

Τα ΝΕΑ της ΕΧΕΜ



Ελληνική Χειρουργική
Εταιρεία Μαστού
Hellenic Society of Breast Surgeons

ΤΕΥΧΟΣ 20

ΙΟΥΛΙΟΣ-ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ

2022

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος

Βασίλειος Βενιζέλος

Αντιπρόεδρος

Μιχαήλ Κοντός

Γεν. Γραμματέας

Κορνηλία Αναστασάκου

Ταμίας

Ελευθερία Ιγνατιάδου

Μέλη

Ιωάννης Νατσιόπουλος

Θεόδωρος Κοντούλης

Σοφοκλής Λανίτης

Τα ΝΕΑ της ΕΧΕΜ

Διανέμεται δωρεάν

Ιδιοκτησία

Ελληνική Χειρουργική

Εταιρεία Μαστού

Εκδότης

Β. Βενιζέλος

Υπεύθυνοι Σύνταξης

Κ. Αναστασάκου, Δ. Κορωνάρχης

Συντακτική Επιτροπή

Α. Γιαννοπούλου, Θ. Κοντούλης,

Σ. Λανίτης, Α. Μανίκα, Ι.

Νατσιόπουλος,

Μ. Σταθουλοπούλου,

Β. Σταφυλά,

Ε. Φαλιάκου

Χαιρετισμός προέδρου ΕΧΕΜ



Αγαπητά μέλη,
Καταρχήν θα ήθελα να ευχαριστώ σε όλους Καλή Χρονιά με δημιουργικότητα και αισιοδοξία.

Η προηγούμενη χρονιά ήταν αρκετά επι-

δομητική και μετά από τα τελευταία δύο-σκολα χρόνια της πανδημίας, καταφέραμε να βρεθούμε επιτέλους για ζώσης ξανά, σε πολλές και πολύ ενδιαφέρουσες εκδηλώσεις και συνέδρια με αποκορύφωμα το πολυ επιτυχημένο Πανελλήνιο συνέδριο της ΕΧΕΜ τον περασμένο Νοέμβριο. Ωστόσο ένα από τα επίσης πολύ επιτυχημένα εγχειρήματα της ΕΧΕΜ τη χρονιά που πέρασε ήταν το Webinar με τίτλο «Ογκολογικό συμβούλιο με ψηφοφορία από το κοινό», όπου οι συμμετέχοντες είχαν τη δυνατότητα, με ζωντανή ψηφοφορία, να πάρουν αποφάσεις μετά την παρουσίαση και συζήτηση περιστατικών όπως γίνεται και σε ένα πραγματικό Ογκολογικό συμβούλιο. Σας παρουσιάζουμε λοιπόν, το πρώτο τεύχος του περιοδικού μας για τη φετινή χρονιά, με την επιμέλεια των υπευθύνων του Webinar, του κ. Σοφοκλή Λανίτη

και κ. Γιάννη Νατσιόπουλου, όπου περιλαμβάνονται όλα τα περιστατικά, σχόλια και αποφάσεις και νομίζω ότι όλοι θα το ευχαριστήσετε πολύ. Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους εκλεκτούς συναδέλφους τόσο για την άψογη οργάνωση αλλά και την προσπάθεια και το χρόνο που αφιέρωσαν ώστε να έχουμε αυτό το σημαντικό τεύχος. Τέλος με πολύ χαρά και ικανοποίηση, θα ήθελα να σας ενημερώσω για τη μεγάλη επιτυχία της ΕΧΕΜ που αφορά στην αναγνώριση της εξειδίκευσης των Χειρουργών μαστού και βρίσκεται στο τελικό στάδιο, προς υπογραφή από τον Υπουργό Υγείας.

Θεωρώ ότι αυτό είναι πολύ σπουδαίο για τη νέα γενιά των συναδέλφων που θέλουν να ασχοληθούν με τις παθήσεις του μαστού και είμαι πολύ υπερήφανος ως Πρόεδρος της ΕΧΕΜ για τη μεσολάβηση σε αυτή την απόφαση.

Σας ευχαριστώ πολύ όλους για τη στήριξη και την συνεπή παρουσία σας σε όλες της εκδηλώσεις της Εταιρείας μας και σύντομα θα σας ενημερώσουμε για τις επόμενες δράσεις μας.

Με εκτίμηση,
Βασίλειος Βενιζέλος

Περιεχόμενα	Θέμα	Σελ.	Θέμα	Σελ.
	• Χαιρετισμός από τους Υπευθύνους Σύνταξης, Κορνηλία Αναστασάκου, Δημήτριο Κορωνάρχη.....	2	υψηλού κινδύνου χωρίς γονιδιακή μετάλλαξη.....	10
	• Χαιρετισμός από τους Λανίτη Σοφοκλή και Νατσιόπουλο Ιωάννη	3	• Περίπτωση 6-λοβιακό πλειόμορφο καρκίνωμα με πιθανή ολιγομεταστατική νόσο (ήπαρ). BRCA2 μετάλλαξη.....	12
	• Περίπτωση 1 – Λεμφοίδημα μαστού με ψηλαφητό λεμφαδένα μασχάλης	4	• Περίπτωση 7: Δυσκολίες στην επιβεβαίωση και αντιμετώπιση πιθανής τοπικής υποτροπής σε ασθενή με αποκατάσταση μαστού	14
	• Περίπτωση 2. - Πολυκεντρική/Πολυεστιακή νόσος. Εφικτή η διατήρηση του μαστού;	6	• Περίπτωση 8 - Αμφοτερόπλευρος καρκίνος μαστού με διαφορετικό μοριακό υπότυπο	16
	• Περίπτωση 3- Occult καρκίνωμα μαστού	8	• Περίπτωση 9 – Πολυεστιακό λοβιακό καρκίνωμα μαστού με εκτεταμένο LCIS.....	18
	• Περίπτωση 4: Low risk DCIS και μετάχρονο καρκίνωμα μαστού στον ίδιο μαστό. Εφικτή η διατήρηση του μαστού? ..	9	• Περιστατικό 10: Καρκίνος μαστού σε ασθενή με γονιδιακή μετάλλαξη (BRCA1/2) και ιστορικό ωθηκικού CA.....	19
	• Περίπτωση 5 -Προφυλακτική μαστεκτομή σε ασθενή			



Χαιρετισμός από τους υπεύθυνους Σύνταξης Κορνηλία Αναστασάκου και Δημήτριο Κορωνάρχη



Αγαπητοί Συνάδελφοι,
Καθώς το τεύχος αυτό είναι το πρώτο για το 2023, σας ευχόμαστε μία καλή και δημιουργική νέα χρονιά με υγεία για εσας και τις οικογένειές σας. Στην χρονιά που πέρασε είδαμε την επανεκκίνηση του συνεδρίου της EXEM, κάτι που περιμέναμε με ανυπομονησία τα δύο προηγούμενα χρόνια που ζούσαμε υπό συνθήκες πανδημίας. Ωστόσο η EXEM αυτό το διάστημα δεν παρέμεινε αδρανής. Ανέπτυξε τα διαδικτυακά σεμινάρια (webinars) ως απάντηση στην αδυναμία τέλεσης συνεδρίων με φυσική παρουσία. Από τα πρώτα

αυτά είχαν μια ξεχωριστή δυναμική. Η παρουσία πολλών και εξαιρετικών ομιλητών από την Ελλάδα και το εξωτερικό, η ευκολία παρακολούθησης από την άνεση του σπιτιού του κάθε συμμετέχοντα, η δυνατότητα άμεσης αλληλεπίδρασης με τους ομιλητές και τους σχολιαστές με υποβολή ερωτήσεων στο background, έκανε τα webinars πιο διαδραστικά και αγαπητά στο κοινό, γεγονός που επιβεβαιώνεται από τον μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων κάθε φορά.

Στα πλαίσια των webinars εντάσσεται και η εαρινή ημερίδα της EXEM που πραγματοποιήθηκε τον προηγούμενο Ιούνιο και είχε τον τίτλο "Ογκολογικό συμβούλιο με ψηφοφορία από το κοινό". Υπεύθυνοι της ημερίδας και ταυτόχρονα guest editors του τεύχους αυτού, ήταν οι γνωστοί σε όλους μας χειρουργοί μαστού κ.κ. Σοφοκλής Λανίτης, Διευθυντής Β' Χειρουργικής Κλινικής στο Νοσοκομείο Κοργιαλένιο -Μπενάκειο Ε.Ε.Σ. και Ιωάννης Νατσιόπουλος, Υπεύθυνος Κέντρου Μαστού στο Ιατρικό Διαβαλκανικό Θεσσαλονίκης. Στην πολύ ενδιαφέρουσα αυτή ημερίδα παρουσιάστηκαν δέκα πραγματικά περιστατικά που προβλημάτισαν τους ομιλητές στην διαχείρισή τους είτε προ- ή και μετ-εγχειρητικά λόγω της μη ξεκάθαρης ένταξής τους σε κατευθυντήριες οδηγίες. Το κοινό παρακολούθησε από την θέση του συμμετέχοντα στο ογκολογικό συμβούλιο και είχε την δυνατότητα να ψηφίσει την επιλογή που πίστευε πιο σωστή, στις ερωτήσεις που ετίθεντο κατά την πορεία της παρουσίασης του περιστατικού. Στο τέλος της παρουσίασης οι σχολιαστές ανέλυαν το αποτέλεσμα της ψηφοφορίας και την δική τους θέση. Πιστεύουμε ότι το αποτέλεσμα ήταν λίαν εκπαιδευτικό και ευχόμαστε να επαναληφθεί.

Σας ευχόμαστε καλή ανάγνωση!

Κορνηλία Αναστασάκου
Δημήτρης Κορωνάρχης



Χαιρετισμός από τους Λανίτη Σοφοκλή και Νασιόπουλο Ιωάννη



Λανίτης Σοφοκλής
Χειρουργός Μαστού,
Διευθυντής Β' Χειρουργικής
Κλινικής
Νοσοκομείο
Κοργιαλένιο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ.



Νασιόπουλος Ιωάννης
Χειρουργός Μαστού,
Υπεύθυνος Κέντρου Μαστού
Ιατρικό Διαβαλκανικό
Θεσσαλονίκης

Αγαπητοί συνάδερφοι

Η ιδέα της εαρινής Ημερίδας της EXEM με τίτλο Ογκολογικό συμβούλιο με ψηφοφορία από το κοινό, γεννήθηκε μέσα από πραγματικά ογκολογικά συμβούλια με πραγματικά περιστατικά που δίχασαν και προβλημάτισαν και του συμμετέχοντες και οδήγησαν σε συζητήσεις και αντιπαραθέσεις αποκτώντας εκτός από τον ουσιαστικό ρόλο του ογκολογικού συμβουλίου και ένα εκπαιδευτικό επιπλέον χαρακτήρα. Τα πλείστα των περιστατικών που συζητούνται στα ογκολογικά συμβούλια συνήθως είναι ξεκάθαρα και οι αποφάσεις λαμβάνονται χωρίς δισταγμό. Σκοπός μας ήταν να επιλέξουμε και να συζητήσουμε περιστατικά που κάποιο σημείο της διαχείρισης τους ήταν σε γκρίζα ζώνη χωρίς όμως να υπερβάλουμε με απίθανα ή εξαιρετικά σπάνια περιστατικά. Παράλληλα θέλαμε να κινητοποιήσουμε το κοινό ενσωματώνοντας ψηφοφορία στα σημεία κλειδιά της διαχείρισης του κάθε περιστατικού. Οι ερωτήσεις ήταν στρατηγικά σχεδιασμένες έτσι ώστε να αντικατοπτρίζουν τους πραγματικούς προβληματισμούς που αντιμετωπίζει κάθε ένας από μας στην πορεία διαχείρισης κάθε περιστατικού. Φαίνεται να πετύχαμε τον στόχο μας γιατί σε ελάχιστες περιπτώσεις υπήρχε σχεδόν ομοφωνία ενώ στην πλειονότητα των περιστατικών υπήρχε σχεδόν ισότιμη κατανομή ανάμεσα στις πιθανές επιλογές.

Σε κάθε περίπτωση το αποτέλεσμα της κάθε ψηφοφορίας ήταν διαθέσιμα άμεσα και έμπειροι σχολιαστές από όλες τις εμπλεκόμενες ειδικότητες κατέθεσαν την εμπειρία τους και παρέθεσαν τα πιο έγκυρα βιβλιογραφικά δε-

δομένα υπέρ ή κατά κάθε πιθανής απάντησης λύνοντας απορίες, ξεκαθαρίζοντας δεδομένα και βοηθώντας τον καθένα αφενός να ελέγξει τις γνώσεις και την εμπειρία του και αφετέρου να πάρει μια συνολική ιδέα για το πώς σκέφτονται οι άλλοι συνάδερφοί του και πώς τεκμηριώνεται ή όχι η κάθε πιθανή απόφαση.

Δεν σας κρύβουμε ότι ο σχεδιασμός, η ενορχήστρωση και η εκτέλεση του webinar ήταν μια μεγάλη πρόκληση αλλά όλοι συνεργάστηκαν με τον καλύτερο δυνατό τρόπο για την βέλτιστη έκβασή του.

Σε αυτό το τεύχος συμπεριλάβαμε όλα τα περιστατικά που συζητήθηκαν παράλληλα με μια περίληψη των κυριότερων ερωτήσεων, της ψηφοφορίας και των σχολιασμών. (Η ημερίδα είναι διαθέσιμη για παρακολούθηση στον ακόλουθο σύνδεσμο:

https://youtu.be/VYAP61oNf9c?list=PLwPT653LFdwcDR0r_V5CzLsCSzFVD2sQx)

Θα θέλαμε για ακόμη μια φορά να ευχαριστήσουμε τους συγγραφείς / ομιλητές για την εξαιρετική συνεργασία και για την άμεση ανταπόκρισή τους στην ανοικτή πρόσκληση της EXEM προς όλους να συμμετέχουν σε αυτό το εγχείρημα.

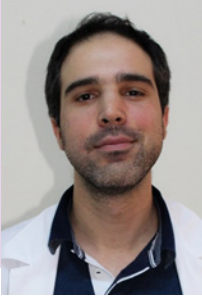
Ελπίζουμε να απολαύσετε το τεύχος και να σας έχουμε μαζί μας στην επόμενη εαρινή ημερίδα της EXEM.

Με εκτίμηση,

Λανίτης Σοφοκλής
Νασιόπουλος Ιωάννης



ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 1 – ΛΕΜΦΟΙΔΗΜΑ ΜΑΣΤΟΥ ΜΕ ΨΗΛΑΦΗΤΟ ΛΕΜΦΑΔΕΝΑ ΜΑΣΧΑΛΗΣ



Παναγιώτης Χόρτις

B' Χειρουργική Κλινική «Κοργιαλλένιο Μπενάκειο»
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Αθήνα

Ασθενής 63 ετών, μετεμμηνο-
παισιακή προσήλθε στο Ια-
τρείο μας με ερυθρότητα και
οίδημα του αριστερού μαστού, χωρίς
κάποια ψηλαφητή αλλοίωση από
τους μαστούς κατά την κλινική εξέτα-
ση. Έλαβε αντιβιοτικό σχήμα για 15
ημέρες, χωρίς υποχώρηση των ανω-
τέρω κλινικών σημείων. Η ασθενής
ήταν σε τακτικό προσυμπτωματικό
έλεγχο ανά έτος. Από το οικογενειακό
ιστορικό, η μητέρα της διαγνώστηκε
με καρκίνο μαστού σε ηλικία 39 ετών,
ενώ ο πατέρας της είχε παρουσιάσει
καρκίνο προστάτη σε ηλικία 91 ετών.
Το ατομικό της ιστορικό περιλάμβανε
ήσσοнос σημασίας νοσήματα.
Εκ της κλινικής εξέτασης, σημειώθηκε
οίδημα φλοιού πορτοκαλιού (peaud'
orange) και λεμφοίδημα στον αριστε-
ρό μαστό, χωρίς κάποια υποκείμενη
ψηλαφητή αλλοίωση, ενώ το δέρμα
του μαστού παρουσίαζε ερυθρότητα.
Από την κλινική εξέταση των λεμφα-
δένων της μασχάλης, σημειώθηκε η
παρουσία ενός block 2-3 παθολογι-
κών λεμφαδένων, μεγέθους 3-4 εκ.
Διενεργήθηκε μαστογραφία, η οποία
ανέδειξε καλοήθεις μασχαλιαίους
λεμφαδένες, χωρίς παθολογικές αλ-
λοιώσεις από το μαζικό παρέγχυμα
και χωρίς διαφοροποίηση από την
προηγούμενη μαστογραφία (ACR11,
M2). Ακολούθησε συμπληρωματικός
έλεγχος με υπερηχογράφημα μα-
στών, ο οποίος επίσης δεν ανέδειξε
ύποπτες αλλοιώσεις.

Ακολούθησε μαγνητική μαστογραφία
(MRI), η οποία ανέδειξε στο κάτω έξω
τεταρτημόριο του αριστερού μαστού,
στην 4η ώρα, αλλοίωση μεγέθους
1.8x1.4x1.5 εκ με ανώμαλη μορφολο-

γία και παρυφή, ενώ στην αριστερή
μασχάλη αναδείχθηκε ένας παθολο-
γικός λεμφαδένας μεγέθους 3.5x1.9
εκ, καθώς και άλλοι μικρότεροι.

Ακολούθως, έγινε second look υπε-
ρηχογραφικός έλεγχος μαστών, ο
οποίος επιβεβαίωσε την αλλοίωση
στο κάτω έξω τεταρτημόριο του αρι-
στερού μαστού (4^η ώρα), μεγέθους
1.8x1.5 εκ, ενώ στην αριστερή μασχά-
λη διαπιστώθηκε ένας ύποπτος λεμ-
φαδένας 3.8x2 εκ, έτερος ύποπτος
μεγέθους 1.5x1 εκ, καθώς και άλλοι
μικρότεροι με διατήρηση της μορφο-
λογίας τους.

Υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση,
τοποθετήθηκαν markers στην αλλοί-
ωση του αριστερού μαστού, καθώς
και στον μεγαλύτερο εκ των συστοί-
χων μασχαλιαίων λεμφαδένων. Επι-
πρόσθετα, ελήφθησαν βιοψίες με
κόπτουσα βελόνη (corebiopsies) από
την αλλοίωση του μαστού και τον
μασχαλιαίο λεμφαδένα, καθώς και 4
punch βιοψίες από το δέρμα του μα-
στού.

Ιστολογικά, εκ των βιοψιών με κό-
πτουσα βελόνη, αναδείχθηκε νε-
όπλασμα μη-ειδικού τύπου (NST)
gradell, με διήθηση και του σύστοι-
χου λεμφαδένα, ενώ από τον ανοσο-
ϊστοχημικό έλεγχο του νεοπλάσματος
αναδείχθηκε η παρουσία οιστρογो-
νικών υποδοχέων σε ποσοστό 100%,
απουσία προγεστερονικών υποδοχέ-
ων, Ki67: 20%, HER-2: 3(+), και θετική
E-cadherin. Επιπλέον, και οι 4 punch
βιοψίες από το δέρμα του μαστού
ανέδειξαν φλεγμονή, χωρίς παρουσία
καρκινικών στοιχείων. Διενεργήθηκε
επίσης γονιδιακός έλεγχος, ο οποίος
ήταν αρνητικός για ύπαρξη παθογό-

νου μετάλλαξης, ενώ δεν αναδείχθη-
καν δευτεροπαθείς εντοπίσεις εκ της
διενεργηθείσας σταδιοποίησης.

Το περιστατικό συζητήθηκε στο Ογκο-
λογικό συμβούλιο του Νοσοκομείου
μας και αποφασίσθηκε η χορήγηση
εισαγωγικής χημειοθεραπείας με
αδριαμυκίνη, κυκλοφωσφαμίδη και
πακλιταξέλη, καθώς και διπλός απο-
κλεισμός του μεμβρανικού υποδοχέα
HER-2 με τα μονοκλωνικά αντισώμα-
τα trastuzumab και pertuzumab. Ακο-
λούθως, σημειώθηκε πλήρης κλινική
υποστροφή της νόσου. Πραγματο-
ποιήθηκε μαγνητική μαστογραφία
μετά το πέρας της νεο-επικουρικής
θεραπείας, η οποία επιβεβαίωσε την
βελτίωση της εικόνας, με φυσιολογι-
κό δέρμα και θηλές, ενώ στο κάτω έξω
τεταρτημόριο του αριστερού μαστού
αναδείχθηκε μία αλλοίωση 11x10 χιλ
χωρίς διαταραχή του μαγνητικού σή-
ματος στις ακολουθίες διάχυσης και
με απουσία αγγείωσης. Ταυτόχρο-
να, δεν αναδείχθηκαν παθολογικοί
λεμφαδένες από τον έλεγχο της αρι-
στερής μασχάλης. Επιπρόσθετα, δι-
ενεργήθηκε συμπληρωματικός υπε-
ρηχογραφικός έλεγχος, που ανέδειξε
ορατά μόνο τα markers στο μαστό και
τη σύστοιχη μασχάλη.

Θεραπευτικά, το περιστατικό αντι-
μετωπίσθηκε ως νόσος T1N1M0, με
παρουσία λεμφοειδήματος το οποίο
θεωρήθηκε απότοκο της λεμφαδε-
νικής συμμετοχής. Μετά το πέρας
της νεο-επικουρικής θεραπείας,
αντιμετωπίσθηκε χειρουργικά με
ογκεκτομή έπειτα από τοποθέτη-
ση συρμάτινου οδηγού, και στο-
χευμένο λεμφαδενικό καθαρισμό
(targeted axillary dissection-TAD) με



χρήση διπλής τεχνικής (μπλε χρωστική και σήμανση με ραδιοϊσότοπο) καθώς και σήμανση του λεμφαδένα με marker που είχε τοποθετηθεί πριν την έναρξη της νεο-επικουρικής θεραπείας όπως είχαμε δει. Συμπληρωματικά, ελήφθησαν και μασχαλιαίοι λεμφαδένες από το επίπεδο I.

Εκ της ιστολογικής έκθεσης, εξαιρέθηκαν 4 φρουροί λεμφαδένες, οι οποίοι ήταν όλοι αρνητικοί για παρουσία νεοπλασματικής νόσου, ενώ αρνητικοί ήταν και έτεροι 8 μασχαλιαίοι λεμφαδένες που συνεξαιρέθηκαν συμπληρωματικά από το επίπεδο I. Επομένως, συνολικά και οι 12 μασχαλιαίοι λεμφαδένες ήταν αρνητικοί για νεοπλασματική διήθηση. Όσον αφορά στο παρασκευάσμα της ογκεκτομής (μεγέθους 6.5x7x1.8εκ, με λήψη και συμπληρωματικού εν τω βάθει ορίου 3x3x0.5 εκ), ιστολογικά αναδείχθηκε η παρουσία μόνο ίνωσης και φλεγμονώδους διήθησης. Συνολικά επομένως, επρόκειτο περί πλήρους παθολογοανατομικής υποστρόφης του νεοπλάσματος (γpT0,N0) τόσο από το μαστό όσο και από τη μασχάλη.

Μετεγχειρητικά, η ασθενής έλαβε επικουρική ακτινοθεραπεία και ορμονοθεραπεία με χορήγηση αναστολέα αρωματάσης (λετροζόλη), ενώ συνεχίστηκε ο διπλός αποκλεισμός του υποδοχέα HER-2 με τα αντισώματα trastuzumab και pertuzumab για ένα έτος.

Να σημειωθεί ότι η ασθενής παρακολουθούνταν τακτικά στη Μονάδα Μαστού του Νοσοκομείου μας, αρ-

χικά ανά 3 μήνες. Σήμερα, μετά από πάροδο 3,5 ετών συνεχούς παρακολούθησης, η ασθενής αυτή παραμένει ελεύθερη νόσου.

Σχολιασμός επί των αποτελεσμάτων της ψηφοφορίας

Με κύριο σχολιαστή τον κ. Κοντούλη, σχολιάστηκε το 1ο περιστατικό και οι απαντήσεις της ψηφοφορίας. Σαν 1ο βήμα το 51% ψήφησε MRI μαστών πριν από κάθε βιοψία. Στην ερώτηση για το στάδιο της νόσου (T4dN1M0 ή T1N1M0) το 70% ψήφησε ότι δεν αρκεί η κλινική εικόνα και ότι θα ήθελαν και άλλες πληροφορίες για σωστή σταδιοποίηση. Το 52% θα ζητούσε CoreBx από τον λεμφαδένα, τον μαστό και βιοψία δέρματος ψάχνοντας για καρκινικά έμβολα στα λεμφαγγεία του δέρματος και παρά το γεγονός ότι στα NCCN guidelines αναφέρεται ότι ούτε μπορεί να επιβεβαιώσει αλλά ούτε και να αποκλείσει την διάγνωση το 60% θα ήθελε να ξέρει εάν ήταν θετική η βιοψία από το δέρμα που θα επιβεβαίωνε την διάγνωση του IBC (Inflammatory Breast Cancer). Ο κ. Μαρκόπουλος σχολίασε ότι το λεμφοίδημα μπορεί να οφείλεται στους διηθημένους λεμφαδένες της μασχάλης αλλά τόνισε ότι η διάγνωση του IBC είναι κλινική και δεν αποκλείεται με αρνητική βιοψία δέρματος και σε αυτό συμφώνησε και ο κ. Πέτρου από παθολογοανατομικής άποψης. Το θέμα του marker δίχασε το κοινό λόγω της πιθανής τροποποιημένης ριζικής μαστεκτομής (MRM)

ως επικρατούσα χειρουργική παρέμβαση σε IBC. Όταν ξαναψήφισε το κοινό με όλα τα δεδομένα από τις βιοψίες το 65% αποφάσισε ότι δεν πρόκειται για IBC αλλά για τοπικά προχωρημένο καρκίνο με λεμφοίδημα απότοκο των διηθημένων λεμφαδένων της μασχάλης. Τονίστηκε και πάλι ότι σε IBC αξιολογείται μόνο η θετική βιοψία δέρματος. Μετά την πλήρη κλινική ύφεση το 45% ψήφησε ογκεκτομή και TAD, το 20% ογκεκτομή και λεμφαδενικό καθαρισμό και το 24% MRM. Επισημάνθηκε ότι η βιβλιογραφία μιλά για πολύ καλή πρόγνωση εάν έχουμε PCR ακόμη και για φλεγμονώδη καρκίνο. Παρόλα αυτά διχαστικό το κοινό στο ερώτημα εάν θα έκανε ογκεκτομή σε IBC με πλήρη ανταπόκριση. Στην ερώτηση εάν σε ασθενή με CN1 (κλινικά θετική μασχάλη) με Block λεμφαδένων και πλήρη ανταπόκριση θα έκαναν TAD το 57% απάντησε ναι, αν και σχολιάστηκε ότι το block λεμφαδένων είναι αντένδειξη για TAD. Το 78% απάντησε ότι σε IBC δεν θα έκανε σε καμία περίπτωση TAD. Τέλος επί αρνητικού TAD το 40% θα ακτινοβολούσε και την μασχάλη ενώ το 39% μόνο υπερκλείδιους και υποκλείδιους λεμφαδένες μαζί με το θωρακικό τοίχωμα. Σχολιάστηκε ότι περιμένουμε την μελέτη B51 για να έχουμε δεδομένα και ότι προς το παρόν η ακτινοβολία ξεκινά εκεί που σταματά ο χειρουργός και θα πρέπει να τοποθετούνται clips κατά την επέμβαση.

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 2. - ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΗ/ ΠΟΛΥΕΣΤΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ. ΕΦΙΚΤΗ Η ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ;



Πρόδρομος Καναβιδης

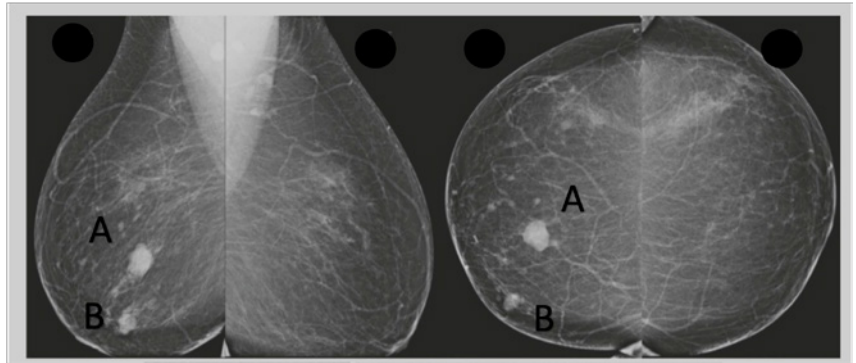
Α' Χειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ,
 Λαϊκό Νοσοκομείο, Αθήνα

Γυναίκα 62 ετών προσήλθε στην κλινική μας με αναφερόμενη ψηλαφητή σκληρία στο κάτω έσω τεταρτημόριο του δεξιού μαστού. Η ασθενής δεν ανέφερε άλλα σημαντικά προβλήματα υγείας, ενώ το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό ήταν ελεύθερο σχετικά με παθήσεις που αφορούν το μαστό.

Κατά την κλινική εξέταση, ψηλαφητικά, ανευρέθη πάχυνση ολόκληρου του κάτω έσω τεταρτημορίου του δεξιού μαστού, χωρίς συμμετοχή του δέρματος ή της θηλής (οίδημα, εισολκή ή ερυθρότητα). Η μασχάλη ήταν αρνητική στην ψηλάφηση. Η ασθενής είχε σχετικά ευμεγέθεις μαστούς (cup size C+) ενώ ο δεξιός μαστός ήταν ελαφρά μικρότερος από τον αριστερό.

Πραγματοποιήθηκε ψηφιακή μαστογραφία στην οποία και ανεδείχθησαν δύο πολύ ύποπτες σκιάσεις (A, B) στο κάτω έσω τεταρτημόριο του δεξιού μαστού, με κατάταξη BIRADS 5. Είχαν τουλάχιστον κατά τύπους ανώμαλα όρια, με μόλις υποσημεινόμενες ακτινωτές προσεκβολές σε ορισμένα σημεία της περιφέρειάς τους και δεν υπήρχαν στον προηγούμενο μαστογραφικό έλεγχο, προ διετίας περίπου. Να σημειωθεί ότι οι μαστοί ήταν ακτινολογικά λιπώδεις με ελάχιστο αδενικό στοιχείο (μαστοί ACR A) (εικ 1).

Εν συνεχεία διενεργήθηκε υπερηχογράφημα που επιβεβαίωσε στην περιοχή αυτή την ύπαρξη δύο συμπαγών μορφωμάτων σε απόσταση 3,7 εκ μεταξύ τους, μεγίστης διαμέτρου T1=2,1 εκ (όγκος A) και T2=1,7 εκ. (όγκος B). Η μασχάλη τεκμηριώθη-



Εικόνα 1: Ψηφιακή μαστογραφία με τις δύο βλάβες, BIRADS 5, ACRA

κε και υπερηχογραφικά ως αρνητική (cNO) (εικ 2).

Στη συνέχεια και για επιβεβαίωση των ευρημάτων η ασθενής υπεβλήθη σε μαγνητική τομογραφία μαστών με ευρήματα συμβατά με αυτά του υπόλοιπου απεικονιστικού ελέγχου (εικ 3). Τέλος, η σταδιοποίηση απέβη αρνητική για απομακρυσμένες μεταστάσεις ενώ δεν ανέδειξε ούτε ύποπτους λεμφαδένες στη μασχάλη.

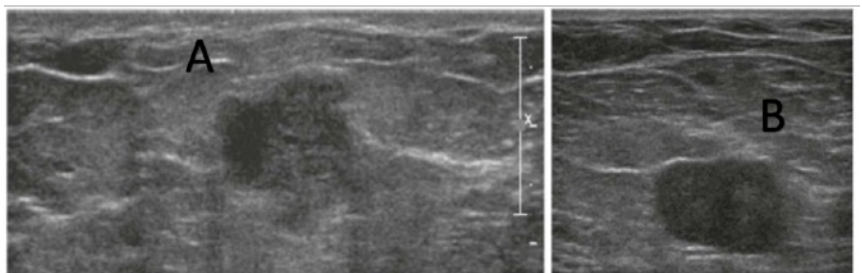
Έπειτα, στο τελευταίο στάδιο της προεγχειρητικής διαγνωστικής διαδικασίας, διενεργήθηκε βιοψία πυρήνα υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση και στις δύο βλάβες. Παθολογοανα-

τομικά, εκτός από το συνήθη έλεγχο, πραγματοποιήθηκε και ανοσοϊστοχημική διερεύνηση και των δύο όγκων και η παθολογοανατομική έκθεση ανέφερε:

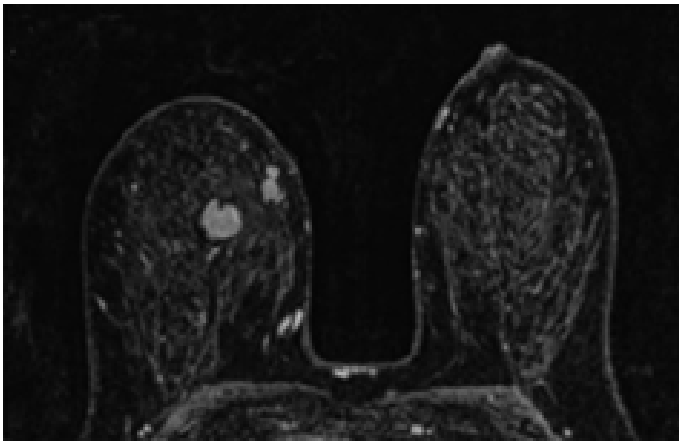
A: Διηθητικό αδενοκαρκίνωμα μη ειδικού τύπου, grade2, ER 100%, PR 100%, HER2 0, Ki67 15%

B: Διηθητικό αδενοκαρκίνωμα μη ειδικού τύπου, grade2, ER 70%, PR 45%, HER2 0, Ki67 25%

Με βάση τα παραπάνω δεν τεκμηριώθηκε ένδειξη για προεγχειρητική συστηματική θεραπεία, οπότε η ασθενής προχώρησε στη χειρουργική επέμβαση. Αν και η πολυκεντρική/πολυεστια-



Εικόνα 2: Υπερηχογραφική εικόνα των βλαβών A και B. Η απόστασή τους μετρήθηκε στα 3,7 εκ.



Εικόνα 3: Μαγνητική μαστογραφία

κή νόσος αναφέρεται ότι συσχετίζεται με δυσμενέστερη επιβίωση, δεν έχει αποδειχθεί ότι η διατήρηση του μαστού είναι παράγοντας κινδύνου για τοπική ή συστηματική υποτροπή. Για το λόγο αυτή η ασθενής υπεβλήθη σε ογκοπλαστική ογκεκτομή επιπέδου 2 (v-mammoplasty) και βιοψία φρουρού λεμφαδένα (εικ 4).

Η παθολογοανατομική εξέταση των χειρουργικών παρασκευασμάτων ανέδειξε:

A: Διθητικό αδενοκαρκίνωμα μη ειδικού τύπου, 23mm, grade 2, ER 100%, PR 100%, HER2 0, Ki67 15-20%
B: Διθητικό αδενοκαρκίνωμα μη ειδικού τύπου, 15mm, grade 2, ER 80%, PR 60%, HER2 1+, Ki67 30% , Βιοψία φρουρού λεμφαδένα: N = 0/3

Για τη διερεύνηση της ανάγκης για επικουρική χημειοθεραπεία ζητήθηκε και συνταγογραφήθηκε μία από τις εγκεκριμένες στην Ελλάδα γονιδιακές υπογραφές. Πρώτα της βλάβης Β, η οποία απέβη αρνητική (όχι ένδειξη για χημειοθεραπεία) και έπειτα της Α

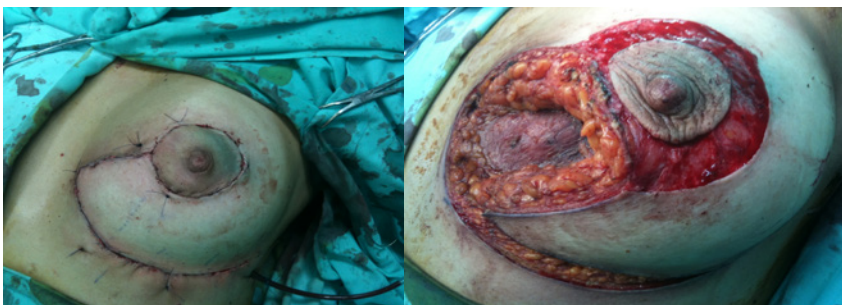
με το ίδιο αποτέλεσμα. Να σημειωθεί ότι ο έλεγχος της δεύτερης βλάβης πραγματοποιήθηκε χωρίς οικονομική επιβάρυνση.

Καθώς η γονιδιακή υπογραφή δε συνιστούσε χημειοθεραπεία για κανέναν από τους δύο όγκους, αποφασίστηκε η συνέχιση της επικουρικής θεραπείας με ακτινοβολία του μαστού και ορμονοθεραπεία.

Σχολιασμός επι των αποτελεσμάτων της ψηφοφορίας

Με κύριο σχολιαστή τον κ. Μιχαλόπουλο σχολιάστηκε το 2^ο περιστατικό και οι απαντήσεις της ψηφοφορίας. Για το θέμα του ορισμού της πολυκεντρικής νόσου το 54% συμφώνησε ότι οι όγκοι θα πρέπει να βρίσκονται σε διαφορετικά τεταρτημόρια. Σχολιάστηκε ότι υπάρχει ασάφεια στην βιβλιογραφία που προκαλεί ανομοιογένεια στις μελέτες. Το 21% ψήφισε ότι θα πρέπει η απόσταση να είναι > 5 εκ μεταξύ τους και σε αυτό συμφώνησε ο κ. Μιχαλόπουλος και ο κ.

Μαρκόπουλος αν και όλοι οι ορισμοί θεωρητικά είναι σωστοί. Η κα Νόνη σχολίασε ότι το T βγαίνει από την μεγαλύτερη εστία και υποστήριξε την απεικόνιση σαν βασικό εργαλείο ταξινόμησης και το 98% ψήφισε ότι είναι απαραίτητη η MRI. Στο ερώτημα για τις διαδερμικές βιοψίες το 84% απάντησε ότι χρειάζεται και από τις 2 εστίες και το 90% απάντησε ότι χρειάζεται επιπλέον και ανοσοϊστοχημεία και από τις 2. Σχολιάστηκε ότι αφ'ενός χρειάζεται η επιβεβαίωση και αφ'ετέρου η πλήρης ταυτοποίηση των εστιών κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο. Ο σχολιασμός ήταν εάν και κατά πόσο η δεύτερη σε μέγεθος εστία θα άλλαζε ή όχι την αντιμετώπιση εάν είχε άλλο προφίλ. Στο ερώτημα για την χειρουργική θεραπεία το 63% απάντησε συντηρητική εκτομή και σχολιάστηκε ότι σκοπός είναι να αφαιρεθεί πλήρως ο όγκος και να έχουμε καλό αισθητικό αποτέλεσμα κάτι που είναι εφικτό με τις ογκοπλαστικές τεχνικές. Τέθηκε το ερώτημα εάν θα μπορούσαν να βγουν ξεχωριστά οι δυο όγκοι και όχι στο ίδιο παρασκευάσμα ο κ. Βενιζέλος απάντησε ότι δεν θα το επέλεγε. Ο κύριος Μαρκόπουλος είπε ότι δεν θα το απέκλειε αλλά θα χρειαζόταν καλή ενημέρωση των ασθενών για την έλλειψη δεδομένων. Σε αυτή την περίπτωση οι ακτινοθεραπευτές απάντησαν ότι θα έδιναν 2 διαφορετικά boost. Υπήρξε ομοιόμορφη κατανομή στη ψηφοφορία για το είδος της ογκοπλαστικής επέμβασης επιβεβαιώνοντας την πληθώρα διαθέσιμων επεμβάσεων σήμερα αλλά σχολιάστηκε ότι επιπλέον θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί και τοπικός κρημνός. Τέλος για το θέμα της γονιδιακής υπογραφής το 79% απάντησε ότι χρειάζεται και το 44% απάντησε ότι χρειάζεται και στους 2 . Το 33% απάντησε ότι πρέπει να γίνει πρώτα στον Β (με το πιο κακό προφίλ) και εάν χρειαστεί στον Α. Σχολιάστηκε ότι δεν χρεώνεται στον 2^ο όγκο. Συνολικά οι σχολιαστές υποστήριξαν να γίνεται στον πιο επιθετικό και εάν βγει χαμηλό σκορ τότε μόνο να γίνεται και στον δεύτερο.



Εικόνα 4: Ογκοπλαστική ογκεκτομή επιπέδου 2 (v-mammoplasty), διεγχειρητική και άμεση μετεγχειρητική εικόνα



ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 3- OCCULT ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΜΑΣΤΟΥ



Βάνια Σταφυλά, MD, PhD, FEBS

Χειρουργός Μαστού

Δ' Κλινική Μαστού

Ασθενής 61 ετών μετεμμηνο-
παυσιακή προσήλθε προς
εκτίμηση λόγω ψηλαφητού
λεμφαδένα αριστερής μασχάλης από
2 εβδομάδων. Η ασθενής υποβαλ-
λόταν σε τακτικό ετήσιο προληπτικό
έλεγχο με μαστογραφία και υπερηχο-
γράφημα μαστών και δεν είχε οικογε-
νειακό ιστορικό για κακοήθεια. Από
το ατομικό της αναμνηστικό ανέφερε
μορφέα με δερματική εντόπιση μόνο.
Κατά την κλινική εξέταση διαπιστώθη-
καν μαστοί cupC με ήπια πτώση, χω-
ρίς ψηλαφητικά ευρήματα. Οι θηλές,
η θηλαία άλως και το δέρμα ήταν φυ-
σιολογικά. Στην εξέταση των μασχαλι-
αίων κοιλοτήτων διαπιστώθηκαν δυο
ψηλαφητοί λεμφαδένες στην αριστε-
ρή πλευρά. Οι τραχηλικοί λεμφαδένες
ήταν φυσιολογικοί. Το κλινικό στάδιο
της ασθενούς ήταν T0N1Mx.

Υπεβλήθη σε απεικονιστικό έλεγχο
με μαστογραφία και υπερηχογράφη-
μα μαστών. Η μαστογραφία ανέδειξε
ομοιογενή κατανομή των ινοαδενι-
κών στοιχείων αμφοτερόπλευρα με
καλοήθους μορφολογίας μικροα-
ποτιτανώσεις άμφω. Στην αριστερή
μασχαλαία χώρα ανευρέθη πιθανός
ενδομαστικός λεμφαδένας με αυξη-
μένα όρια και αυξημένη ακτινοσκι-
ερότητα. Το υπερηχογράφημα δεν
παρουσίασε ευρήματα από τους
μαστούς αλλά ανέδειξε δύο αντιδρα-
στικούς λεμφαδένες στην αριστερή
μασχάλη με μέγιστη διάμετρο 3,5 και
2 εκατοστά. Πραγματοποιήθηκε υπε-
ρηχογραφικά καθοδηγούμενη παρα-
κέντηση του μεγαλύτερου μασχαλι-
αίου λεμφαδένα, η οποία ανέδειξε
ήπια αντιδραστική λεμφαδενίτιδα
χωρίς στοιχεία κακοήθειας.

Η ασθενής ετέθη σε παρακολούθη-
ση και σε επανεκτίμηση ένα μήνα
μετά, ο λεμφαδένας παρέμενε διο-
γκωμένος κλινικά. Επαναλήφθηκε η
καθοδηγούμενη με υπερηχογράφη-
μα παρακέντηση, η οποία και πάλι
δεν ανέδειξε στοιχεία κακοήθειας.
Ακολούθησε core biopsy υπό υπε-
ρηχογραφική καθοδήγηση και των
δύο διογκωμένων λεμφαδένων, στην
οποία ανευρέθη διήθηση από αδeno-
καρκίνωμα μαστού NSTGrade 3, με
θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς
(ER 100%), θετικούς προγεστερο-
νικούς υποδοχείς (PR 50%), ki 67 35%
και HER-2/neu αρνητικό.

Η ασθενής υπεβλήθη σε μαγνητική
μαστογραφία η οποία δεν ανέδειξε
παθολογικά ευρήματα από τους μα-
στούς. Ετέθη η διάγνωση του occult
καρκινώματος του αριστερού μαστού
με 2 διηθημένους λεμφαδένες και
κατόπιν συζητήσεως με την ασθενή
ακολούθησε επέμβαση μαστεκτομής
αριστερά με άμεση αποκατάσταση
και λεμφαδενικό καθαρισμό αριστε-
ρής μασχάλης. Στην ιστολογική εξέ-
ταση δεν ανευρέθηκαν παθολογικά
στοιχεία στον μαστό, ενώ διαπιστώ-
θηκαν 2 διηθημένοι λεμφαδένες από
το γνωστό νεόπλασμα και ένας ακόμα
λεμφαδένας με μικρομετάσταση. Συ-
νολικά αφαιρέθηκαν 18 λεμφαδένες.
Ακολούθησε έλεγχος με γονιδιακή
υπογραφή, ο οποίος ανέδειξε χαμη-
λού κινδύνου νεόπλασμα, οπότε η
ασθενής παραπέμφθηκε για επικου-
ρική ορμονοθεραπεία.

Σχολιασμός επί των αποτελεσμά- των της ψηφοφορίας

Με κύριο σχολιαστή την κα Αναστα-

σάκου σχολιάστηκε το 3ο περιστατικό
και οι απαντήσεις της ψηφοφορίας.
Στο πρώτο ερώτημα το 63% ψήφισε
ότι θα έκανε coreBX από τον λεμφα-
δένα που είχε καλόηθες αποτέλεσμα
σε κυτταρολογική. Σχολιάστηκε ότι
θα πρέπει να αποκλειστούν συστη-
ματικά νοσήματα και ότι θα μπορού-
σε να επαναληφθεί η FNA σε 1 μήνα
αφού δεν υπάρχει καμία ένδειξη για
κακοήθεια. Μετά την 2η αρνητική
FNA το κοινό ψήφισε 76% υπέρ της
coreBiopsy εκ των οποίων οι περισσό-
τεροι με τοποθέτηση marker. Με δε-
δομένο το occult καρκίνωμα μαστού
το 94% ψήφισε MRI μαστών σαν
επόμενο βήμα. Σαν επόμενο βήμα με
τα συγκεκριμένα ιστολογικά χαρακτη-
ριστικά το 54% αποφάσισε MRM, και
το 17% λεμφαδενικό καθαρισμό και
ακτινοθεραπεία μαστού. Σχολιάστηκε
ότι μάλλον δεν θα είχε κάποιο όφε-
λος από την εισαγωγική χημειοθερα-
πεία αν και κατά πάσα πιθανότητα θα
χρειαστεί μετεγχειρητικά. Ο κ. Κοντός
και ο κ. Ασκοξυλάκης μίλησαν για την
μικρή αλλά υπαρκτή πιθανότητα να
αποφευχθεί ο πλήρης λεμφαδενικός
μασχάλης αλλά διαφώνησε ο κ. Κο-
ντούλης και ο κ. Σαλούστρος καθ' ότι
δεν υπάρχουν δεδομένα για occult
καρκίνο μαστό και TAD. Μετά το απο-
τέλεσμα της επέμβασης υπήρξε πλή-
ρης διαφωνία για το επόμενο βήμα.
Το 25% ψήφισε γονιδιακή υπογραφή
αλλά επισημάνθηκε ότι δεν υπάρχουν
δεδομένα για τέτοια περιστατικά από
τις μελέτες. Το 18% ψήφισε χημιο-
θεραπεία και σε αυτό συμφώνησε ο
κ. Σαλούστρος και παράλληλα το 25%
ψήφισε χημειοθεραπεία και ορμο-
νοθεραπεία. Το 21% θα πρόσθετε



και CDK4/6 inhibitors στη θεραπεία. Η γενική άποψη ήταν ότι δεν υπάρχει ικανοποιητική βιβλιογραφία για να γίνει κάτι διαφορετικό από MRM και χημειοθεραπεία αρχικά. Έχοντας κάνει Oncotype και με ένα score 8 το 69% αποφάσισε να ακολουθήσει το αποτέλεσμα αλλά διαφώνησε ο κ. Σαλούστρος λέγοντας ότι δεν υπάρχουν δεδομένα και τονίστηκε η ανάγκη για

εξατομικευμένες αποφάσεις. Σαν επόμενο βήμα το 54% ψήφισε αναστολέα αρωματάσης που αποτελεί και την βάση της θεραπείας και ο κ. Σαλούστρος υποστήριξε ότι πληρούνται τα κριτήρια της MONARCHE για επιπλέον χρήση CDK4/6 (Abemacyclib) ως Highrisk σωληνώδες καρκίνωμα. Έγινε σχολιασμός από τον κ. Κουλουλία για την χρήση ακτινοθεραπείας και

προτάθηκε αυτή να γίνει σε θωρακικό τοίχωμα και περιοχές που δεν έγινε λεμφαδενικός καθαρισμός (υπερκλείδιοι και υποκλείδιοι). Σημειώθηκε ότι θα μπορούσε ως επιλογή να προταθεί λεμφαδενικός καθαρισμός με ακτινοθεραπεία σε μαστό χωρίς μαστεκτομή πάντα εξατομικευμένα και μετά από πλήρη ενημέρωση της ασθενούς και με σεβασμό προς τις επιθυμίες της.

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 4: LOW RISK DCIS ΚΑΙ ΜΕΤΑΧΡΟΝΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΜΑΣΤΟΥ ΣΤΟΝ ΙΔΙΟ ΜΑΣΤΟ. ΕΦΙΚΤΗ Η ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ?



Κωνσταντίνος Χατζόπουλος
Χειρουργός Μαστού

Γυναίκα 72 ετών, μετεμμηνοπαυσιακή, προσήλθε στο ιατρείο λόγω απεικονιστικού ευρήματος. Στον ετήσιο μαστογραφικό της έλεγχο, ανεδείχθησαν ως νέο εύρημα γραμμοειδείς αποτιτανώσεις σε περιοχή προηγηθείσας (προ 15ετίας) ευρείας εκτομής αριστερού μαστού για ενδοπορικό καρκίνωμα. Από το ιστορικό της, η γυναίκα το 2008, σε ηλικία 58 ετών, λόγω απεικονιστικού ευρήματος (συρρέουσες μικροαποτιτανώσεις στο άνω έξω τεταρτημόριο του αριστερού μαστού) είχε υποβληθεί σε ευρεία εκτομή αριστερού μαστού με χρήση συρμάτινου οδηγού και στην ιστολογική εξέταση είχαν αναδειχθεί 2 εστίες μέγιστης διαμέτρου 2mm low grade DCIS, ενώ όσο αφορά στα όρια εκτομής η μία εστία ήταν εγγύτατα προς τα έσω 1mm. Ακολούθως, η ασθενής έλαβε επικουρική ακτινοθεραπεία (WBRT) και ορμονοπροφύλαξη με ταμοξιφαίνη 20mg για 5 έτη. Έκτοτε υποβαλλόταν σε τακτική παρακολούθηση. Αναφέρει αρνητικό οικογενειακό ιστορικό ενώ στο ατομικό της αναμνηστικό σημειώνο-

νται θυρεοειδίτιδα Hashimoto, δυσλιπιδαιμία και ινομύματα μήτρας. Κλινική εξέταση: μέγεθος μαστών C+ cup, επισκοπικώς αναγνωρίζεται παλαιά τομή στο άνω έξω τεταρτημόριο αριστερού μαστού, ενώ δεν διαπιστώνονται παθολογικά ευρήματα από την ψηλάφηση των μαστών και των μασχαλιαίων χωρών. Στη μαστογραφία περιγράφεται διαταραχή αρχιτεκτονικής αριστερού μαστού άνω έξω που αποδίδεται σε μετεγχειρητικά αίτια καθώς και ολιγάριθμες γραμμοειδείς αποτιτανώσεις, πιθανόν μετεγχειρητικής αιτιολογίας, ACRc, BIRADS 3. Από τον υπερηχογραφικό έλεγχο διαπιστώνεται διαταραχή της αρχιτεκτονικής στο εν τω βάθει τμήμα της δεύτερης ώρας του αριστερού μαστού στο πλαίσιο μετεγχειρητικών αλλαγών χωρίς αυξημένη αγγείωση ενώ στο έσω όριο των μετεγχειρητικών αλλοιώσεων, εγγύς της θηλής, παρατηρείται μικρός υποηχογενής σχηματισμός 4mm, χωρίς αυξημένη αγγείωση με υπερηχογενές κέντρο, πιθανότατα οφειλόμενο σε λεμφαδένα.

Αποφασίστηκε περαιτέρω διερεύνηση με MRI μαστών όπου στον αριστερό μαστό περιγράφεται, αντίστοιχα με την περιοχή διαταραχής αρχιτεκτονικής και των νεοεμφανιζόμενων αποτιτανώσεων, παρεγχυματική ενίσχυση μέγιστης διαμέτρου 2,2εκ. με καμπύλες τύπου I και II, BIRADS 3. Ακολούθησε στερεοτακτική βιοψία, η ιστολογική εξέταση της οποίας ανέδειξε ενκαψωμένο θηλώδες καρκίνωμα (EPC), Grade I-II, χωρίς σαφή στοιχεία διηθητικής ανάπτυξης, ER (+++) 100%, PR (+/+++) 60%, c-erb-B2:0. Δεν ανεδείχθησαν δευτεροπαθείς εντοπίσεις από τον στοιχειώδη έλεγχο σταδιοποίησης. Αποφασίστηκε η ασθενής να υποβληθεί σε ευρεία εκτομή με χρήση συρμάτινου οδηγού και βιοψία λεμφαδένα φρουρού. Η ιστολογική εξέταση αναφέρει ενκαψωμένο θηλώδες καρκίνωμα (EPC), μ.δ. 2,2εκ., Grade I, με καθαρά όρια εκτομής 4mm, χωρίς ευρήματα από τον έλεγχο του υπόλοιπου παρεγχύματος ER (+++) 100%, PR (+/+++) 90%, Ki67= 2%, c-erb B2:0, φρουροί λεμφαδένες 0/2.



Σχολιασμός επι των αποτελεσμάτων της ψηφοφορίας

Με κύριο σχολιαστή την κα Πουλικάκη σχολιάστηκε το 4ο περιστατικό και οι απαντήσεις της ψηφοφορίας. Σε ένα Low risk DCIS με εγγύτατα όρια (1χιλ) το 41% θα έκανε επανεκτομή ορίων σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία στον μαστό (WBRT) και ορμονοθεραπεία, ενώ ένα επιπλέον 18% θα έκανε επανεκτομή ορίων. Με βάση τα σημερινά δεδομένα σχολιάστηκε ότι το ασφαλέστερο είναι να γίνει επανεκτομή των ορίων και να ακολουθήσει ακτινοθεραπεία και ίσως και ορμονοθεραπεία. Σε ασθενή 70 ετών, low risk DCIS και με όρια > 3χιλ το 50% θα έδινε μόνο ορμονοθεραπεία. Σχολιάστηκε από τους ακτινοθεραπευτές ότι στην RTOG 9804 σε όλες τις ασθενείς η ακτινοθεραπεία μείωσε κατά 50% τις τοπικές υποτροπές και θα πρότειναν ακτινοθεραπεία. Σε 35 ετών ασθενή με τα ίδια δεδομένα το 64% θα έκανε WBRT και ορμονοθεραπεία. Συζητήθηκε πρόσφατη μετα-ανάλυση που έδειξε ότι δεν υπάρχει όφελος σε ασθενείς < 40, από την προσθήκη ακτινοθεραπείας, αλλά αμφισβητήθηκε από τον κύριο Σκάρλο η μεθοδολογία και το ποσοστό

των ασθενών που συμπεριλήφθηκε. Συνολικά το κλίμα ήταν υπέρ της μη παράλειψης της ακτινοθεραπείας, ιδιαίτερα σε νέες ασθενείς. Επιστρέφοντας στο σενάριο της ασθενούς με τις αποτιτανώσεις στην περιοχή της προηγηθείσας επέμβασης για DCIS το 34% ψήφισε απευθείας στερεοστατική βιοψία, το 34% MRI μαστών που και τα δύο αποτελούν σωστή επιλογή αλλά σχολιάστηκε σαν πρώτο βήμα η MRI. Με τα δεδομένα της MRI το 73% αποφάσισε στερεοστατική βιοψία χωρίς καθυστέρηση για να ξεκαθαρίσει εάν αποτελεί τοπική υποτροπή. Ο κ. Σαλούστρος έθεσε το ερώτημα για την αξία της ευρείας χρήσης της MRI στον πρώιμο καρκίνο μαστού και απαντήθηκε από τον κ. Βενιζέλο ότι την χρησιμοποιεί σε όλες τις περιπτώσεις ογκεκτομής για αποκλεισμό επιπλέον εστιών πάντα με ιστολογική ταυτοποίηση. Σίγουρα υπερ-χρησιμοποιείται η MRI αλλά τα αποτελέσματα της αξιολογούνται και λαμβάνονται υπόψιν εξατομικευμένα από τους χειρουργούς μαστού. Σχολιάστηκε από την κα Νόνη ότι από τα δεδομένα μιας στερεοστατικής βιοψίας είναι δύσκολο να εκτιμηθεί πλήρως η βλάβη. Με το αποτέλεσμα

του EPC στην περιοχή της προηγηθείσας ογκεκτομής και ακτινοβολίας (άνω έξω ¼) το κοινό απάντησε κατά 26% ότι θα έκανε τυπικά μαστεκτομή και SLNB, το 19% ξανά ογκεκτομή και SLNB με ακτινοβολία ξανά, το 17% μόνο ογκεκτομή χωρίς SLNB. Με δεδομένο ότι το 57% θα ξαναέκαναν ακτινοθεραπεία ο κ. Κουλουλιάς συζήτησε ότι θα μπορούσε να ξαναγίνει ακτινοθεραπεία εάν η κατάσταση του δέρματος το επιτρέπει και εάν έχουν περάσει > 5 έτη από την προηγούμενη ακτινοθεραπεία. Αμφισβητήθηκε η εξ αρχής ανάγκη SLNB λόγω της φύσης της αλλοίωσης (insitu). Στην τελική ψηφοφορία για την δυνατότητα επανάληψης ογκεκτομής και ακτινοβολίας 84% ψήφισαν ΝΑΙ που υποστηρίζεται και από τα δεδομένα του St Gallen. Τέλος το 66% ψήφισε ως επικουρική θεραπεία για το περιστατικό την ακτινοθεραπεία και την ορμονοθεραπεία και συμφώνησαν οι περισσότεροι σχολιαστές με αυτό. Στην ερώτηση για το HER2 και το DCIS απαντήθηκε από την κα Νόνη ότι δεν είναι στις οδηγίες και δεν είναι απαραίτητο στο DCIS.

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 5 -ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΜΑΣΤΕΚΤΟΜΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΧΩΡΙΣ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ



Μαρία Ματιάτου

Επιμελήτρια Χειρουργός Μονάδας Μαστού Metropolitan Hospital

Προ-εμμηνοπαυσιακή γυναίκα 47 ετών, προσήλθε στο χειρουργικό ιατρείο μαστού αιτώμενη εκροή υγρού από τη δεξιά θηλή. Η ασθενής ήταν τακτική στον ετήσιο μαστολογικό της έλεγχο με τελευταίο έλεγχο προ 10μήνου χω-

ρίς παθολογικά ευρήματα. Το ατομικό της ιστορικό ήταν ελεύθερο, ενώ σχετικά με το ιστορικό παθήσεων μαστού ανέφερε μαστίτιδα γαλουχίας και την παρουσία κύστεων μαστού αμφοτερόπλευρα. Από το οικογενειακό ιστορικό προέκυψε ότι η μητέρα

της νόσησε με καρκίνο μαστού σε ηλικία 58 ετών.

Πραγματοποιήθηκε εκτενής κλινική εξέταση η οποία ανέδειξε αυτόματη εκροή καφεοειδούς υγρού από μονήρη πόρο της δεξιάς θηλής. Η ψηλάφηση των μαστών και των μασχαλαίων



κοιλοτήτων δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα. Ο απεικονιστικός έλεγχος με αμφοτερόπλευρη ψηφιακή μαστογραφία δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα (BIRADS 2, ACR 2) και το υπερηχογράφημα μαστών επιβεβαίωσε την ύπαρξη μικρών κύστεων (<8χιλ.) αμφοτερόπλευρα χωρίς άλλα ύποπτα ευρήματα. Επιπροσθέτως έγινε κυτταρολογική ανάλυση του υγρού χωρίς να επιβεβαιωθεί η ύπαρξη κυτταρικών στοιχείων. Έγινε σύσταση για επανεκτίμηση επί επιμονής της εκροής υγρού.

Μετά το πέρας πέντε μηνών από την αρχική εκτίμηση, η γυναίκα επανήλθε στο χειρουργικό ιατρείο μαστού. Η εκροή από τον μονήρη πόρο της δεξιάς θηλής εξακολουθούσε να είναι παρούσα οπότε και ακολούθησε νέος έλεγχος. Η κλινική εξέταση δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα (πλην της εκροής), το υπερηχογράφημα μαστού ήταν αρνητικό ενώ η κυτταρολογική εξέταση του υγρού ήταν ενδεικτική της ύπαρξης θηλωματώδους αλλοίωσης του μαστού. Διενεργήθηκε μαγνητική μαστογραφία η οποία δεν ανέδειξε αλλοίωση και ως εκ τούτου αποφασίστηκε να πραγματοποιηθεί εκτομή των πόρων του δεξιού μαστού.

Η παθολογοανατομική έκθεση του χειρουργικού παρασκευάσματος ανέφερε την ύπαρξη μιας εστίας επίπεδης επιθηλιακής ατυπίας (FEA) και τριών εστιών άτυπης επιθηλιακής υπερπλασίας (ADH) με ελεύθερα τα χειρουργικά όρια εκτομής. Συζητήθηκε με την ασθενή η προσέγγιση μείωσης του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού με την πενταετή χορήγηση ταμοξιφένης αλλά η ασθενής δεν επιθυμούσε να λάβει προφυλακτική θεραπεία και αποφασίστηκε να τεθεί σε συστηματική παρακολούθηση με ετήσια μαστογραφία και ανά εξαμήνο κλινική εξέταση και υπερηχογράφημα μαστών.

Η ασθενής πραγματοποίησε τακτικά τους ελέγχους της. Τέσσερα χρόνια μετά την επέμβαση στον δεξιό μαστό το υπερηχογράφημα μαστών ανέδειξε την ύπαρξη ενός μορφώματος υποθηλαίως στον δεξιό μαστό διαμέτρου

4χιλ (BIRADS 2). Η κλινική εξέταση και η μαστογραφία δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα ενώ η μαγνητική μαστογραφία έκανε λόγο για μετεγχειρητικές αλλοιώσεις υποθηλαίως δεξιά χωρίς παθολογικά ευρήματα. Πραγματοποιήθηκε διαδερμική βιοψία (core biopsy) του μορφώματος υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση και η παθολογοανατομική έκθεση ανέφερε ότι το μόρφωμα αφορούσε σε ενδοπορικό θήλωμα με στοιχεία ατυπίας.

Πραγματοποιήθηκε ογκεκτομή δεξιού μαστού έπειτα από σήμανση του μορφώματος με συρμάτινο οδηγό (υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση). Η παθολογοανατομική έκθεση του παρασκευάσματος περιέγραφε την παρουσία ενός ενδοπορικού θηλώματος, τριών εστιών λοβιακού καρκινώματος insitu (LCIS) και διάσπαρτων εστιών επίπεδης επιθηλιακής ατυπίας (FEA) και άτυπης λοβιακής υπερπλασίας (ALH).

Η ασθενής λόγω ατομικού και οικογενειακού ιστορικού θεωρήθηκε υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού και ο κίνδυνος αυτός υπολογίστηκε με τη χρήση του IBIS (Tyger-Cuzick) Risk Assessment Calculator. Όπως προέκυψε ο 10ετής κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού ήταν 17% (10yrisk=17%) ενώ ο κίνδυνος κατά τη διάρκεια της ζωής της ήταν 61.2% (life time risk=61.2%). Επιπροσθέτως πραγματοποιήθηκε γονιδιακός έλεγχος ο οποίος ήταν αρνητικός για παθογόνο μετάλλαξη. Με αυτά τα δεδομένα, συζητήθηκαν με την ασθενή εκ νέου οι επιλογές μείωσης του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού (προφυλακτική αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή, λήψη ταμοξιφένης για πέντε έτη, παρακολούθηση) και η ασθενής επέλεξε να παραμείνει σε στενή παρακολούθηση με τη διενέργεια μαστογραφίας, υπερηχογραφήματος και μαγνητικής μαστογραφίας.

Η ασθενής προσήλθε στο ιατρείο εννέα μήνες μετά την επέμβαση ογκεκτομής στον δεξιό μαστό αιτιώμενη εκ νέου εκροή υγρού από τη θηλή του αριστερού μαστού. Από την κλινική

εξέταση επιβεβαιώθηκε η αυτόματη εκροή καφεοειδούς υγρού χωρίς επισκοπικά ή ψηλαφητικά ευρήματα. Πραγματοποιήθηκε μαστογραφία χωρίς ανάδειξη παθολογικών ευρημάτων, υπερηχογράφημα μαστών το οποίο ανέδειξε διάταση των πόρων στον αριστερό μαστό και μαγνητική μαστών η οποία ανέδειξε την ύπαρξη ενός διευρυμένου γαλακτοφόρου πόρου στον αριστερό μαστό παρακεντρικά της θηλής (εύρημα BIRADS 3). Η κυτταρολογική εξέταση του υγρού έκανε λόγο για ευρήματα ενδεικτικά θηλωματώδους αλλοίωσης του μαστού.

Έπειτα από συζήτηση με την ασθενή, αποφασίστηκε να υποβληθεί σε προφυλακτική αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή με διατήρηση δέρματος και θηλής (Nipple Sparing Mastectomy, NSM) και άμεση αποκατάσταση. Οι μαστεκτομές πραγματοποιήθηκαν μέσω τομής στην υπομαστική πτυχή. Στάλθηκαν διεγχειρητικά ταχείες βιοψίες από τις υποθηλαίες περιοχές που ήταν αρνητικές και έπειτα από αξιολόγηση των δερματικών κρημών αποφασίστηκε η άμεση αποκατάσταση με τοποθέτηση ενθέματος πολυουρεθάνης έμπροσθεν του θωρακικού μυός.

Η παθολογοανατομική έκθεση των παρασκευασμάτων έκανε αναφορά στην ύπαρξη εστιών λοβιακού καρκινώματος in situ (LCIS) αμφοτερόπλευρα (τρεις εστίες δεξιού μαστού και πέντε αριστερού), εστιών άτυπης λοβιακής υπερπλασίας αμφοτερόπλευρα, ενός ενδοπορικού θηλώματος στον αριστερό μαστό και ενός καλοήθους κοκκιοκυτταρικού όγκου (granular cell tumor) στον δεξιό μαστό.

Σχολιασμός επί των αποτελεσμάτων της ψηφοφορίας

Με κύριο σχολιαστή τον κ. Κορωνάρη σχολιάστηκε το 5ο περιστατικό και οι απαντήσεις της ψηφοφορίας. Στο πρώτο ερώτημα το 81% ψήφισε ότι σε ασθενή με παθολογική έκκριση από την θηλή θα προχωρούσε σε μαστογραφία, υπερηχογράφημα και κυτταρολογική από το έκκριμα και



επί κυτταρολογικής χωρίς κυτταρικών στοιχείων το 64% θα έκανε MRI μαστών. Σχολιάστηκε ότι σίγουρα θα χρειαζόταν αν όχι MRI τουλάχιστον επανεκτίμηση σε σύντομο χρονικό διάστημα. Με την κυτταρολογική (θηλωματώδης αλλοίωση) διχάστηκε το κοινό μεταξύ χειρουργικής εκτομής των πόρων και MRI μαστών. Συμφώνησαν όλοι με την εκτομή των πόρων χωρίς να αποκλείεται επιπλέον η χρήση MRI. Με βάση τα ευρήματα της εκτομής των πόρων και του σχετικού κινδύνου της ασθενούς το 76% απάντησε μόνο παρακολούθηση για την ασθενή. Στα 4 έτη και με το εύρημα δεξιά το 71% απάντησε core biopsy από το μόρφωμα και με δεδομένο το ενδοπορικό θήλωμα με ατυπία το 98% ψήφησε αφαίρεση του. Με τα δεδομένα της τελικής ιστολογικής και τον κίνδυνο της ασθενούς το 40%

ψήφησε ότι είναι αρκετή η στενή παρακολούθηση, το 20% θα ζητούσε γονιδιακό έλεγχο με τον οποίο διαφώνησε ο κ. Σαλούστρος καθότι δεν υπάρχει ένδειξη. Το 14% θα έδινε ορμονοθεραπεία κάτι με το οποίο συμφώνησε και ο κ. Σαλούστρος. Με δεδομένο το αποτέλεσμα του IBIS score και πάλι δεν υπήρξε συμφωνία. Το 34% ψήφησε προφυλακτική μαστεκτομή, το 32% Ταμοξιφένη για 5 χρόνια και το 27% στενή παρακολούθηση που και τα 3 αποτελούν επιλογές. Στο ερώτημα πόσο αξιόπιστα είναι τα εργαλεία υπολογισμού κινδύνου ο κ. Κοντός υποστήριξε ότι πέραν από τα νούμερα θα πρέπει να εξετασθεί η απόφαση με βάση τις ανάγκες των ασθενών. Ο κ. Σαλούστρος σχολίασε ότι το IBIS δεν έχει εκτιμηθεί σε προοπτικό μοντέλο και ότι υπερεκτιμά τον κίνδυνο σε LCIS και θεωρεί ότι

υπάρχει υπερεκτίμηση του κινδύνου και επέμνε στην χημειοπροφύλαξη και όχι σε προφυλακτική μαστεκτομή. Με δεδομένη την εκροή και από την ετερόπλευρη θηλή που έδειξε θηλωματώδη αλλοίωση, το 77% ψήφησε εκτομή των πόρων αριστερά. Παρ' όλα αυτά, δεδομένης της απόφασης της ασθενούς να υποβληθεί σε επέμβαση, για το είδος της επέμβασης το κοινό ψήφησε σχεδόν ισότιμα μεταξύ των επιλογών skin sparing, nipple sparing, prepectoral και subpectoral. Σχολιάστηκε ότι όλες οι επιλογές είναι δυνατές. Το κοινό διχάστηκε 50-50 για το θέμα SSM (Skin Sparing Mastectomy) και NSM. Στο ερώτημα για το είδος της τομής σε μια NSM το 56% ψήφησε την υπομαστική πτυχή με 22% την οριζόντια προς τα έξω ως πιο ασφαλείς επιλογές.

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 6-ΛΟΒΙΑΚΟ ΠΛΕΙΟΜΟΡΦΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΜΕ ΠΙΘΑΝΗ ΟΛΙΓΟΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ (ΗΠΑΡ). BRCA2 ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ



Τριαντάφυλλος Λιάπης
Χειρουργός Μαστού

Γυναίκα ασθενής, 45 ετών, προεμμηνοπαυσιακή, προσήλθε με ψηλαφητή διόγκωση στην αριστερή μασχάλη διαπιστωθείσα από την ίδια. Φέρει βαρύ οικογενειακό ιστορικό λόγω καρκίνου ωοθηκών στην πατρική γιαγιά και την αδερφή του πατέρα της και ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό. Κλινικά μεσαίου μεγέθους μαστοί (B cup) με ψηλαφητό όγκο 40 χιλιοστών στο έξω ημιμόριο του αριστερού μαστού, χωρίς εξέγκωση του δέρματος και δύο ψηλαφητοί παθολογικοί μασχαλιαίοι λεμφαδένες σύστοιχα. Απεικονιστικά (μαστογραφία, υπερηχογράφημα και

MRI μαστών) διαπιστώθηκε βλάβη 40 χιλιοστών με ασαφή όρια χωρίς διήθηση του θωρακικού τοιχώματος και με δύο παθολογικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες. Η ασθενής υποβλήθηκε σε βιοψία με τέμνουσα βελόνη από τον όγκο και σε παρακέντηση με λεπτή βελόνη (FNA) από παθολογικά διογκωμένο μασχαλιαίο λεμφαδένα. Ιστολογικά διαπιστώθηκε διηθητικό καρκίνωμα, λοβιακό, κλασικό/πλειόμορφο. ER (160/300), PR (14/300), cerbB2 (0), Ki-67 (35%). Η κυτταρολογική του μασχαλιαίου λεμφαδένα ήταν αρνητική. Υποβλήθηκε σε έλεγχο σταδιοποίησης με αξονική

θώρακα, κοιλίας και σπινθηρογράφημα οστών όπου διαπιστώθηκε ύποπτη υπόπυκνη αλλοίωση ήπατος 11 χιλιοστών. Υποβλήθηκε σε διαδερμική βιοψία ήπατος με βελόνη κατευθυνόμενη με αξονικό τομογράφο. Ιστολογικά διαπιστώθηκε νεοπλασματική εξεργασία ήπατος πλήρως νεκρωμένη χωρίς δυνατότητα περαιτέρω ταυτοποίησης. Υποβλήθηκε σε έλεγχο PET/CT με αυξημένη πρόσληψη (SUV max 9.1) βλάβης 20 χιλιοστών στον αριστερό μαστό, υπερμεταβολικούς (SUV max 10.5) μασχαλιαίους λεμφαδένες αριστερά και φυσιολογική κατανομή 18F-FDG



στο ήπαρ. Το ογκολογικό συμβούλιο εισηγήθηκε την έναρξη συστηματικής θεραπείας (4 κύκλοι EC και 4 κύκλοι Docetaxel). Μετά από δύο κύκλους θεραπεία με EC διαπιστώθηκε κλινικά και υπερηχογραφικά σημαντική ανταπόκριση στη θεραπεία. Σε γονιδιακό έλεγχο που δόθηκε κατά την έναρξη της θεραπείας διαπιστώθηκε παθογόνος μετάλλαξη στο γονίδιο BRCA2 (NM_000059:c.7879A>T, p.(Ile2627Phe) σε ετεροζυγωτία. Έγινε σήμανση του όγκου του αριστερού μαστού με tissue marker. Σε αξιολόγηση στο τέλος της συστηματικής θεραπείας κλινικά και απεικονιστικά (υπερηχογράφημα και MRI μαστών) δεν διαπιστώθηκε υπολειμματική νόσος. Σε επανασταδιοποίηση με αξονική τομογραφία θώρακα και κοιλίας η βλάβη στο ήπαρ ήταν αμετάβλητη. Σε επαναξιολόγηση με ογκολογικό συμβούλιο αποφασίσθηκε χειρουργική αντιμετώπιση. Υποβλήθηκε σε ογκεκτομή με συρμάτινο οδηγό και βιοψία λεμφαδένα φρουρού με διπλή τεχνική (τεχνητό και κυανό του μεθυλενίου). Έγινε εκτομή τμήματος 55x40x20 χιλιοστών και αποκατάσταση του ελλείμματος με LICAP flap. Ανευρέθηκαν τρεις λεμφαδένες φρουροί, θετικοί στην ταχεία βιοψία και ακολούθησε λεμφαδενικός καθαρισμός μασχάλης. Ιστολογικά διαπιστώθηκε διηθητικό καρκίνωμα 15 χιλιοστών, λοβιακό, κλασικό/πλειόμορφο με πολύ αραιή κατανομή των νεοπλασματικών κυττάρων και ελεύθερα όρια εκτομής. Βρέθηκαν 5/11 διηθημένοι μασχαλιαίοι λεμφαδένες. Στον ανοσοϊστοχημικό έλεγχο του όγκου διαπιστώθηκαν: ER (75/300), PR (14/300), cerbB2 (0), Ki-67 (3%), P53 (-).

Σχολιασμός επί των αποτελεσμάτων της ψηφοφορίας

Κατά την συζήτηση του περιστατικού με κύριο σχολιαστή την κα. Σταθουλοπούλου, κοινό και σχολιαστές συμφώνησαν πως κατά την αρχική διερεύνηση απαιτούνταν διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας, βιοψία από τον όγκο και από τους μασχαλιαίους λεμφαδένες καθώς και έλεγχος σταδιοποίησης. Το ίδιο σύμφωνη ήταν η γνώμη κοινού (74%) και σχολιαστών για επανάληψη της βιοψίας του μασχαλιαίου λεμφαδένα με τέμνουσα βελόνη μετά το πιθανά ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα της βιοψίας με λεπτή βελόνη. Στο επόμενο ερώτημα για τη διαγνωστική προσέγγιση ύποπτης εστίας στο ήπαρ κοινό (61%) και σχολιαστές συμφώνησαν στην διενέργεια διαδερμικής βιοψίας ήπατος με βελόνη ενώ το 31% του κοινού πρότεινε διενέργεια PET/CT. Η ογκολόγος κα. Λινάρδου καθώς και η κα. Σταθουλοπούλου σχολίασαν την πιθανά μειωμένη ευαισθησία του PET/CT στην διερεύνηση των μεταστάσεων από καρκίνο του μαστού. Στην ερώτηση πως αξιολογείται η βλάβη στο ήπαρ το κοινό ψήφισε (57%) πως τη θεωρεί ως μεταστατική εστία. Στη συζήτηση που ακολούθησε διατυπώθηκαν απόψεις για επανάληψη της βιοψίας ακόμη και με ανοιχτή χειρουργική προσπέλαση. Στο επόμενο βήμα το κοινό (48%) πρότεινε έναρξη νέο-επικουρικής θεραπείας μετά από σήμανση όγκου και λεμφαδένων ενώ το 24% πρότεινε εξ' αρχής χειρουργική αντιμετώπιση. Όλοι οι σχολιαστές συμφώνησαν στην χορήγηση συστηματικής θεραπείας είτε σαν αντιμετώπιση πιθανής μεταστατικής

νόσου είτε σαν αντιμετώπιση τοπικά προχωρημένης νόσου. Στην ερώτηση σχετικά με το σχήμα θεραπείας το κοινό (91%) συμφώνησε με το σχήμα EC/Docetaxel με την κα. Λινάρδου να σχολιάζει πως συμφωνεί με το σχήμα που χορηγήθηκε αλλά ταυτόχρονα να αποσαφηνίζει πως το συγκεκριμένο σχήμα δεν αποτελεί 1ης γραμμής θεραπεία σε μεταστατική νόσο. Στο ερώτημα τι θα κάνατε μετά την καλή ανταπόκριση της νόσου στην αξιολόγηση μετά δύο κύκλους EC το κοινό ψήφισε (58%) την σήμανση όγκου και λεμφαδένων και συνέχιση της θεραπείας. Μετά την ολοκλήρωση της συστηματικής θεραπείας το κοινό (86%) πρότεινε χειρουργική αντιμετώπιση έναντι (14%) ορμονοθεραπείας και παρακολούθησης. Οι σχολιαστές συμφώνησαν με την επιλογή προτείνοντας και την αφαίρεση της ηπατικής βλάβης (διάγνωση μη μεταστατικής νόσου ή αντιμετώπιση ολιγομεταστατικής νόσου). Στην ερώτηση της επιλογής χειρουργικής θεραπείας το κοινό μοιράστηκε ανάμεσα στην ογκεκτομή και λεμφαδενικό καθαρισμό μασχάλης (42%) και στην ογκεκτομή και βιοψία λεμφαδένα φρουρού με εξασφάλιση τουλάχιστον τριών λεμφαδένων φρουρών (48%). Με δεδομένη τη μη σήμανση λεμφαδένων καθώς και την μη τεκμηριωμένη ιστολογικά λεμφαδενική μετάσταση υπήρξε προβληματισμός από τους σχολιαστές. Κατά το κλείσιμο του περιστατικού τονίσθηκε από όλους τους σχολιαστές η ανάγκη ιστολογικής διάγνωσης της βλάβης του ήπατος.



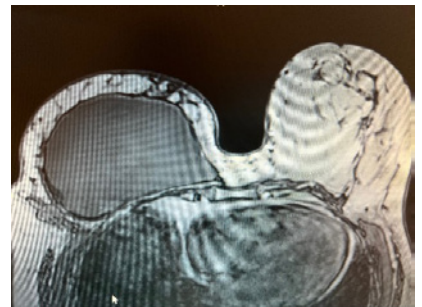
ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 7: ΔΥΣΚΟΛΙΕΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΙΘΑΝΗΣ ΤΟΠΙΚΗΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΑΣΤΟΥ



Δουβετζέμης Στέργιος

Μετεμμηνοπαυσιακή ασθενής 52 ετών, με ελεύθερο οικογενειακό ιστορικό, προσήλθε στο ιατρείο πριν 1.5 χρόνο για δεύτερη γνώμη. Είχε ιστορικό ανοικτής βιοψίας δεξιού μαστού, προ 18 ετών, η οποία ανέδειξε 7cm μικροθηλώδες High Grade DCIS, με εστίες μικροδιήθησης και διηθημένα χειρουργικά όρια. ER 8/8, PR 8/8, HER2(-), Ki67: μη διαθέσιμο. Η σταδιοποίηση ήταν αρνητική και ακολούθησε συμπληρωματική ριζική τροποποιημένη μαστεκτομή. Η ιστολογική ανέδειξε 3cm μικροθηλώδες High Grade DCIS μόνον, το οποίο απείχε λιγότερο από 1mm από το χειρουργικό όριο στην 6η ώρα του παρασκευάσματος. Οι λεμφαδένες ήταν αρνητικοί (0/9). Ακολούθησε χημειοθεραπεία, ενώ έλαβε ενδοκρινική θεραπεία μόνο για 6 μήνες και τη διέκοψε λόγω παρενεργειών. Προ 7 ετών υπεβλήθη σε αποκατάσταση του δεξιού μαστού, σε δεύτερο χρόνο, με ένθεμα. Προ 2 ετών και ενώ προγραμματίζε επανεπέμβαση από άλλο πλαστικό χειρουργό για βελτίωση του αισθητικού αποτελέσματος, ψηλάφησε μόνη της επώδυνο μórφωμα, σε περιφερική θέση (στην 9η ώρα), επί του ενθέματος του δεξιού της μαστού. Της ζητήθηκε από τον πλαστικό χειρουργό να υποβληθεί σε μαστογραφία και υπερηχογράφημα μαστών, τα οποία, σύμφωνα με την ασθενή, δεν ανέδειξαν σαφή ευρήματα στην περιοχή (δεν υπήρχαν διαθέσιμες οι απεικονίσεις και οι γνωματεύσεις) και ακολούθησε αντικατάσταση ενθέματος και τμηματική καψεκτομή δεξιά και αυξητική με ένθεμα και ανόρθωση

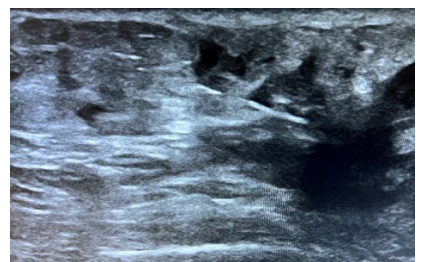
στον αριστερό μαστό, για επίτευξη συμμετρίας. Διεγχειρητικά οι σκληρίες του έξω τμήματος του δεξιού μαστού αφαιρέθηκαν τμηματικά και εστάλησαν για ιστολογική εξέταση, η οποία ανέδειξε Grade 2 βλενωδές καρκίνωμα μαστού, το οποίο σε λίγες θέσεις εκτεινόταν έως την επιφάνεια των παρασκευασμάτων. ER 8/8, PR 8/8, HER2(-), Ki67: 25-30%. Δεν ακολούθησε επανεκτομή. Η σταδιοποίηση ήταν αρνητική και υποβλήθηκε σε 25 συνεδρίες IMRT, ενώ της έγινε σύσταση για ορμονική θεραπεία με μηνιαία ένεση Φουλβεστράνης, την οποία διέκοψε, λόγω παρενεργειών. Η ασθενής ανέπτυξε ξανά ψηλαφητά οζίδια στο ίδιο σημείο πριν 1,5 χρόνο οπότε και παραπέμφθηκε στο ιατρείο μας για δεύτερη γνώμη. Προσκόμισε πρόσφατη MRI μαστών, η οποία στην περιοχή της σκληρίας, στον κυτταρολιπώδη ιστό, επί τα εκτός του ενθέματος, ανέδειξε παθολογικό ιστό με ασαφή όρια και διαστάσεις 2.5 x 1.5 x 1cm, με εστίες σκιαγραφικής ενίσχυσης, χωρίς όμως να προσλαμβάνει οζώδη μορφολογία (εικόνες 1, 2). Κλινικά η εν λόγω περιοχή, με τις ψηλαφητές σκληρίες, ήταν διαμέτρου 5cm και εντοπιζόταν στο έξω τμήμα της αποκατάστασης του δεξιού μαστού, επί της κάψας του ενθέματος, δε διαχωριζόταν από το δέρμα και ήταν ύποπτη για τοπική υποτροπή. Ακολούθησε βιοψία Core υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση, η οποία ανέδειξε ουλώδη ιστό (εικόνα 3). Συνταγογραφήθηκε Λετροζόλη, την οποία ελάμβανε αρχικά χωρίς μείζονα προβλήματα, αλλά τη διέκοψε μόνη της μετά από 2 μήνες, λόγω αρθραλγίας. Ακολού-



Εικόνα 1



Εικόνα 2



Εικόνα 3



Εικόνα 4



θησε επαναληπτική MRI μαστών, στο τρίμηνο, όπου ο εν λόγω ιστός είχε ίδιες διαστάσεις, αλλά πιο ύποπτη αιμοδυναμική συμπεριφορά και πλέον ελάμβανε οριακά οζώδη μορφολογία (εικόνες 4, 5). Ακολούθησε επαναληπτική βιοψία Core υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση, η οποία ξανά ανέδειξε την παρουσία ουλώδους ιστού (εικόνα 6). Έγινε διεξοδική συζήτηση με την ασθενή για την πιθανότητα η περιοχή αυτή να είναι τοπική υποτροπή και τονίσθηκε η κλινική υποψία. Η διενέργεια MRI καθοδηγούμενης βιοψίας τεχνικά κρίθηκε ανέφικτη λόγω εντόπισης της βλάβης ανάμεσα στο δέρμα και στο ένθεμα. Σε περίπτωση διαγνωστικής εκτομής κρίθηκε ότι πρέπει να αφαιρεθεί το ένθεμα, για να μπορέσει να επιτευχθεί σύγκλιση του τραύματος, ενώ εξαιτίας της προηγηθείσας, σχετικά πρόσφατα, ακτινοβολίας, δε συνεστήθη η άμεση αποκατάσταση με μικρότερο ένθεμα ή διατατήρα σε πρώτο χρόνο. Αντιθέτως, συνεστήθη αποκατάσταση σε δεύτερο χρόνο και υπό την προϋπόθεση ότι μέχρι τότε η ασθενής θα είναι ελεύθερη τοπικής υποτροπής ή αποκατάσταση με αυτόλογο κρημό. Η ασθενής δεν επιθυμούσε σε καμία περίπτωση να χειρουργηθεί, συνεπώς αποφασίσθηκε η παρακολούθηση με νέα MRI +/- PET/CT. Έγινε ισχυρή σύσταση για άμεση επανέναρξη της Λετροζόλης, την οποία ακολούθησε. Υπεβλήθη σε νέα MRI στο 3μηνο η οποία έδειξε μεγάλη βελτίωση και ήταν σχεδόν φυσιολογική πλέον, ενώ και η κλινική της εικόνα βελτιώθηκε ανάλογα. Συζητήθηκε με την ασθενή ότι η πιθανότητα τοπικής υποτροπής δεν μπορεί να αποκλεισθεί, καθώς η βελτίωση θα μπορούσε να οφείλεται στη δράση της Λετροζόλης. Οι νέες MRI στα επόμενα δύο τρίμηνα, καθώς και η κλινική εικόνα της ήταν φυσιολογικές (εικόνα 7). Η ασθενής συνεχίζει να λαμβάνει Λετροζόλη συστηματικά και πλέον παρακολουθείται ανά εξάμηνο.

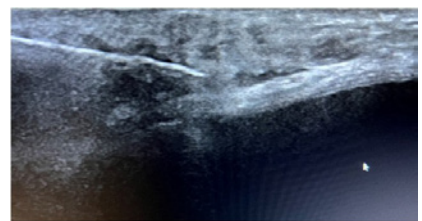
Σχολιασμός επί των αποτελεσμάτων της ψηφοφορίας

Κατά τη συζήτηση, στην ερώτηση τι

θα προτεινόνταν μετά την αρχική χειρουργική εκτομή το κοινό ψήφισε μαστεκτομή και βιοψία λεμφαδένα φρουρού (38%) και επανεκτομή για εξασφάλιση υγιών ορίων και βιοψία λεμφαδένα φρουρού (27%). Ο κ. Μεταξάς, κύριος σχολιαστής, τόνισε την σημασία της πλήρους απεικονιστικής διερεύνησης για εξάντληση κάθε πιθανότητας διατήρησης του μαστού, ακόμη και σε μια τόσο εκτεταμένη βλάβη. Στην ερώτηση επιλογής επικουρικής θεραπείας το κοινό ψήφισε (47%) μόνο ορμονοθεραπεία με το υπόλοιπο να μοιράζεται ανάμεσα σε χημειοθεραπεία, χημειοθεραπεία/ορμονοθεραπεία και χημειοθεραπεία/ακτινοθεραπεία. Από τον κ. Μεταξά τέθηκε το θέμα επανεκτομής του κάτω ορίου, έστω και μετά μαστεκτομή και ο ακτινοθεραπευτής κ. Βερίγος έθεσε και θέμα πιθανής επικουρικής ακτινοθεραπείας λόγω έκτασης βλάβης και κοντινού ορίου εκτομής. Ο κ. Ασκοξυλάκης, σχολιαστής, απέρριψε την ιδέα της επανεκτομής μετά τη μαστεκτομή. Στην ερώτηση του απαραίτητου απεικονιστικού ελέγχου πριν την επέμβαση βελτίωσης του αισθητικού αποτελέσματος το κοινό ψήφισε (41%) υπέρ της πρότασης για μαστογραφία, υπερηχογράφημα και MRI μαστών με ένα ποσοστό 23% να θεωρεί επαρκή τον έλεγχο μόνο με MRI. Οι σχολιαστές συμφώνησαν για τον κριτικό ρόλο της MRI στην προεγχειρητική διερεύνηση της ασθενούς. Στο ερώτημα τι θα προτεινόνταν μετά την επέμβαση αντικατάστασης του ενθέματος και την παρουσία διηθητικής βλάβης στο χειρουργικό παρασκεύασμα το κοινό πρότεινε (63%) επανεκτομή, ακτινοθεραπεία και συστηματική θεραπεία. Ο κ. Μεταξάς στο σημείο αυτό τόνισε, με δεδομένο το κλινικό εύρημα, την ανάγκη για διάγνωση με απεικόνιση και βιοψία πριν το χειρουργείο. Επίσης ο κ. Λανίτης τόνισε πως σε μια υποτροπή διηθητικής βλάβης μετά μαστεκτομή είναι απαραίτητος και ο έλεγχος σταδιοποίησης. Στο επόμενο ερώτημα της διαγνωστικής διαχείρισης της πιθανής δεύτερης τοπικής υποτροπής το κοινό ψήφισε (58%)



Εικόνα 5



Εικόνα 6



Εικόνα 7

βιοψία με τέμνουσα βελόνη (CNB) με δεύτερη επιλογή (31%) την αφαίρεση του ενθέματος και την εκτομή της ύποπτης βλάβης. Οι σχολιαστές συμφώνησαν με την πρόταση για βιοψία (CNB). Στο ερώτημα της διαχείρισης του αρνητικού αποτελέσματος της βιοψίας (CNB) το κοινό πρότεινε (46%) παρακολούθηση με MRI με το υπόλοιπο ποσοστό να μοιράζεται ανάμεσα στην επανάληψη της βιοψίας είτε διαδερμικά είτε χειρουργικά. Αντίθετα το panel των σχολιαστών υποστήριξε την χειρουργική αφαίρεση της βλάβης με τον κ. Μεταξά να δίνει μια δεύτερη ευκαιρία με επανάληψη της διαδερμικής βιοψίας. Στο ίδιο ερώτημα κατά τον επανέλεγχο το κοινό ψήφισε (71%) χειρουργική βιοψία στο οποίο συμφώνησε και το panel των σχολιαστών. Μετά το αρνητικό αποτέλεσμα της επαναληπτικής δια-

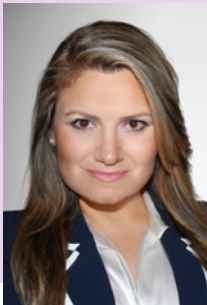


δερμικής βιοψίας με βελόνη το κοινό πρότεινε, με δεδομένη την άρνηση της ασθενούς για χειρουργική αφαίρεση της βλάβης, παρακολούθηση με MRI. Στο ερώτημα ποια θα ήταν η επιλογή σε περίπτωση αντιμετώ-

πισης το κοινό μοιράστηκε ανάμεσα στην εκτομή της βλάβης και τοποθέτηση μικρότερου ενθέματος (37%) και στην εκτομή της βλάβης και αποκατάσταση με κρημό. Από το panel των σχολιαστών τονίσθηκε πως όλες

οι επιλογές αποκατάστασης θα ήταν αποδεκτές. Έγιναν πολλά σχόλια για τα όρια των επιλογών της ασθενούς και τα όρια των ογκολογικά ασφαλών λύσεων.

Περιπτωση 8 - ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟ ΜΟΡΙΑΚΟ ΥΠΟΤΥΠΟ



Κατερίνα Μανίκα

Χειρουργός Μαστού Δ/ντρια Κέντρου Μαστού – Αθηναική Mediclinic
/t.Clinical Fellow European Institute of Oncology – IEO, Μιλάνο

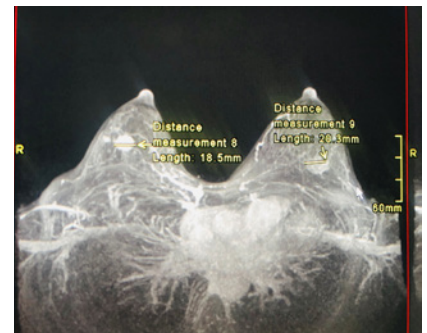
Το περιστατικό n.8 αφορά σε γυναίκα 43ετών, προεμμηνοπαυσιακή η οποία εισέρχεται για κλινικό έλεγχο στην αρχή της πανδημίας με συμπτωματολογία έντονης μαστοδυνίας στον αριστερό μαστό. Στο ατομικό ιστορικό της αναφέρει ότι παρακολουθεί όζους του θυρεοειδούς αδένα και λαμβάνει αγωγή για αγχώδη διαταραχή. Στο γυναικολογικό ιστορικό δεν αναφέρεται η λήψη αντισυλληπτικών και δεν έχει υποβληθεί σε εξωσωματική γονιμοποίηση, είναι μητέρα δυο παιδιών και θήλασε για 22 μήνες. Όσον αφορά το κληρονομικό – οικογενειακό ιστορικό, αναφέρονται δυο μέλη με κακοήθεια μαστού, η προγιαγιά και η 1^η ξαδέλφη από μητέρα στα 45 έτη, ενώ ο αδελφός του πατέρα της είχε διαγνωστεί με λέμφωμα και κακοήθεια θυρεοειδούς.

Κατά τη κλινική εξέταση, (μαστοί B-cup), παρουσιάζεται στον αριστερό μαστό ψηλαφητή συμπαγής σκληρής σύστασης αλλοίωση, με ασαφή όρια, στη 4η ώρα, ζώνη Β, διαμ. 2.0 εκ. και ψηλαφητός ύποπτος λεμφαδένας σκληρής σύστασης στη σύστοιχη μασχάλη. Στο δεξιό μαστό κλινικά ψηλαφητή συμπαγής αλλοίωση, σκληρής σύστασης, ασαφής, στη

12η ώρα, ζώνη Α-Β, διαμ.<2 εκ., εγγύς του δέρματος, χωρίς σημεία διήθησης και πλησίον αυτής στη 1^η ώρα δεύτερη συμπαγούς υφής αλλοίωση, διαμ.<1εκ., χωρίς παθολογικούς λεμφαδένες στη σύστοιχη μασχάλη.

Ακολούθησε απεικονιστικός έλεγχος μαστών με Ψηφιακή μαστογραφία (τελευταίος έλεγχος πριν 18 μήνες) και υπερηχογράφημα μαστών, εξετάσεις οι οποίες επιβεβαίωσαν την ύπαρξη ύποπτων ευρημάτων αντίστοιχα με την κλινική υποψία σε αμφότερους τους μαστούς και ακολούθησε Μαγνητική μαστών με ενδοφλέβιο σκιαγραφικό.

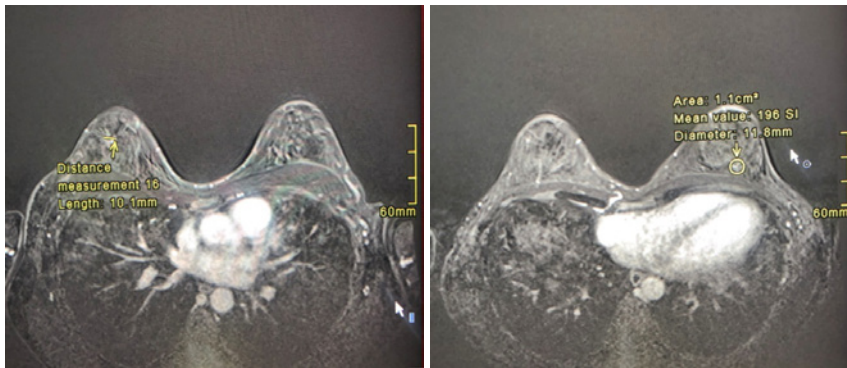
Η Μαγνητική μαστών ανέδειξε στο δεξιό μαστό κεντρικά στην 12^η ώρα, λοβωτή αλλοίωση με μικρές ακτινοειδείς προσεκβολές, διαμ. 1.8 εκ. και πλησίον αυτής δυο μικρότερες οζώδεις αλλοιώσεις, στην 1^η ώρα διαμ. 9.1χιλ και στην 10^η ώρα διαμ. 7.3χιλ (πιθανόν αφορούν σε δορυφόρες εστίες), χωρίς παθολογικούς λεμφαδένες. Στον αριστερό μαστό, ανέδειξε στην 4^η ώρα, στο κεντρικό οπίσθιο τμήμα, λοβωτή αλλοίωση, διαμ. 2.0 εκ., σε μικρή απόσταση από το μείζονα θωρακικό μυ, χωρίς να τον διηθεί και ύποπτος λεμφαδένας στη σύστοιχη μασχάλη διαμ.1.2εκ (εικ 1) .



Εικόνα 1. Μαγνητική μαστών – αρχή προεγχειρητική χημειοθεραπεία

Ακολούθησε διαδερμική βιοψία στις κύριες αλλοιώσεις σε αμφότερους τους μαστούς και παρακέντηση στον ύποπτο λεμφαδένα στην αριστερή μασχάλη που ανέδειξαν: στον δεξιό μαστό διηθητικό πορογενές καρκίνωμα, grade II, Triple negative, Ki67 40% και στον αριστερό μαστό, διηθητικό πορογενές καρκίνωμα, grade II, ER+70%(έντονα θετική), PgR+40%(-μετρίως θετική), HER2-αρνητικό, ki 67 5% και ο λεμφαδένας της αριστερής μασχάλης θετικός για διήθηση από επιθηλιακού τύπου νεόπλασμα. Δεν τοποθετήθηκε κανένα μεταλλικό κλιπ σήμανσης.

Έγινε σταδιοποίηση της νόσου (χωρίς



Εικόνα 2. Μαγνητική μαστών – τέλος προεγχειρητική χημειοθεραπεία

δευτεροπαθείς εστίες) και ο γονιδιακός έλεγχος δεν ανέδειξε παθογόνο μετάλλαξη.

Η Μαγνητική μαστών που ακολούθησε στο μέσον της θεραπείας ανέδειξε μείωση διαστάσεων όλων των όγκων καθώς και στο τέλος της θεραπείας ακολούθησε επανέλεγχος όπου επιβεβαιώθηκε η επιπλέον μείωση των διαστάσεων, σχεδόν στο μισό της αρχικής διαμέτρου, στις μεγαλύτερες σε διάμετρο αλλοιώσεις, και στους δυο μαστούς, και του Luminal A όγκου, (εικ.2) ενώ ο λεμφαδένας της αρ.μασχάλης δεν παρουσιάζει πλέον παθολογική πρόσληψη σκιαγραφικού.

Ακολούθησε χειρουργική αντιμετώπιση. Στο δεξιό μαστό, έγινε μαστεκτομή με αφαίρεση του δέρματος υπερκείμενα του όγκου, βιοψία λεμφαδένα φρουρού δεξιά μασχάλη - με διπλή τεχνική (Tc99m+Blue) - 3 λεμφαδένες φρουροί (ταχεία βιοψία: αρνητική για παρουσία μετάστασης), και αποκατάσταση μαστού με τοποθέτηση διατατήρα ιστών υπομυϊκά. Στον ετερόπλευρο μαστό ακολουθήθηκε αριστερή μαστεκτομή με διατήρηση δέρματος, βιοψία λεμφαδένα φρουρού αριστερής μασχάλης - με διπλή τεχνική (Tc99m+Blue) και αφαίρεση λεμφαδένα με ήπια πεπαχυσμένο φλοιό μετά από τοποθέτηση συρμάτινου οδηγού προεγχειρητικά. Οι 4 λεμφαδένες φρουροί (ταχεία βιοψία: αρνητική για παρουσία μετάστασης), και οι 3 επιπλέον ψηλαφητοί διεγχειρητικά λεμφαδένες που αφαιρέθηκαν (στάλθηκαν μαζί με τα παρασκευάσματα για τη κανονική

διαδικασία), ήταν αρνητικοί για μετάσταση. Ακολούθησε αποκατάσταση μαστού με τοποθέτηση διατατήρα ιστών στο ίδιο χειρουργείο.

Η τελική ιστολογική εξέταση ανέδειξε, στο δεξιό Μαστό, υπολειμματική εστία ενδοεπιθηλιακού καρκινώματος in situ, grade III - pCR - γpTis γpN0 (0/3 LN) και στον αριστερό μαστό υπολειμματική εστία διηθητικού πορογενούς καρκινώματος και περιοχώς ενδοεπιθηλιακού καρκινώματος (DCIS), συνολικής μέγιστης διαμέτρου 1εκ. , grade III, ER 20%, PgR 0%, HER 2-, Ki67 3%, γpT1b γpN0(sn) (0/7 LN) - (TNM 8th edition AJCC/UICC 2017).

Σχολιασμός επί των αποτελεσμάτων της ψηφοφορίας

Στο ερώτημα της διαγνωστικής προσέγγισης το κοινό έκρινε (59%) πως η MRI μαστών είναι απαραίτητη στην απεικονιστική διερεύνηση πριν την διενέργεια διαδερμικής βιοψίας, πράγμα στο οποίο συμφώνησε και η κύρια σχολιάστρια. Στην ερώτηση ποιες βλάβες θα σημαίνατε στην περίπτωση νέο-επικουρικής χημειοθεραπείας το κοινό ψήφισε (50%) όλες τις βλάβες και τον παθολογικό λεμφαδένα με την κ. Ιγνατιάδου να τονίζει πως είναι σημαντική η ιστολογική διάγνωση όλων των βλαβών. Στην ερώτηση για την αρχική αντιμετώπιση το κοινό επέλεξε την χειρουργική αντιμετώπιση είτε με μαστεκτομή και ΒΛΦ αμφοτερόπλευρα (28%) είτε με διατήρηση μαστού και ΒΛΦ αμφοτερόπλευρα (24%) ενώ με την επιλογή

της εισαγωγικής θεραπείας τάχθηκε το 34%. Η κ. Ιγνατιάδου συμφώνησε με την επιλογή της νεο-επικουρικής χημειοθεραπείας λόγω της παρουσίας TNBC στον δεξιό μαστό ενώ η κ. Λινάρδου πρότεινε την εξ' αρχής χειρουργική αντιμετώπιση λόγω μη επαρκών δεδομένων για το όφελος της νεο-επικουρικής χημειοθεραπείας σε όγκους T1cN0. Οι κ.κ. Βενιζέλος και Κοντούλης σχολίασαν το πιθανό όφελος διατήρησης του μαστού μετά από νεο-επικουρική θεραπεία με τον κ. Βενιζέλο να τονίζει την ανάγκη βιοψίας και από τους τρεις όγκους στον δεξιό μαστό. Στην ερώτηση που τέθηκε για τον τρόπο αξιολόγησης της ανταπόκρισης στην θεραπεία οι συμμετέχοντες ψήφισαν (57%) την χρήση MRI στο μέσο και στο τέλος της θεραπείας, άποψη με την οποία συμφώνησε το panel των σχολιαστών. Στην ερώτηση για την χειρουργική αντιμετώπιση μετά τη θεραπεία το κοινό επέλεξε (50%) την αμφοτερόπλευρη ογκεκτομή και ΒΛΦ με δεύτερη επιλογή (27%) την αμφοτερόπλευρη ογκεκτομή, ΒΛΦ δεξιά και ΑΚΜ αριστερά. Η κ. Ιγνατιάδου σχολίασε την μη τοποθέτηση markers στους όγκους και στον μασχαλιαίο λεμφαδένα και για το λόγο αυτό θεώρησε μη αποδεκτή ογκολογικά την ογκεκτομή στον δεξιό μαστό και την ΒΛΦ στον αριστερό μαστό. Στο ερώτημα τι είδους μαστεκτομή θα επιλέγατε το κοινό απάντησε είτε nipple sparing αμφοτερόπλευρα είτε skin sparing αμφοτερόπλευρα και τοποθέτηση διατατήρα σε ίσο ποσοστό 33%. Η χορήγηση επικουρικής ακτινοθεραπείας στον αριστερό μαστό λόγω θετικής μασχάλης στην διάγνωση υιοθετήθηκε από το 78% των συμμετεχόντων γνώμη την οποία ενστερνίστηκε και ο ακτινοθεραπευτής κ. Βερίγος. Στην ερώτηση αν κρίνεται απαραίτητος ο χαρακτηρισμός ενός τριπλά αρνητικού όγκου με μεθόδους μοριακής βιολογίας το κοινό απάντησε ναι (60%) με την κ. Ιγνατιάδου και την κ. Λινάρδου από το panel να σχολιάζουν πως αυτό, με τα σημερινά δεδομένα, είναι ανέφικτο στην καθημερινή κλινική πρακτική.



ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 9 – ΠΟΛΥΕΣΤΙΑΚΟ ΛΟΒΙΑΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΜΑΣΤΟΥ ΜΕ ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΟ LCIS



Χατζόπουλος Σταύρος

Ασθενής 58 ετών, προσήλθε λόγω ψηλαφητής βλάβης Αρ Μαστού, διαμέτρου περίπου 2,5εκ, με ύποπτους κλινικούς χαρακτηριστές (12^η ώρα, παραθηλαίως), χωρίς λοιπά παθολογικά κλινικά ευρήματα (Μασχάλες ΚΦ). Το μέγεθος των μαστών ήταν C-Cup. Η τελευταία ΜΓΦ (2019) ήταν φυσιολογική. Στο οικογενειακό της ιστορικό, η μητέρα της νόσησε από Ca Μαστού (64 ετών - απεβίωσε 66ετών από μεταστατική νόσο). Ο αρχικός απεικονιστικός έλεγχος (ΜΓΦ & US) έδειξε μία περιοχή ασύμμετρης συρροής αδενικού στοιχείου με ακτινοειδείς προσεκβολές οπισθοθηλαίως, που υπερηχογραφικά αντιστοιχούσε σε υποηχοϊκό μόρφωμα 2,2εκ (BR4B). Επίσης φάνηκε μια 2η περιοχή αυξημένης ακτινοσκοιρότητας κεντρικά με συνοδές μικροεπασβεστώσεις μη ειδικού τύπου με τάση συρροής. Εστιακά είχαμε πάχυνση φλοιώδους μοίρας ενός λεμφαδένα χωρίς διαταραχή αρχιτεκτονικής του. Ακολούθως, ο MRI έλεγχος ανέδειξε εκτός της κύριας εστίας στην 12 ώρα (2,5εκ) 2 έτερες αλλοιώσεις παρόμοιων χαρακτήρων 4,5 & 5,5mm

όπισθεν της κύριας βλάβης και στην περιφέρεια της 3ης ώρας αντίστοιχα (καμπύλη εμπλουτισμού II). Εικόνα συνηγορούσα υπέρ πολυεστιακής διηθητικής εξεργασίας. Η απόσταση των πιο απομακρυσμένων εστιών μεταξύ 12^{ης} και 3^{ης} ώρας ήταν 5,5εκ. Η διαδερμική βιοψία από τις 2 μεγαλύτερες αλλοιώσεις έδειξε Gr II, διηθητικό αδενοκαρκίνωμα κλασσικού λοβιακού τύπου με ανοσοφαινότυπο ER:100%, PR:85%, Her2: 3% (-), Ki67:30%. Η FNA Αρ Μασχάλης ήταν αρνητική. Η ασθενής υποβλήθηκε σε **bracketing ογκοπλαστική WLE & SLNBx (φωτό)**. Η ιστολογική έδειξε πολυεστιακό λοβιακό αδενοκαρκίνωμα κλασσικού τύπου (3, 0,8, 0,8 & 0,4εκ) με συνοδό παρουσία εκτεταμένου LCIS κλασσικού τύπου με παζετοειδή επέκταση στους γύρω πόρους συνολικής έκτασης 4 εκ. Το εγγύτερο όριο μετρήθηκε στα 3mm (και αφορούσε την εστία 3^{ης} ώρας). Ένας από τους 6 λεμφαδένες που παρασκευάστηκαν παρουσίασε μετάσταση με εξωλεμφαδενική επέκταση. Συζητώντας με την ασθενή, αποφασίσαμε λόγω της αναντιστοιχίας απεικονι-

στικών και ιστολογικών ευρημάτων αλλά επιπλέον και της μεγάλης έκτασης του LCIS να προχωρήσουμε σε συμπληρωματική μαστεκτομή, λεμφαδενικό καθαρισμό (στοχεύοντας στην αποφυγή ακτινοθεραπείας) και αποκατάσταση. Στην ιστολογική φάνηκε υπολειμματική εστία 0,5εκ Grade 2, ILC σε γειτονία με την ελλειμματική κοιλότητα και πολλαπλές διάσπαρτες εστίες LCIS στο υπόλοιπο μαζικό παρέγχυμα. Παρασκευάστηκαν επιπλέον 6 λεμφαδένες αρνητικοί για μεταστάσεις (συνολικά 1/12). Η γονιδιακή υπογραφή του παρασκευάσματος έδειξε ότι πρόκειται για βλάβη υψηλού κινδύνου και τελικά η ασθενής υποβλήθηκε σε χημειοθεραπεία και ορμονοθεραπεία.

Σχολιασμός επί των αποτελεσμάτων της ψηφοφορίας

Στο ερώτημα της διαγνωστικής προσέγγισης το κοινό έκρινε (95%) πως η MRI μαστών είναι απαραίτητη στην απεικονιστική διερεύνηση πριν την διενέργεια διαδερμικής βιοψίας, πράγμα στο οποίο συμφώνησε και





ο κύριος σχολιαστής κ. Φλέσσας. Το κοινό θεώρησε με ποσοστό 56% πως είναι απαραίτητη η βιοψία από όλες τις βλάβες (3) που αναδείχθηκαν ενώ το 28% θεώρησε αρκετή την ιστολογική διάγνωση από τις δύο πιο απομακρυσμένες βλάβες. Το σχόλιο του κ. Φλέσσα, χωρίς να υπάρχει αντίθετη γνώμη από το panel των σχολιαστών, ήταν πως αν υπάρχει δυνατότητα ιστολογικής διάγνωσης όλων των βλαβών αυτό θα ήταν το ιδανικό. Κοινό (86%) και σχολιαστές συμφώνησαν πως είναι απαραίτητη η διαδερμική βιοψία και από τον ύποπτο μασχαλιαίο λεμφαδένα. Στο ερώτημα της χειρουργικής αντιμετώπισης μετά τη βιοψία το κοινό διχάστηκε ανάμεσα στην μαστεκτομή/βιοψία λεμφαδένα φρουρού/αποκατάσταση και στην εκτομή με διατήρηση μαστού/βιοψία λεμφαδένα φρουρού. Ο κ. Φλέσσας τάχθηκε υπέρ της μαστεκτομής (πολυκεντρική νόσος, λοβιακό καρκίνωμα) ενώ ο κ. Κοντός υποστήριξε πως λόγω μεγάλου μεγέθους μαστών και εντόπισης των

βλαβών στο άνω έξω τεταρτημόριο η ασθενής θα μπορούσε να έχει μια ευκαιρία διατήρησης του μαστού με χρήση κάποιας ογκοπλαστικής τεχνικής και ενδεχόμενα μαστεκτομή σε δεύτερο χειρουργείο στην περίπτωση μη επίτευξης υγιών ορίων. Ο κ. Βενιζέλος σχολίασε πως σε κάθε περίπτωση για να ληφθεί απόφαση για χειρουργική αντιμετώπιση, ειδικά αν επρόκειτο για μαστεκτομή, θα ζητούσε ιστολογική ταυτοποίηση και της τρίτης βλάβης. Στο ερώτημα μετά την αρχική συντηρητική εκτομή απαιτείται επιπλέον χειρουργική αντιμετώπιση ή αν μπορούμε να προχωρήσουμε στην επιλογή της κατάλληλης επικουρικής θεραπείας το κοινό διχάστηκε με αντίστοιχα ποσοστά 42% και 54%. Ο κ. Φλέσσας στο σχόλιό του τάχθηκε υπέρ της μαστεκτομής (πολυκεντρική νόσος, λοβιακό καρκίνωμα, εξωλεμφαδενική μετάσταση στη μασχάλη). Υπέρ της επιπλέον χειρουργικής αντιμετώπισης τάχθηκε και ο κ. Ασκοξυλάκης με την προσθήκη λεμφαδενικού καθαρισμού λόγω

εξωλεμφαδενικής μετάστασης και χωρίς δεδομένα (AMAROS trial, 2011 trial) για την αξία της ακτινοθεραπείας σε τέτοιες ασθενείς. Ο κ. Βενιζέλος υποστήριξε πως η παρουσία ενός διηθημένου λεμφαδένα από έξι, ακόμη και με εξωλεμφαδενική επέκταση, δεν θα ήταν λόγος για λεμφαδενικό καθαρισμό εφ' όσον η μασχάλη ακτινοβοληθεί, γνώμη που στήριξε και ο κ. Βερίγος. Στο ερώτημα ποια θα ήταν η επιλογή της επί πλέον χειρουργικής θεραπείας το κοινό ψήφισε (55%) την επιλογή μαστεκτομή/λεμφαδενικό καθαρισμό/σύγχρονη αποκατάσταση. Οι κ.κ. Βενιζέλος και Βερίγος υποστήριξαν την αποφυγή του λεμφαδενικού καθαρισμού και πάλι. Στο ερώτημα για την επικουρική θεραπεία το κοινό ψήφισε την διενέργεια ελέγχου με γονιδιακή υπογραφή του όγκου σε ποσοστό 50% και την επιπλέον χορήγηση ακτινοθεραπείας και ορμονοθεραπείας σε ποσοστό 35%. Με την δεύτερη άποψη συντάχθηκε και το panel των σχολιαστών.

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 10: ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ (BRCA 1/2) ΚΑΙ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΩΟΘΗΚΙΚΟΥ CA



Παρπούδη Στυλιανή

Θήλυ ασθενής 49 ετών, μετεμμηνοπαυσιακή, προσήλθε το 2021 στα Εξωτερικά Ιατρεία του Χειρουργικού Ογκολογικού Τμήματος Μαστού του Α.Ν.Θ. «Θεαγνεύειου» λόγω ψηλαφητού μορφώματος αριστερού μαστού. Στο ατομικό της αναμνηστικό αναφέρεται ολική υστερεκτομή μετ' εξαρτημάτων και μερική επιπλοεκτομή το 2015 λόγω

αμφοτερόπλευρου οροθηλώδους Ca ωοθηκών, grade III, με εκτεταμένες νεοπλασματικές εμφυτεύσεις στον ορογόνο της μήτρας και περιτοναϊκές εμφυτεύσεις (στάδιο νόσου IIIB). Ακολούθησαν 6 κύκλοι επικουρικής χημειοθεραπείας με ταξάνη και καρμποπλατίνη και εν συνεχεία η ασθενής ετέθη σε τακτική παρακολούθηση. Το 2017, έπειτα από

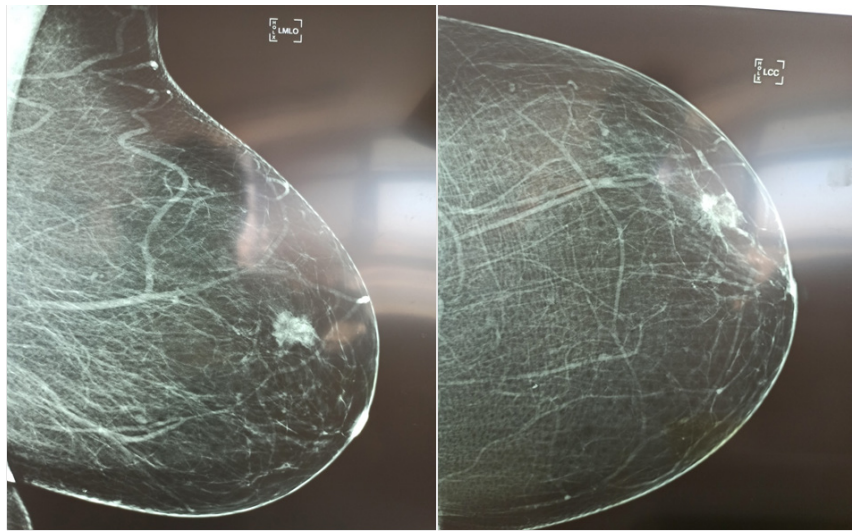
κατευθυνόμενη βιοψία, επιβεβαιώθηκε υποτροπή της νόσου με την εμφάνιση ενδοκοιλιακής βλάβης 10cm. Προηγήθηκαν 6 κύκλοι χημειοθεραπείας με ταξάνη, καρμποπλατίνη και μπεβασιζουμάμπη και στη συνέχεια η ασθενής υπεβλήθη σε ερευνητική λαπαροτομία, εκτομή περιτοναϊκής εμφύτευσης και συμπληρωματική επιπλοεκτομή, όπου



ανευρέθηκαν υπολειμματικές εστίες υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδους καρκινώματος συμβατού με το ιστορικό της. Ακολούθησαν 4 κύκλοι χημειοθεραπείας με καρμποπλατίνη και δοξορουμπικίνη και προτάθηκε γονιδιακός έλεγχος ο οποίος ανέδειξε ετερόζυγη γαμετική μετάλλαξη στο εξόνιο 19 του BRCA2 ογκογονιδίου και η ασθενής ετέθη σε PARP inhibitor (Olaparib). Στο ραντεβού της στα Εξωτερικά Ιατρεία της Κλινικής, από το μαστογραφικό έλεγχο φάνηκε μια ακανόνιστη περιοχή με ασαφή όρια και διαταραχή της αρχιτεκτονικής στο άνω έξω τεταρτημόριο του αριστερού μαστού (BR5) και στο υπερηχογράφημα στη 2η ώρα αριστερά ένα ανώμαλο μόρφωμα 20mm με αγγείωση. Η βιοψία με τέμνουσα βελόνη ανέδειξε διηθητικό Ca των πόρων του μαστού, NST, grade 2, ER 130, PR 0, cerbB2 +2, ki67 70%, SISH αρνητικό. Η ασθενής υπεβλήθη σε τμηματοεκτομή αριστερού μαστού και βιοψία φρουρού λεμφαδένα σύστοιχα, ο οποίος στην ταχεία βιοψία ήταν αρνητικός. Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε διηθητικό Ca των πόρων του μαστού, διαστάσεων 2x1.6 cm, NST, grade 3 και μικρομετάσταση στο φρουρό λεμφαδένα (N 1mi/1), ER 265, PR 2, cerbB2 +2, ki67 45%, SISH αρνητικό. Στο Ογκολογικό Συμβούλιο αποφασίστηκε έναρξη επικουρικής ορμονοθεραπείας (αναστολέας αρωματάσης) και συνέχιση του Olaparib. Τέσσερις μήνες μετά το χειρουργείο η ασθενής εμφάνισε λευκοπενία και εμπύρετο και διεγνώσθη με T οξεία μυελογενή λευχαιμία. Έγινε διακοπή του Olaparib και ετέθη από τους αιματολόγους σε αγωγή με αζακιτιδίνη και βενετοκλάξη και στενή παρακολούθηση.

Σχόλια επί της ψηφοφορίας

Στην ερώτηση για τη διαγνωστική προσέγγιση της ασθενούς με κλινική και απεικονιστική βλάβη στο μαστό και με το ιστορικό του ωθηκικού καρκίνου, το κοινό ψήφισε (52%) την περαιτέρω διερεύνηση με MRI μαστών, βιοψία με βελόνη και έλεγχο σταδιοποίησης. Ο κ. Λάζαρος Παπαδόπου-



λος, κύριος σχολιαστής, συμφώνησε με την άποψη του κοινού ενώ ο κ. Κοντός σχολίασε πως η διενέργεια MRI σε ασθενή με μαστούς σε λιπώδη υποστρόφη (BIRADS A) δεν προσφέρει κάτι επιπλέον διαγνωστικά. Στο ερώτημα της αρχικής αντιμετώπισης μετά την διάγνωση το κοινό πρότεινε (83%) την χειρουργική θεραπεία, άποψη με την οποία συμφώνησε και το panel των σχολιαστών. Η επιλογή της χειρουργικής θεραπείας δίχασε τους συμμετέχοντες. Το 44% πρότεινε ογκεκτομή και ΒΛΦ ενώ το 41% πρότεινε αμφοτερόπλευρη μασεκτομή, αποκατάσταση και ΒΛΦ στην πάσχουσα πλευρά πιθανότατα λόγω της BRCA2 μετάλλαξης. Ο κ. Παπαδόπουλος τάχθηκε υπέρ της συντηρητικής επέμβασης τονίζοντας πως ο κίνδυνος θανάτου της ασθενούς από τον ωθηκικό καρκίνο δεν άφηνε πολλά περιθώρια για όφελος από προφυλακτική επέμβαση στο μαστό, γνώμη που υποστήριξε επίσης ο κ. Κοντός συμπληρώνοντας πως η λήψη ταμοξιφένης ή άλλης ορμονοθεραπείας θα μείωνε επιπλέον τον κίνδυνο εμφάνισης ενός νέου ορμονοεξαρτώμενου καρκίνου. Στην ερώτηση για την επιλογή επικουρικής συστηματικής θεραπείας το κοινό ψήφισε υπέρ του ελέγχου με γονιδιακή υπογραφή του όγκου (74%) ενώ μόνο το 21% τάχθηκε υπέρ της χορήγησης χημειοθεραπείας. Το panel των σχολιαστών

υποστήριξε την άποψη της χορήγησης χημειοθεραπείας αλλά τέθηκε επίσης το ερώτημα πόσο είναι εφικτή η διενέργεια γονιδιακής υπογραφής σε ασθενή υπό θεραπεία με PARP →. Το 73% του κοινού τάχθηκε υπέρ της χορήγησης επικουρικής ακτινοθεραπείας γνώμη που βρήκε σύμφωνο και το panel των σχολιαστών. Σχετικά με τη συστηματική επικουρική θεραπεία το κοινό επέλεξε την συνέχιση του Olaparib και την χορήγηση ορμονοθεραπείας. Ο κ. Παπαδόπουλος σχολίασε πως υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα για τη συγχορήγηση PARP inhibitors με ορμονοθεραπεία ενώ η κα. Λινάρδου στήριξε τη συνέχιση της θεραπείας με Olaparib ως θεραπεία συντήρησης για τον ωθηκικό καρκίνο και την προσθήκη ορμονοθεραπείας και ίσως CDK 4/6 inhibitor. Στο τέλος της συζήτησης η κα. Λινάρδου αναφέρθηκε στη σπάνια (συχνότητα 0.75%) αλλά πολύ σοβαρή επιπλοκή της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας μετά μακροχρόνια χορήγησης PARP inhibitors και ειδικά Olaparib.



 **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 προεμμηνασιακές, μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας¹.

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

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

 **IPSEN**
Innovation for patient care

IPSEN MON. ΕΠΕ

ΑΓΙΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ 63, 174 56 ΑΛΙΜΟΣ, ΑΘΗΝΑ
ΤΗΛ.: 210 9843324, 210 9858930, FAX: 210 9887911
E-mail: ipsenepe@ipsen.com, <http://www.ipsen.gr>

Τηλέφωνα Φαρμακοεπαγρύπνησης: 210 9843324, 210 9858930



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



Histocore

Πιστόλι βιοψίας σταθερής εκτόνωσης



- ⦿ Αυτόματα και ημιαυτόματα λειτουργία
- ⦿ Επιλογή μήκους δείγματος ιστού
- ⦿ Φορτιση και λήψη με το ένα χέρι





The next level in ultrasound breast biopsy procedures

BD EleVation™ Breast Biopsy System

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

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

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



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

Bard Hellas S.A.
1 Filellinon str. & Megalou Alexandrou, Gr 16452, Argiroupoli, Athens, Greece
Phone: +30 210 969 0770, Fax: +30 210 962 8810, www.bd.com/Greece
BD-49287
© 2018 BD. BD, BD Logo, and all other trademarks are property of Becton, Dickinson and Company.

CE
2797

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





Πρόβλεψη = Βεβαιότητα

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

Το μόνο test
με ξεκάθαρη
πρόβλεψη
οφέλους από τη
χημειοθεραπεία

Κλινική Μελέτη

RxPONDER

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

Κλινική Μελέτη

TailorX

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

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

ΝΑΙ

Χημειοθεραπεία

ΟΧΙ

Χημειοθεραπεία

Καλύπτεται από τον ΕΟΠΥΥ
για N0 & N1

Συστήνεται
στις κατευθυντήριες οδηγίες
ASCO^o & NCCN^o

oncotypeDX^o
Breast Recurrence Score

1. Sparano et al. N Engl J Med. 2015.
2. Sparano et al. N Engl J Med. 2018.
3. Petkov et al. npj Breast Cancer. 2016.
4. Stemmer et al. npj Breast Cancer. 2019.
5. Kalinsky et al. SABCs 2020. GS3-00.
6. Albain et al. Lancet Oncol. 2010.
7. Zhang et al. Breast Can Res Treat. 2020.
8. Stemmer et al. npj Breast Cancer. 2017.



GeneKor

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

**MSD**

INVENTING FOR LIFE

ΣΚΟΠΟΣ ΜΑΣ, Η ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ

ΣΤΗΝ MSD, ΑΝΑΚΑΛΥΠΤΟΥΜΕ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΙΔΙΑ ΤΗ ΖΩΗ

Αναζητούμε συνεχώς νέες θεραπείες, γιατί έχουμε ένα σκοπό: θέλουμε οι ανακαλύψεις μας να προσφέρουν περισσότερη και καλύτερη ζωή, σε όσο το δυνατό περισσότερους ανθρώπους παγκοσμίως.

Στην MSD πρωτοπορούμε στην έρευνα γιατί ο κόσμος μας έχει ανάγκη από θεραπείες για τον καρκίνο, τη νόσο Αλτσχάιμερ, τον ιό HIV και πλήθος άλλων παθήσεων, που ταλαιπωρούν ανθρώπους και ζώα σε όλο τον κόσμο.

Στόχος μας, να βοηθήσουμε τους ανθρώπους να απαλλαγούν από τις πιο δύσκολες και απαιτητικές ασθένειες, για να εξακολουθούν να δημιουργούν, να απολαμβάνουν και να ζουν μια καλύτερη ζωή.

MSD. **Inventing** for Life.

535/17-MSD-10/17

Ακολουθήστε μας:



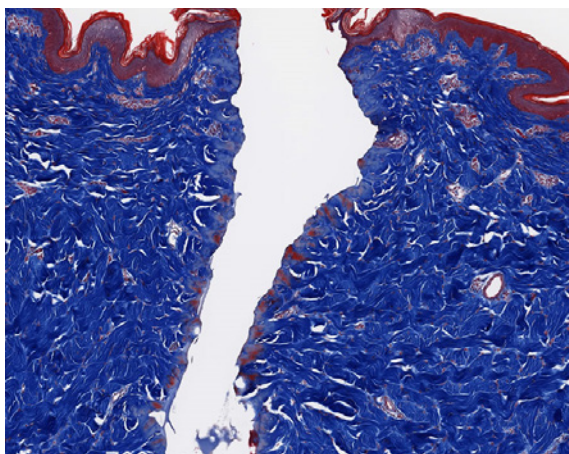
Copyright © 2022 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates. All rights reserved.



**PLASMA
SMOKE
EVACUATION**

**Surgical
Smoke Can
Do Harm**

**Opportunities
to protect the
OR staff**



P2B Plasma with smoke evacuation

- Τομή με μεγάλη ακρίβεια κοπής σε πυκνό μαστό
- Σημαντική μείωση στο ύγρωμα
- Ελάχιστη θερμική καταστροφή του παρακείμενου ιστού
- Μειωμένη ζώνη νέκρωσης



MAZMEDICAL
MEDICAL INNOVATIONS

WWW.MAZMEDICAL.GR
T.213 0385462
INFO@MAZMEDICAL.GR





Οι ασθενείς με **HER2+** καρκίνο του μαστού αφιερώνουν
έως 100 ώρες κάθε χρόνο για την θεραπεία τους.¹²

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

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

Η εγκαθιδρυμένη θεραπεία για τον **HER2+** καρκίνο του μαστού πλέον χορηγείται σε πολύ λιγότερο χρόνο^{12,4,11} και δίνει την δυνατότητα μείωσης της απόρριψης ποσοτήτων φαρμάκου λόγω ρύθμισης της δόσης και δύναται να απελευθερώσει έως

70%

του χρόνου του νοσηλευτικού προσωπικού¹²⁻¹⁵

& 90%

του χρόνου που περνάει ο ασθενής στην καρέκλα έγχυσης¹²⁻¹⁵

PHESGO[®]
PERTUZUMAB-TRASTUZUMAB
Go there

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

Πληροφορίες για την ασφάλεια: Για Επαγγελματίες Υγείας

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

Πληροφορίες για την κύηση: Για Επαγγελματίες Υγείας

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

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

PHESGO Τρόπος διάθεσης: Με περιορισμένη ιατρική συνταγή.

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

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

Βιβλιογραφία

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

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους - κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Πρέπει να γίνεται αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να αναφέρονται ως εξής: **Ελλάδα:** στη Μονάδα Φαρμακοεπαγρύπνησης της Roche (Hellas) Α.Ε., είτε αποστέλλοντας e-mail (hellas.drugsafety@roche.com), είτε τηλεφωνικώς (+30 2106166100). **Κύπρος:** στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης της εταιρείας Γ.Α. Σταμάτης & Σία Λτδ, είτε αποστέλλοντας e-mail (drugsafety@stamatism.com), είτε τηλεφωνικώς (+357 22-257200) ή μέσω Φαξ (+357 22-257300).

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

Ελλάδα: ROCHE (Hellas) Α.Ε.

Αλαμάνας 4 & Δελφών,
151 25 Μαρούσι, Αττική, Τηλ.: 210 6166100,
email: hellas.medinfo@roche.com
800 111 93 00 (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)

Κύπρος: Γ.Α. Σταμάτης & Σία Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76



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

Phesgo 600 mg/600 mg ενέσιμο διάλυμα

Phesgo 1200 mg/600 mg ενέσιμο διάλυμα

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

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

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

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



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

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

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

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

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



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

Ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία: Στην βασική δοκιμή CLEOPATRA στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού, η συνολική συχνότητα των αναφερθέντων από τον ερευνητή συμβάντων υπερευαίσθησιας/αναφυλαξίας κατά τη διάρκεια ολόκληρης της περιόδου θεραπείας ήταν 9,3% στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 11,3% στην ομάδα υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη, εκ του οποίου το 2,5% και το 2,0% ήταν 3ου-4ου βαθμού κατά NCI-CTCAE, αντίστοιχα. Συνολικά, 2 ασθενείς στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 4 ασθενείς στην ομάδα υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη εμφάνισαν συμβάντα, τα οποία περιγράφηκαν από τον ερευνητή ως αναφυλαξία (βλ. παράγραφο 4.4). Συνολικά, η πλειοψηφία των αντιδράσεων υπερευαίσθησιας ήταν ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα και υποχώρησαν κατά τη θεραπεία. Βάσει των τροποποιήσεων που έγιναν στη θεραπεία της μελέτης, οι περισσότερες αντιδράσεις εκτιμήθηκαν ως δευτερεύουσες στις εγχύσεις δοσεταξέλης. Στις μελέτες εισαγωγικής και επικουρικής θεραπείας, τα συμβάντα υπερευαίσθησιας/αναφυλαξίας ήταν συνήθως με αυτά που παρατηρήθηκαν στη μελέτη CLEOPATRA. Στη μελέτη NEOSPHERE, δύο ασθενείς στην ομάδα της περτουζουμάμπης και στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με δοσεταξέλη εμφάνισαν αναφυλαξία. Τόσο στη μελέτη TRYPHAENA όσο και στην APHINITY, η συνολική συχνότητα υπερευαίσθησιας/αναφυλαξίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη και TCH (13,2% και 7,6%, αντίστοιχα), εκ του οποίου το 2,6% και το 1,3%, αντίστοιχα, αφορούσε συμβάντα 3ου-4ου βαθμού κατά NCI-CTCAE. **Εμπύρετη ουδεροτεπενία: Phesgo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία:** Στη βασική δοκιμή FEDERICA, εμπύρετη ουδεροτεπενία παρατηρήθηκε στο 6,5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phesgo και στο 5,6% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη. Όπως και στις βασικές δοκιμές ενδοφλέβιας περτουζουμάμπης και τραστοζουμάμπης, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδεροτεπενίας μεταξύ των Ασιατών ασθενών που έλαβαν ενδοφλέβια θεραπεία με περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη (13,0%), ομοίως, η συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδεροτεπενίας ήταν υψηλότερη στους Ασιάτες ασθενείς που έλαβαν υποδόρια θεραπεία με Phesgo (13,7%). **Ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία:** Στην βασική δοκιμή CLEOPATRA, η πλειοψηφία των ασθενών και στις δύο ομάδες θεραπείας εμφάνισε τουλάχιστον ένα συμβάν λευκοπενίας (63,0% των ασθενών στην ομάδα υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη και 58,3% των ασθενών στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο), εκ των οποίων η πλειοψηφία ήταν συμβάντα ουδεροτεπενίας (βλ. παράγραφο 4.4). Παρατηρήθηκε εμπύρετη ουδεροτεπενία στο 13,7% των ασθενών υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη και στο 7,6% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Και στις δύο ομάδες θεραπείας, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισε εμπύρετη ουδεροτεπενία ήταν το υψηλότερο στον πρώτο κύκλο της θεραπείας και μειώθηκε σταδιακά στη συνέχεια. Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδεροτεπενίας παρατηρήθηκε μεταξύ Ασιατών ασθενών και στις δύο ομάδες θεραπείας συγκριτικά με τους ασθενείς από άλλες φυλές και άλλες γεωγραφικές περιοχές. Μεταξύ των Ασιατών ασθενών, η συχνότητα εμφάνισης της εμπύρετης ουδεροτεπενίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη (25,8%) συγκριτικά με την ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (11,3%). Στη μελέτη NEOSPHERE, το 8,4% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη εμφάνισε εμπύρετη ουδεροτεπενία συγκριτικά με το 7,5% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη. Στη μελέτη TRYPHAENA, η εμπύρετη ουδεροτεπενία σημειώθηκε στο 17,1% των ασθενών που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη + TCH και στο 9,3% των ασθενών που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη μετά από FEC. Στη μελέτη TRYPHAENA, η επίπτωση της εμπύρετης ουδεροτεπενίας ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν έξι κύκλους περτουζουμάμπης συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν τρεις κύκλους περτουζουμάμπης, ανεξάρτητα από τη χορηγηθείσα χημειοθεραπεία. Όπως και στη μελέτη CLEOPATRA, μια υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ουδεροτεπενίας και εμπύρετης ουδεροτεπενίας παρατηρήθηκε μεταξύ Ασιατών ασθενών συγκριτικά με άλλους ασθενείς σε αμφότερες τις μελέτες εισαγωγικής θεραπείας. Στη μελέτη NEOSPHERE το 8,3% των Ασιατών ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη εμφάνισε εμπύρετη ουδεροτεπενία συγκριτικά με το 4,0% των Ασιατών ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη. Στη μελέτη APHINITY, εμπύρετη ουδεροτεπενία παρουσίασε το 12,1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περτουζουμάμπη και το 11,1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Όπως και στις μελέτες CLEOPATRA, TRYPHAENA και NEOSPHERE, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδεροτεπενίας στους Ασιάτες ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περτουζουμάμπη σε σχέση με τους ασθενείς άλλων φυλών της μελέτης APHINITY (15,9% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε περτουζουμάμπη και 9,9% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο). **Διάρροια:** Phesgo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία: Στην βασική δοκιμή FEDERICA, διάρροια σημειώθηκε στο 81,7% των ασθενών υπό θεραπεία με Phesgo και στο 59,1% των ασθενών υπό θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη. Αναφέρθηκε διάρροια ≥ 3ου βαθμού στο 7,3% των ασθενών του σκέλους του Phesgo έναντι 5,2% στο σκέλος της ενδοφλέβιας περτουζουμάμπης και τραστοζουμάμπης. Η πλειοψηφία των αναφερθέντων συμβάντων ήταν 1ου ή 2ου βαθμού ως προς την βαρύτητά τους. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διάρροιας (όλων των βαθμών) αναφέρθηκε κατά τη διάρκεια της στοχευμένης θεραπείας και χημειοθεραπείας με ταξάνη (57,7% των ασθενών του σκέλους που έλαβε θεραπεία με Phesgo έναντι 53,6% των ασθενών του σκέλους που έλαβε θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη) (βλ. παράγραφο 4.4). **Ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία:** Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού, διάφορα σημειώθηκαν στο 68,4% των ασθενών υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη και στο 48,7% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4). Τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπια έως μέτρια σε βαρύτητα και ση-



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

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

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

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

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

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

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



Ελληνική Χειρουργική
Εταιρεία Μαστού
www.exem.gr

90

Πανελλήνιο
Συνέδριο
Ελληνικής
Χειρουργικής
Εταιρείας
Μαστού

24-26

Νοεμβρίου 2023

Royal Olympic Hotel

Προθεσμία υποβολής
εργασιών έως
20 Οκτωβρίου 2023

Για την online
υποβολή εργασιών
www.exem2023.gr

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ:

Μιχαλακοπούλου 105, 11527, Αθήνα
Τηλ: +30 210 7711673, Fax: +30 210 7711289
congress2@prctravel.gr • www.prctravel.gr

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