάθεια) • κολιακό άλγος (κολιακή δυσφορία, άλγος άνω κολιακής χώρας και άλγος κάτω κολιακής χώρας) • κολίτιδα (μικροσκοπική κολίτιδα, εντεροκολίτιδα, αιμορραγική εντεροκολίτιδα, αυτοάνοση κολίτιδα και μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό εντεροκολίτιδα) • παγκρεατίτιδα (αυτοάνοση παγκρεατίτιδα, παγκρεατίτιδα οξεία και μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό παγκρεατίτιδα) • γαστρεντερική εξέλκωση (γαστρικό έλκος και δωδεκαδακτυλικό έλκος) • ηπατίτιδα (αυτοάνοση ηπατίτιδα, μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα, επαγόμενη από φάρμακο ηπατική βλάβη και οξεία ηπατίτιδα) • σκληρωτική χολαγγειίτιδα (μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό χολαγγειίτιδα) • κνησμός (κνίδωση, κνίδωση βλατιδώδης και κνησμός γεννητικών οργάνων) • εξάνθημα (ερυθηματώδες εξάνθημα, εξάνθημα θυλακώδες, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα, κηλιδωβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνησμών, εξάνθημα φλυκταινώδες και τοξικό εξάνθημα γεννητικών οργάνων) • σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (αποφολιδωτικό εξάνθημα, πέμφιγα και Βαθμού  $\geq 3$  των ακόλουθων: δερματίτιδα πομφολυγώδης, αποφολιδωτική δερματίτιδα, γενικευμένη αποφολιδωτική δερματίτιδα, πολύμορφο ερύθημα, ομαλός λειχήνας, ομαλός λειχήνας του στόματος, πεμφιγοειδής, κνησμός, κνησμός γεννητικών οργάνων, εξάνθημα, ερυθρηματώδες εξάνθημα, κηλιδωβλατιδώδες εξάνθημα, κνησμός εξάνθημα, κνησμός φλυκταινώδες, νέκρωση δέρματος και τοξικό εξάνθημα δέρματος) • λεύκη (αποχρωματισμός δέρματος, υποχρωματισμός δέρματος και υποχρωματισμός βλεφάρων) • λειχήνοειδής κεράτωση (ομαλός λειχήνας και σκληρυντικός λειχήνας) • μυοσκελετικός πόνος (μυοσκελετική δυσανεξία, οσφυαλγία, μυοσκελετική δυσκαμψία, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα και ραβδόκρανο) • μυοσίτιδα (μυαλγία, μυοπάθεια, νεκρωτική μυοσίτιδα, ρευματική πολυμυαλγία και ραβδομυόλυση) • αρθρίτιδα (οίδημα άρθρωσης, πολυαρθρίτιδα, εξίδρωμα άρθρωσης, αυτοάνοση αρθρίτιδα και μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό αρθρίτιδα) • τενοντοθηκίτιδα (τενοντίτιδα, υμενίτιδα και άλγος τένοντα) • νεφρίτιδα (αυτοάνοση νεφρίτιδα, διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων και νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή οξεία νεφρική βλάβη με ενδείξεις νεφρίτιδας, νεφρωσικό σύνδρομο, σπειραματονεφρίτιδα, μειβρυνώδης σπειραματονεφρίτιδα και οξεία σπειραματονεφρίτιδα) • οίδημα (πτεριφορικό οίδημα, γενικευμένο οίδημα, υπερφόρτωση με υγρά, κατακράτηση υγρών, οίδημα βλεφάρου και οίδημα χειλέων, οίδημα προσώπου, εντοπισμένο οίδημα και περικογχικό οίδημα)

**Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών** Τα δεδομένα από τις ακόλουθες μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν το pembrolizumab στις τέσσερις δοσολογίες (2 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες, 10 mg/kg ΒΣ κάθε 2 ή 3 εβδομάδες ή 200 mg κάθε 3 εβδομάδες) σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1). Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στην παράγραφο 4.4. **Μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.4)** **Μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα** Πνευμονίτιδα εμφανίστηκε σε 324 (4,2 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3, 4 ή 5 σε 143 (1,9 %), σε 81 (1,1 %), σε 19 (0,2 %) και σε 9 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της πνευμονίτιδας ήταν 3,9 μήνες (εύρος 2 ημέρες έως 27,2 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 2,0 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 51,0+ μήνες). Η πνευμονίτιδα εμφανίστηκε πιο συχνά σε ασθενείς με ιστορικό προηγούμενης ακτινοβολίας στο θώρακα (8,1 %) σε σχέση με ασθενείς που δεν έλαβαν προηγούμενη ακτινοβολία στο θώρακα (3,9 %). Η πνευμονίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 131 (1,7 %) ασθενείς. Η πνευμονίτιδα υποχώρησε σε 196 ασθενείς, στους 6 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με NSCLC, πνευμονίτιδα εμφανίστηκε σε 206 (6,1 %), συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3, 4 ή 5 σε 92 (2,7 %), σε 56 (1,7 %), σε 16 (0,5 %) και σε 9 (0,3 %) ασθενείς αντίστοιχα. Σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό NSCLC και με ιστορικό προηγούμενης ακτινοβολίας στο θώρακα, πνευμονίτιδα εμφανίστηκε σε 8,9% των ασθενών. Σε ασθενείς με cHL, η συχνότητα εμφάνισης της πνευμονίτιδας (όλοι οι Βαθμοί) παρουσίασε ένα εύρος από 5,2 % έως 10,8 % σε ασθενείς με cHL στην KEYNOTE-087 (n=210) και στην KEYNOTE-204 (n=148) αντίστοιχα. **Μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό κολίτιδα** Κολίτιδα εμφανίστηκε σε 158 (2,1 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 49 (0,6 %), σε 82 (1,1 %) και σε 6 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της κολίτιδας ήταν 4,3 μήνες (εύρος 2 ημέρες έως 24,3 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,1 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 45,2 μήνες). Η κολίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 48 (0,6 %) ασθενείς. Η κολίτιδα υποχώρησε σε 132 ασθενείς, στους 2 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο (CRC) που έλαβαν το pembrolizumab ως μονοθεραπεία (n=153), η συχνότητα εμφάνισης της κολίτιδας ήταν 6,5 % (όλοι οι Βαθμοί) με 2,0 % Βαθμού 3 και 1,3 % Βαθμού 4. **Μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα** Ηπατίτιδα εμφανίστηκε σε 80 (1,0 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 12 (0,2 %), σε 55 (0,7 %) και σε 8 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της ηπατίτιδας ήταν 3,5 μήνες (εύρος 8 ημέρες έως 26,3 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,3 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 29,0+ μήνες). Η ηπατίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 37 (0,5 %) ασθενείς. Η ηπατίτιδα υποχώρησε σε 60 ασθενείς. **Μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα** Νεφρίτιδα εμφανίστηκε σε 37 (0,5 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 11 (0,1 %), σε 19 (0,2 %) και σε 2 (< 0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της νεφρίτιδας ήταν 4,2 μήνες (εύρος 12 ημέρες έως 21,4 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 3,3 μήνες (εύρος 6 ημέρες έως 28,2+ μήνες). Η νεφρίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 17 (0,2 %) ασθενείς. Η νεφρίτιδα υποχώρησε σε 25 ασθενείς, στους 5 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με μη πλακώδη NSCLC, που έλαβαν το pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με μεμετρεξίδιο και πλατίνα (n=488), η συχνότητα εμφάνισης της νεφρίτιδας ήταν 1,4 % (όλοι οι Βαθμοί) με 0,8 % Βαθμού 3 και 0,4 % Βαθμού 4. **Μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ενδοκρινιπάθειες** Επινεφριδιακή ανεπάρκεια εμφανίστηκε σε 74 (1,0 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 34 (0,4 %), σε 31 (0,4 %) και σε 4 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της επινεφριδιακής ανεπάρκειας ήταν 5,4 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 23,7 μήνες). Η διάμεση διάρκεια δεν επιτεύχθηκε (εύρος 3 ημέρες έως 40,1+ μήνες). Η επινεφριδιακή ανεπάρκεια οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 13 (0,2 %) ασθενείς. Η επινεφριδιακή ανεπάρκεια υποχώρησε σε 28 ασθενείς, στους 11 με επιπλοκές. Υποφυστίτιδα εμφανίστηκε σε 52 (0,7 %) ασθενείς συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 23 (0,3 %), σε 24 (0,3 %) και σε 1 (< 0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της υποφυστίτιδας ήταν 5,9 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 17,7 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 3,6 μήνες (εύρος 3 ημέρες έως 48,1+ μήνες). Η υποφυστίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 14 (0,2 %) ασθενείς. Η υποφυστίτιδα υποχώρησε σε 23 ασθενείς, στους 8 με επιπλοκές. Υπερθυρεοειδισμός εμφανίστηκε σε 394 (5,2 %) ασθενείς συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2 ή 3 σε 108 (1,4 %) και σε 9 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση του υπερθυρεοειδισμού ήταν 1,4 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 23,2 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,6 μήνες (εύρος 4 ημέρες έως 43,1+ μήνες). Ο υπερθυρεοειδισμός οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 4 (0,1 %) ασθενείς. Ο υπερθυρεοειδισμός υποχώρησε σε 326 (82,7 %) ασθενείς, στους 11 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με μελάνωμα, NSCLC και RCC που έλαβαν μονοθεραπεία pembrolizumab ως επικουρική θεραπεία (n=2.060), η συχνότητα εμφάνισης υπερθυρεοειδισμού ήταν 11,0 %, η πλειοψηφία της οποίας ήταν Βαθμού 1 ή 2. Υποθυρεοειδισμός εμφανίστηκε σε 939 (12,3 %) ασθενείς συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2 ή 3 σε 687 (9,0 %) και σε 8 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση του υποθυρεοειδισμού ήταν 3,4 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 25,9 μήνες). Η διάμεση διάρκεια δεν επιτεύχθηκε (εύρος 2 ημέρες έως



63,0+ μήνες). Ο υποθυρεοειδισμός οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 6 (0,1 %) ασθενείς. Ο υποθυρεοειδισμός υποχώρησε σε 216 (23,0 %) ασθενείς, στους 16 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με cHL (n=389), η επίπτωση υποθυρεοειδισμού ήταν 17 %, με Βαθμό σοβαρότητας 1 ή 2 σε όλες τις περιπτώσεις. Σε ασθενείς με HNSCC που έλαβαν αγωγή μονοθεραπείας με pembrolizumab (n=909), η επίπτωση υποθυρεοειδισμού ήταν 16,1 % (για όλους τους Βαθμούς σοβαρότητας) με 0,3 % για Βαθμού 3. Σε ασθενείς με HNSCC που έλαβαν το pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με πλατινία και 5-φθοριουρακίλη (5-FU) (n=276), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 15,2 %, με Βαθμού 1 ή 2 σε όλες τις περιπτώσεις. Σε ασθενείς που έλαβαν το pembrolizumab σε συνδυασμό με axitinib ή lenvatinib (n=1456), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 46,2 % (για όλους τους Βαθμούς σοβαρότητας) με 0,8 % για Βαθμού 3 ή 4. Σε ασθενείς με μελάνωμα, NSCLC και RCC που έλαβαν μονοθεραπεία pembrolizumab ως επικουρική θεραπεία (n=2.060), η συχνότητα εμφάνισης υποθυρεοειδισμού ήταν 18,5 %, η πλειοψηφία της οποίας ήταν Βαθμού 1 ή 2. Μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες δερματικές αντιδράσεις Μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σοβαρές δερματικές αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε 130 (1,7 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3, 4 ή 5 σε 11 (0,1 %), σε 103 (1,3 %), σε 1 (< 0,1 %) και σε 1 (< 0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων ήταν 2,8 μήνες (εύρος 2 ημέρες έως 25,5 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,9 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 47,1+ μήνες). Οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις οδήγησαν σε διακοπή του pembrolizumab σε 18 (0,2 %) ασθενείς. Οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις υποχώρησαν σε 95 ασθενείς, στους 2 με επιπλοκές. Σπάνια περιστατικά SJS και TEN, ορισμένα από τα οποία με θανατηφόρο έκβαση, έχουν παρατηρηθεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). **Επιπλοκές της αλλογενούς HSCT στο κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL)** Από τους 14 ασθενείς στην KEYNOTE-013 που προχώρησαν σε αλλογενή HSCT μετά από αγωγή με pembrolizumab, σε 6 ασθενείς αναφέρθηκε οξεία GVHD και σε 1 ασθενή αναφέρθηκε χρόνια GVHD, καμία από τις οποίες δεν ήταν θανατηφόρα. Δύο ασθενείς παρουσίασαν φλεβοοποφρακτική νόσο του ήπατος VOD, η μία από τις οποίες ήταν θανατηφόρα. Ένας ασθενής παρουσίασε το σύνδρομο εμφύτευσης μετά τη μεταμόσχευση. Από τους 32 ασθενείς στην KEYNOTE-087 που προχώρησαν σε αλλογενή HSCT μετά από αγωγή με pembrolizumab, σε 16 ασθενείς αναφέρθηκε οξεία GVHD και σε 7 ασθενείς αναφέρθηκε χρόνια GVHD, από τις οποίες οι δύο ήταν θανατηφόρες. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε φλεβοοποφρακτική νόσο του ήπατος VOD. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε το σύνδρομο εμφύτευσης μετά τη μεταμόσχευση. Από τους 14 ασθενείς στην KEYNOTE-204 που προχώρησαν σε αλλογενή HSCT μετά από αγωγή με pembrolizumab, σε 8 ασθενείς αναφέρθηκε οξεία GVHD και σε 3 ασθενείς αναφέρθηκε χρόνια GVHD, καμία από τις οποίες δεν ήταν θανατηφόρα. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε φλεβοοποφρακτική νόσο του ήπατος VOD. Ένας ασθενής παρουσίασε το σύνδρομο εμφύτευσης μετά τη μεταμόσχευση. **Αυξημένα ηπατικά ένζυμα κατά το συνδυασμό του pembrolizumab με το axitinib στο καρκίνωμα των νεφρών (RCC)** Σε μία κλινική μελέτη ασθενών με καρκίνωμα των νεφρών (RCC) που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και λάμβαναν το pembrolizumab σε συνδυασμό με το axitinib, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη από την αναμενόμενη συχνότητα εμφάνισης Βαθμών 3 και 4, αυξημένη ALT (20 %) και αυξημένη AST (13 %). Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της αυξημένης ALT ήταν 2,3 μήνες (εύρος: 7 ημέρες έως 19,8 μήνες). Σε ασθενείς με ALT ≥ 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) (Βαθμοί 2-4, n=116), η ALT υποχώρησε σε Βαθμούς 0-1 στο 94 %. Ποσοστό πένητα εννέα τοις εκατό των ασθενών με αυξημένη ALT, έλαβε συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Από τους ασθενείς που ανάρρωσαν, στους 92 (84 %) έγινε επανέναρξη της μονοθεραπείας είτε του pembrolizumab (3 %) είτε του axitinib (31 %) ή και των δύο (50 %). Από αυτούς τους ασθενείς, το 55 % δεν είχε καμία υποτροπή της ALT > 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) και από εκείνους τους ασθενείς με υποτροπή της ALT > 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), όλοι ανάρρωσαν. Δεν υπήρξαν ηπατικά συμβάντα Βαθμού 5. **Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές** Σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με pembrolizumab, τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν μεταβολή σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή Βαθμού 3 ή 4 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ήταν τα ακόλουθα: 9,4 % με μειωμένα λεμφοκύτταρα, 7,4 % με μειωμένο νάτριο, 5,8 % με μειωμένη αιμοσφαιρίνη, 5,3 % με μειωμένα φωσφορικά, 5,3 % με αυξημένη γλυκόζη, 3,3 % με αυξημένη ALT, 3,1 % με αυξημένη AST, 2,6 % με αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 2,3 % με μειωμένο κάλιο, 2,1 % με αυξημένο κάλιο, 1,9 % με μειωμένα ουδετερόφιλα, 1,8 % με μειωμένα αιμοπετάλια, 1,8 % με αυξημένο ασβέστιο, 1,7 % με αυξημένη χοληρυθρίνη, 1,5 % με μειωμένο ασβέστιο, 1,4 % με μειωμένη λευκοματίνη, 1,3 % με αυξημένη κρεατινίνη, 1,2 % με μειωμένη γλυκόζη, 0,8 % με μειωμένα λευκοκύτταρα, 0,7 % με αυξημένο μαγνήσιο, 0,5 % με αυξημένο νάτριο, 0,4 % με αυξημένη αιμοσφαιρίνη, και 0,2 % με μειωμένο μαγνήσιο. Σε ασθενείς που έλαβαν pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν μεταβολή σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή Βαθμού 3 ή 4 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ήταν τα ακόλουθα: 41,6 % με μειωμένα ουδετερόφιλα, 27,1 % με μειωμένα λευκοκύτταρα, 26,1 % με μειωμένα λεμφοκύτταρα, 21,6 % με μειωμένη αιμοσφαιρίνη, 13,2 % με μειωμένα αιμοπετάλια, 10,7 % με μειωμένο νάτριο, 8,0 % με μειωμένα φωσφορικά, 7,4 % με μειωμένο κάλιο, 6,5 % με αυξημένη ALT, 6,2 % με αυξημένη γλυκόζη, 5,6 % με αυξημένη AST, 3,5 % με μειωμένο ασβέστιο, 3,1 % με αυξημένο κάλιο, 2,9 % με αυξημένη κρεατινίνη, 2,3 % με μειωμένη λευκοματίνη, 2,2 % με αυξημένη χοληρυθρίνη, 2,1 % με αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 1,9 % με αυξημένο ασβέστιο, 1,1 % με μειωμένη γλυκόζη, και 0,5 % με αυξημένο νάτριο. Σε ασθενείς που έλαβαν το pembrolizumab σε συνδυασμό με το axitinib ή το lenvatinib, τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν μεταβολή σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή Βαθμού 3 ή 4 ήταν τα ακόλουθα: 23,0 % με λιπάση αυξημένη (δεν έχει ελεγχθεί σε ασθενείς που έλαβαν το pembrolizumab και το axitinib), 12,0 % με μειωμένα λεμφοκύτταρα, 11,4 % με μειωμένο νάτριο, 11,2 % με αυξημένη αιμολύση, 11,2 % με αυξημένα τριγλυκερίδια, 10,4 % με αυξημένη ALT, 8,9 % με αυξημένη AST, 7,8 % με αυξημένη γλυκόζη, 6,8 % με μειωμένα φωσφορικά, 6,1 % με μειωμένο κάλιο, 5,1 % με αυξημένο κάλιο, 4,5 % με αυξημένη χοληστερόλη, 4,4 % με αυξημένη κρεατινίνη, 4,2 % με μειωμένη αιμοσφαιρίνη, 4,0 % με μειωμένο μαγνήσιο, 3,5 % με μειωμένα ουδετερόφιλα, 3,1 % με αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 3,0 % με μειωμένα αιμοπετάλια, 2,8 % με αυξημένη χοληρυθρίνη, 2,2 % με μειωμένο ασβέστιο, 1,7 % με μειωμένα λευκά αιμοσφαίρια, 1,6 % με αυξημένο μαγνήσιο, 1,5 % με αυξημένη την προθρομβίνη Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR), 1,4 % με μειωμένη γλυκόζη, 1,2 % με μειωμένη λευκοματίνη, 1,2 % με αυξημένο ασβέστιο, 0,4 % με αυξημένο νάτριο και 0,1 % με αυξημένη αιμοσφαιρίνη. **Ανοσογονικότητα** Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν pembrolizumab 2 mg/kg ΒΣ κάθε τρεις εβδομάδες, 200 mg κάθε τρεις εβδομάδες ή 10 mg/kg ΒΣ κάθε δύο ή τρεις εβδομάδες, ως μονοθεραπεία, σε 36 (1,8 %) από τους 2.034 ασθενείς που αξιολογήθηκαν, ανιχνεύθηκαν αντισώματα, στην αγωγή με pembrolizumab, από τους οποίους οι 9 (0,4 %) ασθενείς είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα κατά του pembrolizumab. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταβολής της φαρμακοκινητικής ή του προφίλ ασφαλείας με την ανάπτυξη αντισωμάτων κατά του pembrolizumab ή εξουδετερωτικών αντισωμάτων. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η ασφάλεια του pembrolizumab ως μονοθεραπεία έχει αξιολογηθεί σε 161 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 9 μηνών έως 17 ετών με προχωρημένο μελάνωμα, λέμφωμα ή προχωρημένους, υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους με θετική έκφραση του PD-L1, στα 2 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες στη μελέτη Φάσης I/II KEYNOTE-051. Ο πληθυσμός του κλασικού λεμφώματος Hodgkin (cHL) (n=22) συμπεριελάβε ασθενείς ηλικίας 11 έως 17 ετών. Το προφίλ ασφαλείας σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν γενικά παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ενήλικες που έλαβαν την αγωγή με pembrolizumab. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αναφέρθηκαν σε ποσοστό τουλάχιστον 20 % των παιδιατρικών ασθενών) ήταν πυρετός (33 %), έμετος (30 %), κεφαλαλγία (26 %), κοιλιακό άλγος (22 %), αναμικία (21 %), βήχας (21 %) και δυσκοιλιότητα (20 %). Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με τη μονοθεραπεία ήταν σοβαρότητας Βαθμού 1 ή 2. Εβδομήντα έξι ασθενείς (47,2 %) είχαν 1 ή περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 έως 5, από τους οποίους οι 5 ασθενείς (3,1 %) είχαν 1 ή περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στο θάνατο. Οι συχνότητες βασίζονται σε όλες τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, ανεξαρτήτως της αξιολόγησης της αιτιώδους σχέσης από τον ερευνητή. Μακροπρόθεσμα δεδομένα ασφαλείας του pembrolizumab σε εφήβους με μελάνωμα Σταδίου IIB, IIC και III που το έλαβαν ως επικουρική αγωγή, δεν είναι προς το παρόν διαθέσιμα. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Ολλανδία **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/15/024/002 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Ιουλίου 2015 Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Μαρτίου 2020 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 12 Οκτωβρίου 2023 **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ** Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Μόνο για Νοσοκομειακή Χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδίκευση και εμπειρία. Για την πλήρη περιλήψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, παρακαλούμε να απευθυνέστε στον Τοπικό Αντιπρόσωπο MSD ΦΒΕΕ, Αγίου Δημητρίου 63, 174 56, Άλμιος, Ελλάδα, Αρ. Μητρώου ΓΕΜΗ 121808101000, Τηλ: +30 210 9897 300, [dpoc\\_greece@merck.com](mailto:dpoc_greece@merck.com) KEYTRUDA C/S.SOL.IN 25MG/ML B1x1 VIALx4ML : 2.593,93 € (Χ.Τ) 2.818,31 € (Α.Τ) 2.332,24 € (Ν.Τ.) Πριν τη συνταγογράφηση, παρακαλώ συμβουλευτείτε την Περιλήψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος.

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



24-26 Νοεμβρίου  
**2023**

**ΑΘΗΝΑ**



Ελληνική Χειρουργική  
Εταιρεία Μαστού  
[www.exem2000.gr](http://www.exem2000.gr)

**9<sup>ο</sup>**

**ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ  
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΑΣΤΟΥ**

**Προθεσμία υποβολής  
εργασιών έως  
20 Οκτωβρίου 2023**

**Για την online  
υποβολή εργασιών  
[www.exem2023.gr](http://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](mailto:ress2@prctravel.gr) • [www.prctravel.gr](http://www.prctravel.gr)

**[www.exem2023.gr](http://www.exem2023.gr)**