
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ



ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ και ΔΙΟΙΚΗΣΗ της ΥΓΕΙΑΣ»

“Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του Eribulin για την θεραπεία τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου του μαστού μετά από δύο ή περισσότερα προηγούμενα σχήματα χημειοθεραπείας”

Αναγνωστοπούλου Αγγέλα

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Οικονομικής Επιστήμης
του Πανεπιστημίου Πειραιώς για την απόκτηση
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στα Οικονομικά και Διοίκηση της Υγείας.

Πειραιάς, 2019

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ



ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ και ΔΙΟΙΚΗΣΗ της ΥΓΕΙΑΣ»

“Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του Eribulin για την θεραπεία τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου του μαστού μετά από δύο ή περισσότερα προηγούμενα σχήματα χημειοθεραπείας”

Αναγνωστοπούλου Αγγέλα, Α.Μ.: ΟΔΥ/1602

Επιβλέπων: Ράικου Μαρία, Επίκουρη Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Πειραιά

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Οικονομικής Επιστήμης
του Πανεπιστημίου Πειραιώς για την απόκτηση
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στα Οικονομικά και Διοίκηση της Υγείας.

Πειραιάς, 2019

UNIVERSITY of PIRAEUS



DEPARTMENT of ECONOMICS

M.Sc. in Health Economics and Management

“Cost-effectiveness analysis of Eribulin for treating locally advanced or metastatic breast cancer after two or more prior chemotherapy regimens”

Anagnostopoulou Angela

Master Thesis submitted to the Department of Economics
of the University of Piraeus in partial fulfillment of the requirements
for the degree of M.Sc. in Health Economics and Management

Piraeus, Greece, 2019

Στην οικογένειά μου

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής μου εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλους όσους συνέβαλαν με τον τρόπο τους στη υλοποίησή της.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου κα. Ράικου Μαρία, για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα ιδιαίτερα ενδιαφέρον θέμα και για την ουσιαστική επιστημονική υποστήριξη και καθοδήγηση που μου παρείχε.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τους φίλους ογκολόγους γιατρούς για τις σημαντικές πληροφορίες που μου έδωσαν απαντώντας πάντα με προθυμία στις ερωτήσεις μου.

Τέλος δεν θα μπορούσα να παραλείψω την οικογένεια μου και τους φίλους μου που ήταν δίπλα μου και με στήριζαν κατά τη διάρκεια των σπουδών μου σε αυτό το μεταπτυχιακό πρόγραμμα.

«Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του Eribulin για την θεραπεία τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου του μαστού μετά από δύο ή περισσότερα προηγούμενα σχήματα χημειοθεραπείας»

Σημαντικοί όροι: Προχωρημένος ή Μεταστατικός Καρκίνος του Μαστού, οικονομική αξιολόγηση, μοντέλο Markov, QALY, ICER, Eribulin, TPC

Περίληψη

Υπόβαθρο: Ο καρκίνος του μαστού θεωρείται μακράν ο πιο κοινός τύπος καρκίνου στις γυναίκες στον κόσμο. Ακόμα, πρέπει να σημειωθεί πως σε προχωρημένο στάδιο δεν υπάρχει ενιαία καθιερωμένη θεραπευτική προσέγγιση. Το Eribulin σύμφωνα με την κλινική μελέτη EMBRACE κατέδειξε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην συνολική επιβίωση (OS) και στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε τουλάχιστον δυο χημειοθεραπευτικά σχήματα συμπεριλαμβανομένης μιας αρνθρακυκλίνης και μιας ταξάνης. Το Eribulin αποτελεί το πιο πρόσφατα αδειοδοτημένο χημειοθεραπευτικό φάρμακο σε αρκετές χώρες συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας, για την θεραπεία ενήλικων ασθενών με προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού που έχει εξελιχθεί μετά από τουλάχιστον ένα χημειοθεραπευτικό σχήμα. Η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του Eribulin σε σύγκριση με τις ήδη υπάρχουσες θεραπείες (ομάδα TPC) για την αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου του μαστού δεν έχει αξιολογηθεί στην Ελλάδα.

Στόχος: Ο στόχος της παρούσας μελέτης είναι να εκτιμηθεί το κόστος και η αποτελεσματικότητα τη θεραπείας με Eribulin σε σύγκριση με τις υπάρχουσες θεραπείες (ομάδα TPC) που δίνονται σε ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού οι οποίοι έχουν λάβει ήδη τουλάχιστον δυο χημειοθεραπευτικά σχήματα.

Μέθοδος: Για την ανάλυση έγινε χρήση του μοντέλου Markov. Πηγή δεδομένων αποτέλεσαν η διεθνή και η ελληνική βιβλιογραφία. Όσον αφορά την αποτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας η ανάλυση βασίστηκε στα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης EMBRACE. Η ανάλυση έγινε από την οπτική γωνία του Ελληνικού Εθνικού Συστήματος Υγείας. Το μοντέλο επιβίωσης χωρίζεται σε τρεις καταστάσεις υγείας, χωρίς εξέλιξη της ασθένειας (PFS), με πρόοδο της νόσου(PD) και θάνατο. Η υποθετική ομάδα ασθενών ήταν 55 ετών από την έναρξη της θεραπείας έως το θάνατο σε κύκλους ενός μήνα. Δεδομένα και πιθανότητες για το PFS και το OS αντλήθηκαν από την κλινική

μελέτη αναφοράς (EMBRACE) ενώ έγινε γενίκευση των αποτελεσμάτων για χρονικό διάστημα 60 μηνών το οποίο θεωρείται πως ισοδυναμεί με το προσδόκιμο ζωής των ασθενών (lifetime analysis). Το κόστος και η αποτελεσματικότητα υπολογίστηκαν από το συνδυασμό χρήσης ιατρικών πόρων, με τις μοναδιαίες τιμές τους και την ποιότητα ζωής που αντιστοιχεί σε κάθε μια από τις τρεις καταστάσεις υγείας. Η επιβίωση, τα κερδισμένα έτη ζωής (LY's) και τα ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής (QALY's) αποτελούν τους δείκτες κλινικής αποτελεσματικότητας του μοντέλου. Τέλος πραγματοποιήθηκε ανάλυση ευαισθησίας για να αντιμετωπιστεί η αβεβαιότητα γύρω από τις παραμέτρους του μοντέλου (one way sensitivity analysis).

Αποτελέσματα: Το φάρμακο Eribulin συγκρινόμενο με τις ήδη υπάρχουσες θεραπείες (ομάδα TPC) για την αντιμετώπιση των ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού βρέθηκε να έχει υψηλότερο κόστος ανά ασθενή και να αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης (LY's) και τα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής (QALY's). Ο δείκτης ICER εκτιμήθηκε ότι ανέρχεται στα 6280,934€ ανά QALY και στα 3683,917€ ανά κερδισμένο έτος ζωής (LY's) για όλη τη διάρκεια ζωής του ασθενή. Η ανάλυση ευαισθησίας έδειξε ότι τα αποτελέσματα είναι ευαίσθητα στην πιθανότητα προόδου της νόσου.

Συμπεράσματα: Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης το Eribulin συγκρινόμενο με την ομάδα TPC ως θεραπεία για τον τοπικά προχωρημένο η μεταστατικό καρκίνο του μαστού σε ασθενείς που έχουν ήδη λάβει δυο η περισσότερα χημειοθεραπευτικά σχήματα θεωρείται μια οικονομικά αποδοτική επιλογή θεραπείας στις τρέχουσες τιμές, για το Εθνικό Σύστημα Υγείας στην Ελλάδα.

“Cost-effectiveness analysis of Eribulin for treating locally advanced or metastatic breast cancer after two or more prior chemotherapy regimens”

Keywords: Advanced or Metastatic Breast Cancer, economic evaluation, Markov model, QALY, ICER, Eribulin, TPC

Abstract

Background: Breast cancer is by far considered the most common type of cancer among women in the world. Still, it should be noted that at an advanced stage there is no single established therapeutic approach. Eribulin according to the EMBRACE clinical trial demonstrated statistically significant improvements in overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients with advanced or metastatic breast cancer who had previously received at least two chemotherapeutic regimens including anthracyclines and taxanes. Eribulin is the most recently licensed chemotherapy drug in several countries including Greece for the treatment of adult patients with advanced or metastatic breast cancer after at least one chemotherapy regimen. The cost effectiveness of Eribulin compared to the existing treatments (TPC-group) for the treatment of metastatic breast cancer has not been evaluated in Greece.

Objective: The objective of this study is to assess the cost-effectiveness of Eribulin therapy compared to the existing treatments given in patients with advanced or metastatic breast cancer who have already received two or more chemotherapy regimens.

Method: The Markov model was used for the analysis. The source of data was derived from the international and Greek published literature. With regard to the clinical efficacy assessment, the analysis was based on the results of the EMBRACE clinical study. The viewpoint of the analysis was that of the Greek National Healthcare System. The survival model was divided into three health states, progression-free survival (PFS), progression disease (PD) and death. The hypothetical group of patients was 55 years of age from onset of the treatment to death, in one month cycles. Data and probabilities for PFS and PD were derived from the clinical trial EMBRACE and were extrapolated to a period of 60 months thus covering a lifetime analysis. Cost and clinical-effectiveness were calculated by combining the use of medical resources with their unit values and the quality of life that corresponds to each of the three health states. Survival, life years gained (LY's) and quality-adjusted life years gained (QALY's) are the clinical effectiveness indicators of

the model. Finally, a sensitivity analysis was performed to address the uncertainty surrounding the model parameters.

Results: Eribulin compared to existing treatments for the treatment of patients with locally advanced or metastatic breast cancer was found to have higher cost per patient and to increase overall survival (LY's) and overall survival adjusted for quality of life (QALY's). The incremental cost effectiveness ratio (ICER) was found to be 6280,934€ per QALY and 3683,917€ per life years gained (LY's), over the lifetime of patients. The results of the sensitivity analysis indicated that the ICER is sensitive to the values of the probabilities of disease progression.

Conclusions: According to the results of this study, Eribulin compared to TPC group as a treatment for locally advanced or metastatic breast cancer in patients who have already received two or more chemotherapy regimens is considered a cost-effective option at current prices for the National Healthcare System in Greece.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες	ix
Περίληψη	xi
Abstract	xiii
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	xv
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	xvii
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
A. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	3
1 ΚΕΦΑΛΑΙΟ.....	5
1.1 Οικονομική Υγείας.....	5
1.2 Η Έννοια της Αποδοτικότητας και της Ισότητας των Συστημάτων Υγείας	6
1.3 Οι Δαπάνες Υγείας.....	9
1.4 Παράγοντες που Επηρεάζουν τις Δαπάνες Υγείας.....	15
1.5 Οικονομική Ανάλυση και Λήψη Αποφάσεων στο Χώρο της Υγείας.....	20
1.6 Οικονομική Αξιολόγηση.....	21
2 ΚΕΦΑΛΑΙΟ.....	27
2.1 Η νόσος και πρόγνωση της.....	27
2.2 Επιδημιολογία της Νόσου	29
2.3 Επιδημιολογικά Στοιχεία για την Ελλάδα.....	38
2.4 Χαρακτηριστικά των Διαφορετικών Τύπων Καρκίνου του Μαστού.....	41
2.5 Βασικότεροι και Συχνότεροι Ιστολογικοί Τύποι Καρκίνου του Μαστού.....	44
2.5.1 In-situ πορογενές αδενοκαρκίνωμα (DCIS).....	44
2.5.2 In-situ λοβιακό αδενοκαρκίνωμα (LCIS).....	45
2.5.3 Δηθητικό Πορογενές Αδενοκαρκίνωμα (ICD).....	45
2.5.4 Δηθητικό λοβιακό αδενοκαρκίνωμα	48
2.5.5 Μοριακή Ταξινόμηση	50
2.6 Παράγοντες Κινδύνου του Καρκίνου του Μαστού.....	52
2.7 Πρόληψη Καρκίνου του Μαστού.....	55
2.8 Συμπτώματα και Διάγνωση του Καρκίνου του Μαστού.....	57
2.9 Σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού	60
2.10 Θεραπευτική Αντιμετώπιση του Καρκίνου του Μαστού.....	64
2.10.1 In-situ Καρκίνωμα.....	64
2.10.2 Δηθητικό Καρκίνωμα.....	65
2.10.2.1 Χειρουργική θεραπεία.....	65
2.10.2.2 Ακτινοθεραπεία	68
2.10.2.3 Συστημική Θεραπεία.....	69

2.11	Μετεγχειρητικοί Έλεγχοι και Κίνδυνος Υποτροπής.....	74
B.	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	77
3	ΚΕΦΑΛΑΙΟ.....	79
3.1	Σκοπός Μελέτης.....	79
3.2	Δεδομένα και Μέθοδος.....	80
3.3	Βασική Μελέτη Ενδιαφέροντος- EMBRACE.....	80
3.4	Προφίλ ασφαλείας φαρμάκου.....	87
3.5	Μέθοδος.....	89
3.5.1	Μοντέλο Ανάλυσης.....	90
3.5.2	Εκτίμηση Κλινική Αποτελεσματικότητα και QoL.....	92
3.5.3	Εκτίμηση Κόστους.....	99
3.5.3.1	Κόστος θεραπείας:.....	102
3.5.3.2	Κόστος χορήγησης θεραπειών:.....	104
3.5.3.3	Κόστος παρακολούθησης:.....	104
3.5.3.4	Κόστος διαχείρισης της νόσου στις καταστάσεις υγείας PFS και PD:.....	105
3.5.3.5	Κόστος διαχείρισης ΑΕ:.....	107
3.5.4	Εκτίμηση του δείκτη ICER.....	110
3.5.5	Ανάλυση ευαισθησίας.....	111
4	ΚΕΦΑΛΑΙΟ.....	115
4.1	Συζήτηση.....	115
4.1.1	Περιορισμοί Μελέτης.....	116
4.1.2	Σύγκριση με Άλλες Μελέτες.....	117
4.2	Συμπεράσματα.....	119
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	123
	ΞΕΝΗ.....	123
	ΕΛΛΗΝΙΚΗ.....	128
	ΔΙΑΔΙΚΤΥΟ.....	129
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α.....	131
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β.....	133
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ.....	133

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AE	Ανεπιθύμητες Ενέργειες	ITT	Intention to treat
ΑΕΠ	Ακαθάριστο Εγχώριο Προϊόν	KEN	Κλειστό Ενοποιημένο Νοσήλιο
ALND	Axillary Node Dissection	KM	Kaplan Meier
BCS	Breast Conserving Surgery	LABC	Locally Advanced Breast Cancer
BRCA	Breast Cancer	LHRH	Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
BSA	Body Surface Area	LY	Life Years
CBA	Cost Benefit Analysis	MBC	Metastatic Breast Cancer
CBC	Completed Blood Count	MRI	Magnetic Resonance Imaging
CEA	Cost Effectiveness Analysis	NICE	National Institute for Health and Care Excellence
CEA	Carcinoembryonic antigen	NSE	Neuron-specific Enolase
CHEK2	Checkpoint Kinase 2	OS	Overall Survival
CK	Cytokeratin	OHE	Οργανισμός Ηνωμένων Εθνών
CMA	Cost-Minimization Analysis	ΟΟΣΑ	Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης
CPA	Contralateral Prophylactic Mastectomy	ORR	Overall Response Rate
CUA	Cost Utility Analysis	PD	Progression of Disease
CT-scan	Computed Tomography scan	PET-CT	Positron Emission Tomography-Computed Tomography
DCIS/LCIS	Ductal/Lobular Carcinoma in situ	PFS	Progression-free Survival
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΕΟΠΥΥ	Εθνικός Οργανισμός Παροχής Υπηρεσιών Υγείας	PR	Progesterone Receptor
ΕΣΥ	Εθνικό Σύστημα Υγείας	QALY	Quality-Adjusted Life-Year
ER	Estrogen Receptor	QLQ	Quality of Life Questioners
G-CSF	Granulocyte-colony Stimulating Factor	RCT	Randomized Clinical Trials

HER	Human Epidermal Growth Factor Receptor	SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
HRQoL	Health Related Quality of Life	SLNB	Sentinel Lymphnode Biopsy
HΠΑ	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής	TNM	Tumor Nodes Metastasis
ICER	Incremental Cost Effectiveness Ratio	TPC	Treatment of Physicians Choice
IDC/ILC	Invasive Ductal/Lobular Carcinoma	WHO	World Health Organization
IGF	Insulin-like Growth Factor	ΦΕΚ	Φύλλο Εφημερίδας της Κυβέρνησης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στόχος της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας είναι η αποτίμησης κόστους-αποτελεσματικότητας της θεραπείας Eribulin σε σχέση με τις ήδη υπάρχουσες θεραπείες που δίνονται σε ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού στην Ελλάδα. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς έχουν ήδη λάβει τουλάχιστον δυο χημειοθεραπευτικά σχήματα. Η ανάλυση διεξήχθη με τη χρήση μοντέλου Markov.

Η παρούσα μελέτη χωρίζεται σε δυο μέρη, το θεωρητικό και το ειδικό μέρος και απαρτίζεται από 4 συνολικά κεφάλαια. Το θεωρητικό μέρος συμπεριλαμβάνει δυο κεφάλαια. Στο πρώτο κεφάλαιο αναλύονται οι έννοιες της αποδοτικότητας και της ισότητας στην υγεία, ενώ παρουσιάζονται δεδομένα που αφορούν δαπάνες υγείας στην Ελλάδα. Ακολουθεί αναφορά στις μεθόδους οικονομικής αξιολόγησης και στο σημαντικό ρόλο τους στη λήψη αποφάσεων σε ένα σύστημα υγείας. Στο δεύτερο κεφάλαιο υπάρχει αναλυτική παρουσίαση της ασθένειας του καρκίνου του μαστού με αναφορά στα επιδημιολογικά στοιχεία της νόσου, στους αιτιολογικούς παράγοντες, στην πρόληψη, στα συμπτώματα, στη διάγνωση και στην αντιμετώπιση.

Στο ειδικό μέρος της εργασίας παρουσιάζεται αναλυτικά η χρήση του μοντέλου Markov με σκοπό την εκτίμηση της μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας του Eribulin σε σχέση με τις καθιερωμένες θεραπείες (TPC group) για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Στη συνέχεια παρουσιάζονται τα στοιχεία κλινικής αποτελεσματικότητας της θεραπείας ενώ παράλληλα συλλέχθηκαν από τη διαθέσιμη βιβλιογραφία και παρουσιάζονται όλα τα στοιχεία κόστους, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν ανάλογα για τους σκοπούς της μελέτης. Με βάση τα παραπάνω στοιχεία έγινε υπολογισμός του ICER, ενώ εφαρμόστηκε ανάλυση ευαισθησίας λόγω αβεβαιότητας στις παραμέτρους του μοντέλου. Τέλος ακολουθούν τα αποτελέσματα της ανάλυσης και τα συμπεράσματα.

A. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1 ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑΣ

1.1 Οικονομική Υγείας

Η οικονομική της υγείας αποτελεί ένα σχετικά νέο επιστημονικό κλάδο, ο οποίος δημιουργήθηκε από τη μειωμένη αποδοτικότητα των συστημάτων υγείας και την περιορισμένη κάλυψη των υγειονομικών αναγκών του πληθυσμού. Πιο συγκεκριμένα η αύξηση του κόστους των υπηρεσιών υγείας, η αλόγιστη δαπάνη για την παρεχόμενη φροντίδα και η σπανιότητα των πόρων συντέλεσαν στον αναλογισμό μιας διαφορετικής προσέγγισης των συστημάτων υγείας και των αποφάσεων που λαμβάνουν. Η οικονομική της υγείας μελετά πολύπλευρα την υγεία. Με γνώμονα τη διατήρησή της και την βελτίωσή της, εστιάζει στον τρόπο που οι σπάνιοι υγειονομικοί πόροι κατανέμονται στις διάφορες παροχές αλλά και τον τρόπο που οι πόροι παράγονται. Επιπλέον ασχολείται με το είδος της υγειονομικής φροντίδας που παρέχεται σε ασθενείς ή και ομάδες ασθενών σε μια κοινωνία αλλά και με το κόστος και τα οφέλη που επιφέρει η κάθε πρακτική. (Pearson, 2002).

Τα τελευταία τριάντα χρόνια, τα μείζονα προβλήματα των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης και του ΟΟΣΑ είναι ακριβώς τα ίδια, δηλαδή η χρηματοδότηση, η παροχή και η απόδοση των υπηρεσιών υγείας. Τα προβλήματα αυτά απορρέουν κυρίως από τις αλλαγές που συνέβησαν στο ευρύτερο πολιτικοοικονομικό πλαίσιο. Από τη στιγμή που ο κλάδος της υγείας λειτουργεί μέσα σε αυτό το πλαίσιο είναι λογικό και να επηρεάζεται από αυτό. Πέρα όμως από τις αλλαγές που σημειώθηκαν, η οργάνωση του υγειονομικού συστήματος και το επίπεδο υγείας του πληθυσμού επηρεάζεται και από ήδη υπάρχοντα εσωτερικά προβλήματα του κλάδου. Η αύξηση της ζήτησης των υπηρεσιών υγείας αρά και της χρήσης των υγειονομικών υπηρεσιών και κατ' επέκταση των δαπανών για την υγεία απορρέουν από πολλούς παράγοντες. Το μεταβαλλόμενο επιδημιολογικό πρότυπο, η διόγκωση των χρόνιων νοσημάτων, η γήρανση του πληθυσμού, τη διαθεσιμότητα των πρωτοποριακών θεραπευτικών τεχνολογιών, οι αυξανόμενες προσδοκίες των ανθρώπων σε σχέση με την ποιότητα παροχής υπηρεσιών υγείας, οι γρήγορες μεταβολές της διεθνούς οικονομίας, η παγκοσμιοποίηση και οι δυσκολίες στην μακροοικονομική απόδοση των ευρωπαϊκών και άλλων χωρών καθώς και οι πολιτικές και ιδεολογικές μετατοπίσεις. Επιπρόσθετα, τέθηκαν ζητήματα που αφορούν την άνιση πρόσβαση στις υγειονομικές υπηρεσίες, τον τρόπο χρηματοδότησης των υγειονομικών συστημάτων, την κοινωνική αποτελεσματικότητα, την οικονομική αποδοτικότητα καθώς και την ποιότητα

της παρεχόμενης φροντίδας και του τρόπου λειτουργίας των υγειονομικών ιδρυμάτων (Οικονόμου, 2016).

Συνεπώς, η μελέτη της οικονομικής αποδοτικότητας των υγειονομικών συστημάτων κρίνεται απαραίτητη. Σημαντικές αποφάσεις οφείλουν να ληφθούν για την άμεση χάραξη πολιτικών υγείας που θα έχουν ως στόχο τη διασφάλιση του μεγίστου υγειονομικού οφέλους του πληθυσμού διασφαλίζοντας το μικρότερο δυνατό κίνδυνο και το χαμηλότερο δυνατό κόστος, δεδομένων των πόρων.

1.2 Η Έννοια της Αποδοτικότητας και της Ισότητας των Συστημάτων Υγείας

Κάθε σύστημα υγείας μπορεί να εξεταστεί είτε ως μακροοικονομική μονάδα, περιλαμβάνοντας τις συνολικές δαπάνες υγείας μιας χώρας, είτε ως μικροοικονομική μονάδα δηλαδή ως μονάδα παραγωγής και διανομής υγείας όπως ακριβώς λειτουργεί και ένα νοσοκομείο. Με όποιο τρόπο και να εξεταστεί ένα σύστημα υγείας βασική θέση κατέχουν οι έννοιες της αποδοτικότητας και της ισότητας. Υποστηρίζεται βέβαια ότι η έννοια της ισότητας έχει παραγκωνιστεί καθώς έχει δοθεί μια άτυπη προτεραιότητα στην έννοια της αποδοτικότητας (Donaldson, Gerard, 1993).

Με βάση τον Ιταλό Vilfredo Pareto θεωρείτε ότι με τον όρο αποδοτικότητα η κατανομή των πόρων είναι άριστη όταν είναι δυνατόν να αλλάξουμε την κατανομή τους χωρίς η θέση κάποιου άλλου ανθρώπου να καλυτερεύσει ή να χειροτερεύσει. Στο χώρο της υγείας θεωρείτε ότι όταν οι πόροι κατανέμονται μεταξύ δραστηριοτήτων με στόχο την μεγιστοποίηση του οφέλους τότε επιτυγχάνεται οικονομική αποδοτικότητα (Brazier *et al.*, 2002).

Η αποδοτικότητα χωρίζεται σε δύο μέρη, στην λειτουργική και στην κατανομητική αποδοτικότητα. Η πρώτη βασίζεται στην αναζήτηση τρόπου αριστοποίησης του αποτελέσματος δεδομένων των πόρων ή ελαχιστοποίησης του κόστους για ένα συγκεκριμένο αποτέλεσμα, ενώ η δεύτερη εστιάζει στην διαμόρφωση ενός συστήματος αξιών, που βασίζεται κατά ένα μεγάλο ποσοστό στον τρόπο ιεράρχησης των υγειονομικών αναγκών. Στο ερώτημα «Ποιος είναι ο καλύτερος τρόπος να δράσουμε, θέτοντας ως δεδομένο ότι αξίζει να δράσουμε για ένα θέμα;», προηγείται το ερώτημα της «κατανομητικής αποδοτικότητας» που είναι αν αξίζει να δράσουμε. Όπως είναι φανερό σημαντικό ρόλο στις κατεύθυνσης κάθε δράσης διαδραματίζει η προοπτική που θέτει η ίδια η κοινωνία μέσα στην οποία παίρνονται αποφάσεις, η οποία είναι σε θέση να καθορίζει τις υγειονομικές ανάγκες που πρέπει να ικανοποιηθούν αλλά παράλληλα να

αξιολογεί ως αποδοτικές ή μη τις εκάστοτε παρεμβάσεις των αρμόδιων φορέων. Συμπερασματικά, η αναφορά στην αποδοτικότητα στον τομέα της υγείας δεν έχει ως στόχο τον έλεγχο του κόστους εις βάρος του κοινωνικού συνόλου αντιθέτως έχει σκοπό τον εξ'ορθολογισμό των δαπανών έτσι ώστε να μεγιστοποιείτε το όφελος όσο μεγαλύτερου μέρους του πληθυσμού είναι δυνατόν (Culyer A.J., 2015)

Πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν πως παρόλο που το προσδόκιμο ζωής όπως και άλλοι δείκτες υγείας δείχνουν αρκετή βελτίωση, οι κοινωνικές ανισότητες στην υγεία ισχύουν και ενδεχόμενος διαφοροποιούνται. Τα περισσότερα υγειονομικά συστήματα λαμβάνουν υπόψη τους την ισότητα, την αποτελεσματικότητα και την αποδοτικότητα πριν πάρουν αποφάσεις για την κατανομή της υγειονομικής φροντίδας. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ορίζει την ισότητα στην υγεία ως την «ίση πρόσβαση στην φροντίδα υγείας για την κάλυψη ίδιων αναγκών, με ίσες ευκαιρίες και δικαιώματα για όλους». Πιο εμπειριστατωμένα, η ισότητα ορίζει την δυνατότητα κάθε ασθενή ανεξαρτήτως κοινωνικοοικονομικού, φυλετικού ή πολιτισμικού υπόβαθρου να έχει πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας και καμία διάκριση στην ποιότητα φροντίδας που του παρέχετε (Κυριόπουλος Γ. *et al.*, 1999).

Αρκετοί ερευνητές θεωρούν ακόμη πως η έννοια της ισότητας εξαπλώνεται και σε άλλους παράγοντες που επηρεάζουν την υγεία όπως για παράδειγμα οι συνθήκες διαβίωσης. Κάθε συστήματα υγείας οφείλει να αξιολογείται με βάση την ισότητα με την οποία παρέχονται οι υπηρεσίες του και αυτό γιατί η υγεία αποτελεί κοινωνικό αγαθό. Για να μπορούν λοιπόν να παραχθούν και να κατανεμηθούν σωστά οι πόροι και οι υπηρεσίες υγείας πρέπει πρώτα να ορίζονται οι πραγματικές ανάγκες των ασθενών. Με στόχο λοιπόν μια ακέραιη κατανομή πόρων θα πρέπει τα συστήματα υγείας να λαμβάνουν υπόψη τους αποδοτικότητα και ισότητα αμφότερες (Long AF, Harrison S, 1985).

Υπάρχει βέβαια και μια ακόμη άποψη η οποία υποστηρίζει πως η κατανομή των πόρων στη υγεία δεν θα πρέπει να διαφέρει από τα υπόλοιπα καταναλωτικά αγαθά. Γιατί και θα πρέπει να ακολουθεί τον τρόπο λειτουργίας της αγοράς. Σε κάθε χώρα, η πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας καθορίζεται από το ίδιο το κράτος. Δεν είναι όλα τα συστήματα υγείας τα ίδια γι' αυτό και κάθε παρέμβαση εξαρτάται από τις πολιτικοοικονομικές αρχές που τα διέπουν καθώς και από το είδος και το βαθμό κοινωνικής πολιτικής που ασκούν. Παρόλα αυτά όλα τα συστήματα υγείας έχουν κοινές κατευθυντήριες γραμμές, οι οποίες είναι να μεγιστοποιήσουν την χρησιμότητα των υπηρεσιών υγείας ως προς το κοινωνικό σύνολο χωρίς να προβούν σε αλόγιστη προσφορά τους (Γείτονα Μ., Κυριόπουλος Γ., 2000).

Παρά το γεγονός ότι όλα τα υγειονομικά συστήματα στοχεύουν στην ίση κατανομή των πόρων με στόχο τη μεγιστοποίηση της αποδοτικότητας και της χρησιμότητας, αυτό δεν γίνεται πάντα εφικτό. Ο κύριος λόγος είναι η αποτυχία του να οριστούν οι πραγματικές ανάγκες του πληθυσμού. Ειδικότερα, άνιση κατανάλωση των πόρων και των υγειονομικών υπηρεσιών παρατηρείται στα συστήματα υγείας όπου βασίζονται κυρίως στους μηχανισμούς της αγοράς. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να ευνοούνται οι ανώτερο κοινωνικά τάξεις αφού τους κατανέμεται το μεγαλύτερο μέρος της χρησιμότητας. Σήμερα χρησιμοποιούνται πλέον σύγχρονες μέθοδοι μέτρησης των κοινωνικό-οικονομικών ανισοτήτων στην υγεία, όπως αυτή που εφαρμόστηκε στο πρόγραμμα "Equity της Ευρωπαϊκής Ένωσης" (Maynard AK, 1982).

Για την χάραξη πολιτικής υγείας είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψη οι κοινωνικό-οικονομικές ανισότητες. Πριν από οποιαδήποτε παρέμβαση είναι αναγκαία η ποσοτικοποίηση αυτών των ανισοτήτων έτσι ώστε να μπορέσει να γίνει σωστή εκτίμηση της αποτελεσματικότητάς της παρέμβασης. Πέρα από τις τακτικές μελέτες υγείας με συνεντεύξεις και μητρώα θνησιμότητας, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση πρέπει επίσης να αξιολογείται με κατάλληλους δείκτες (Kunst AE, Mackenbach JP., 1995)

Βέβαια, για αν μπορέσουν να καταπολεμηθούν οι ανισότητες στο χώρο της υγείας θα πρέπει πρώτα να αντιμετωπιστούν ανισότητες που υπάρχουν στο ευρύτερο κοινωνικό-οικονομικό σύνολο μια κοινωνίας όπως η ανεργία. Η ισότητα στις υπηρεσίες υγείας επηρεάζεται κατά κόρων από τις διαφορετικές πηγές χρηματοδότησης. Αυτό λοιπόν το μείγμα των πηγών χρηματοδότησης χωρίζει τα συστήματα χρηματοδότησης σε δυο κατηγορίες, τα προοδευτικά και τα μη προοδευτικά. Σε αρκετά συστήματα υγείας έχει παρατηρηθεί ότι άνθρωποι με χαμηλότερο εισόδημα ξοδεύουν πολύ περισσότερα χρήματα για την υγεία τους παρόλο που δεν λαμβάνουν ισάξιες παροχές υγείας. Σε χώρες όπως οι ΗΠΑ στις οποίες ισχύουν μη προοδευτικά συστήματα υγείας παρατηρούνται σημαντικές ανισότητες όχι μόνο στην πρόσβαση αλλά και στη χρήση υπηρεσιών υγείας. Από την άλλη πλευρά, εθνικά συστήματα τα οποία χρηματοδοτούνται μέσω της φορολογίας άρα είναι συνυφασμένα με την προοδευτικότητα του φορολογικού συντελεστή και έχουν στόχο την ίση πρόσβαση και την κοινωνική αλληλεγγύη, επιβαρύνουν την μερίδα του πληθυσμού με τα υψηλότερα εισοδήματα (Wagstaff A., 1999).

Συμπερασματικά η αποδοτικότητα και η ισότητα θεωρούνται κατηγορηματικά διαφορετικές. Βασίζονται και οι δυο σε ηθικές αρχές, αλλά καμιά δεν αναίρει την άλλη. Κάθε μια πρέπει να εξετάζεται ξεχωριστά με την ανάλογη προσοχή. Ο πιο θεμιτός τρόπος

λήψης αποφάσεων θεωρείται αυτός που μπορεί να συνδυάσει και την αποτελεσματικότητα και την ισότητα μέσω διαβουλεύσεων και συζητήσεων. Η σύγκρουση μεταξύ ισότητας και αποτελεσματικότητας δεν επιφέρει αποτέλεσμα, αφού και οι δύο αποτελούν βασικά συστατικά εξεύρεσης μιας ικανοποιητικής λύσης. Στις περισσότερες πολιτικές συζητήσεις αυτό το δίλημμα ισότητας και αποτελεσματικότητας αγνοείται, με αποτέλεσμα να οδηγεί σε ασυντόνιστες κρίσεις στην ανάπτυξη πολιτικών υγείας.

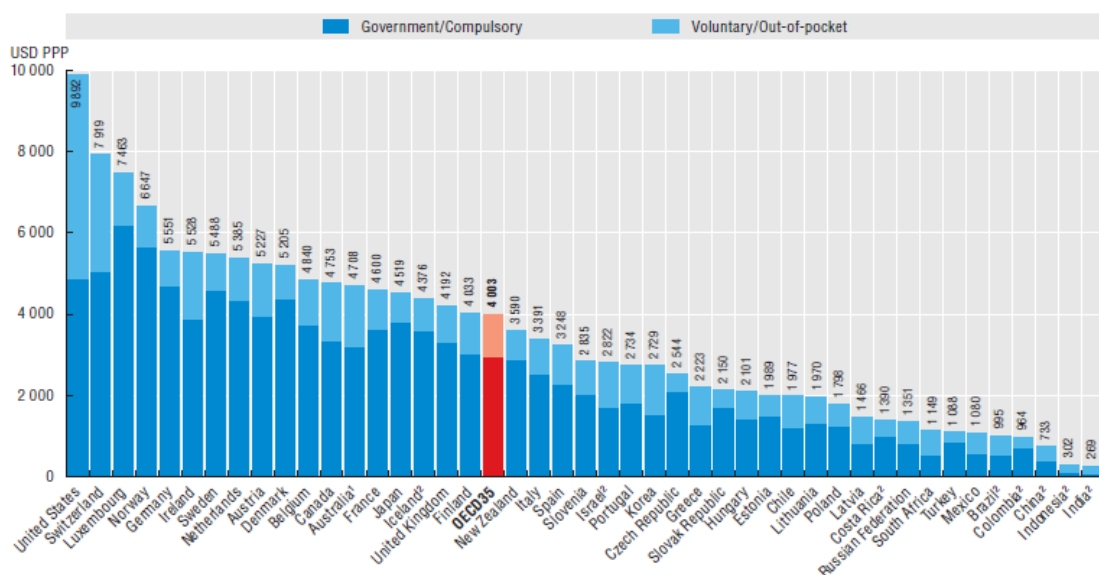
1.3 Οι Δαπάνες Υγείας

Οι οικονομικοί πόροι που μια χώρα αφιερώνει στην φροντίδα υγείας, σε κάθε άτομο όσο και στο σύνολο του πληθυσμού καθώς επίσης και το πως αυτό αλλάζει κατά τη διάρκεια του χρόνου είναι απόρροια μιας ευρείας σειράς οικονομικών και κοινωνικών παραγόντων, ενώ εξαρτάται και από την χρηματοδότηση και την οργάνωση του συστήματος υγείας κάθε χώρας. Οι συνολικές δαπάνες για την υγεία υπολογίζονται από την κατανάλωση των υγειονομικών πόρων και υπηρεσιών υγείας. Αυτές προέρχονται είτε από κοινωνικούς φορείς, είτε από ιδιωτικές υπηρεσίες οι οποίες προσφέρουν ιατρική φροντίδα καθώς επίσης και από αλλά προγράμματα δημόσιας υγείας, πρόληψης και διαχείρισης χρόνιων παθήσεων. Εννοιολογικά οι δαπάνες υγείας συμπεριλαμβάνουν κάθε τύπο δαπάνης η οποία αποσκοπεί στη βελτίωση ή έστω την σταθεροποίηση της κατάστασης υγείας ενός ατόμου ή μιας ομάδας ατόμων. Με βάση την διεθνή βιβλιογραφία οι δαπάνες υγείας κατηγοριοποιούνται σε τρεις κύριες ομάδες δαπανών:

- Ιατρικές δαπάνες, που συμπεριλαμβάνουν τους μισθούς των γιατρών, τα κόστος μεταφοράς ασθενών, τις δαπάνες θεραπευτικών σχημάτων π.χ. φυσιοθεραπείες
- Νοσοκομειακές δαπάνες, όπως τα έξοδα νοσηλείας, αναλώσιμων, δαπάνες φαρμάκων, ιατρικών εξετάσεων κ.ά.
- Φαρμακευτικές δαπάνες, οι οποίες αφορούν δαπάνες για φάρμακα, ορθοπεδικά και οπτικά.

Το 2016, εκτιμάται ότι οι Ηνωμένες Πολιτείες έχουν ξεπεράσει όλες τις άλλες χώρες του ΟΟΣΑ κατά ένα μεγάλο ποσοστό, δαπανώντας το ισοδύναμο των 9.892 δολαρίων για κάθε κάτοικο. Αυτό το επίπεδο δαπανών για την υγεία είναι σχεδόν δύομισή φορές ο μέσος όρος των 35 χωρών του ΟΟΣΑ κα 25% πάνω από την Ελβετία που έρχεται δεύτερη σε δαπάνες για την υγεία. Τα μέλη του ΟΟΣΑ που βρίσκονται κεντρικά και ανατολικά της Ευρώπης δαπανούν λιγότερο ή και το μισό από το μέσο όρο όλων των χωρών του

ΟΟΣΑ, όπως για παράδειγμα η Εσθονία και η Πολωνία. Τα χαμηλότερα κατά κεφαλήν έξοδα για την υγεία από τις χώρες του ΟΟΣΑ έχουν το Μεξικό και η Τουρκία σε επίπεδα περίπου ενός τετάρτου του μέσου όρου όλων των χωρών του ΟΟΣΑ ενώ σε παρόμοια επίπεδα δαπανών βρίσκονται και κάποιες αναδυόμενες οικονομίες όπως η Ρωσία, η Νότια Αφρική και η Βραζιλία. Σε ορισμένες χώρες έχουν σημειωθεί σημαντικές αλλαγές στους ετήσιους ρυθμούς αύξησης των δαπανών για την υγεία στα χρόνια πριν και μετά την οικονομική κρίση. Η Ελλάδα αποτελεί μια από αυτές τις χώρες και οι αλλαγές παρατηρούνται κυρίως μετά το 2009. Το Διάγραμμα 1.1 δείχνει τον διαχωρισμό των δαπανών υγείας βασισμένο στο εάν πληρώνεται από κυβερνητικές πηγές ή κάποιο είδος υποχρεωτικής ασφάλισης ή μέσο εθελοντισμού όπως εθελοντική ασφάλιση υγείας ή άμεσες πληρωμές.



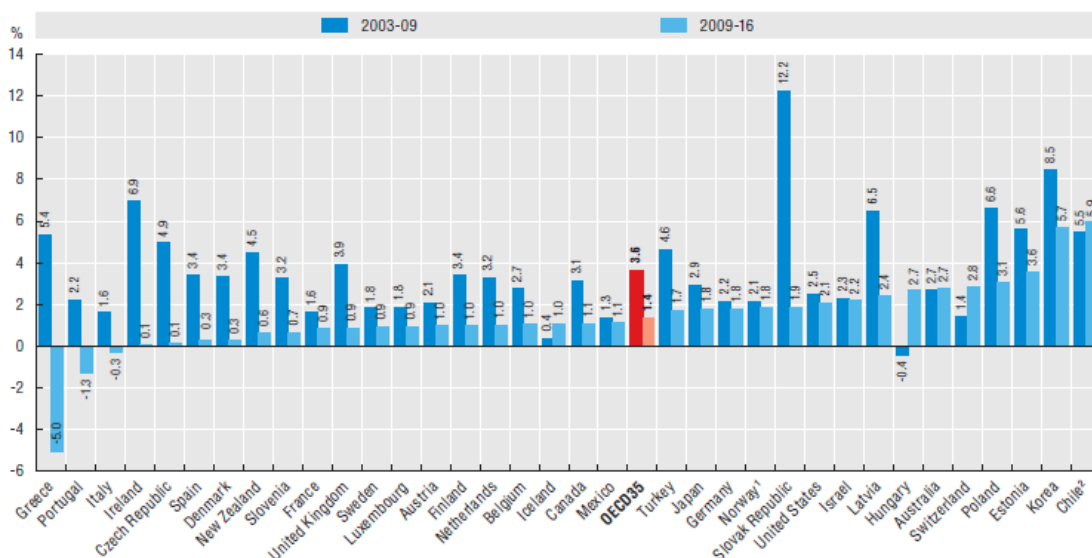
Πηγή: OECD Health Statistics 2017, WHO Global Health Expenditure Database

Διάγραμμα 1.1

Κατά κεφαλήν δαπάνες υγείας, 2016

Με βάση την τάση των τελευταίων ετών και κυρίως από το 2016 οι κατά κεφαλήν δαπάνες για την υγεία στον σύνολο του ΟΟΣΑ συνεχίστηκαν να αυξάνονται. Αυτή η ανάπτυξη έρχεται μετά την απότομη επιβράδυνση των δαπανών για την υγεία μεταξύ των ετών 2009-2011 λόγω της παγκόσμιας χρηματοπιστοτικής και οικονομικής κρίσης. Μέχρι το 2009, η ετήσια αύξηση των δαπανών για την υγεία σε όλες τις χώρες του ΟΟΣΑ ήταν 1,4% σε σύγκριση με το 3,6% κατά την εξαετία μέχρι το 2009 (Διάγραμμα 1.2). Σε αρκετές χώρες παρατηρήθηκε σημαντικές ανατροπές των ετήσιων ρυθμών αύξησης των

δαπανών υγείας τα προηγούμενα χρόνια σε σχέση με τα έτη μετά την χρηματοοικονομική κρίση. Στην Ελλάδα παρατηρήθηκε μια αύξηση των δαπανών μετά το 2009 της τάξης του 5,4% έναντι -5,0%. Μια παρόμοια αλλά λιγότερο δραματική εικόνα παρουσίασε και η Πορτογαλία με 2,2% έναντι -1,3%. Γενικά, η αύξηση των δαπανών υγείας επιβραδύνθηκε στις περισσότερες χώρες του ΟΟΣΑ και προκαταρκτικά στοιχεία ή εκτιμήσεις για το 2016 εξακολουθούν να δείχνουν αρνητική ή σχεδόν μηδενική αύξηση σε ορισμένες χώρες. Μακριά από την Ευρώπη, στις Η.Π.Α οι δαπάνες υγείας αυξήθηκαν κατά 4,1% σε πραγματικούς όρους το 2015, το οποίο αποτελεί το ταχύτερο ποσοστό αύξησης για περισσότερα από 10 χρόνια, με αρχική εκτίμηση από τον ΟΟΣΑ που προτείνει μια περαιτέρω αύξηση του 2,7% το 2016.



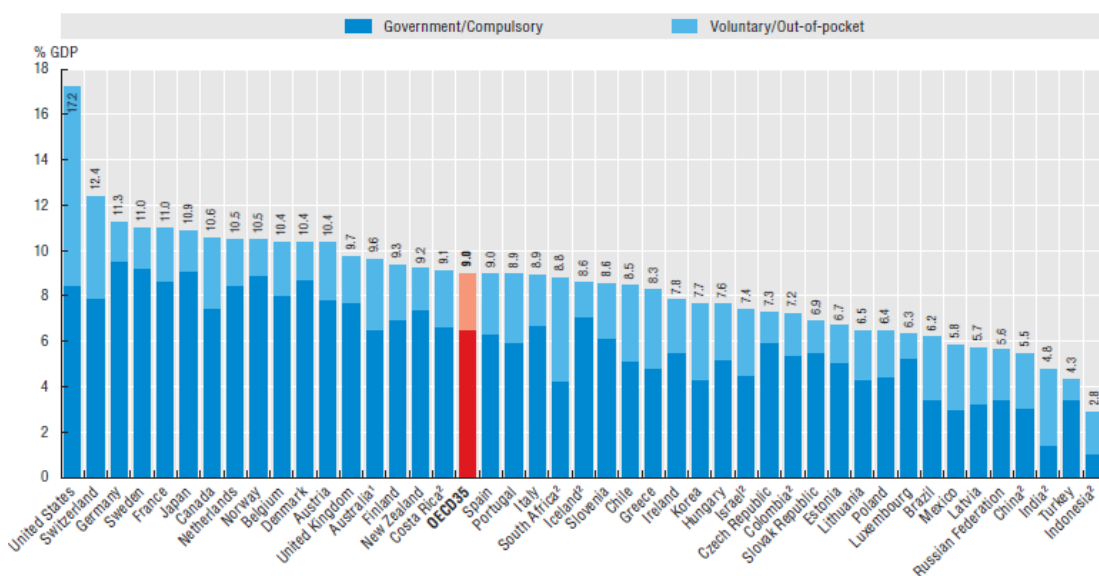
Πηγή: OECD Health Statistics 2017, WHO Global Health Expenditure Database

Διάγραμμα 1.2

Μέσος ετήσιος ρυθμός αύξησης των κατά κεφαλήν δαπανών υγείας, σε πραγματικούς όρους, από 2003-2016

Η δαπάνη μια χώρας για την υγειονομική περίθαλψη με την πάροδο του χρόνου συγκρινόμενη με τις δαπάνες για υπόλοιπα αγαθά και υπηρεσίες της οικονομίας, μπορεί να αποτυπωθεί και στην ίδια την αύξηση των δαπανών υγείας αλλά και στο πόσο καλά η οικονομία λειτουργεί συνολικά. Το 2016, οι δαπάνες υγείας υπολογίστηκαν ως το 9.0% του ΑΕΠ κατά μέσο όρο σε όλες τις χώρες του ΟΟΣΑ, το οποίο είναι σε μεγάλο βαθμό αμετάβλητο τα τελευταία χρόνια. Αυτό ακολουθεί μετά από μια περίοδο υγιούς ποσοστού δαπανών, πάνω από τις δαπάνες της συνολικής οικονομίας κατά την διάρκεια

των ετών 1990-2000, όπου οι δαπάνες υγείας θεωρήθηκαν ως μερίδιο του ΑΕΠ έχοντας έντονη αύξηση σε πολλές χώρες του ΟΟΣΑ. Το 2016 οι ΗΠΑ δαπάνησαν 17,2% του ΑΕΠ για την υγεία το οποίο είναι σχεδόν πέντε ποσοστιαίες μονάδες πάνω από την Ελβετία, την επόμενη υψηλότερη χώρα σε επίπεδο δαπανών καθώς επίσης περισσότερο από οχτώ ποσοστιαίες μονάδες πάνω από το μέσο όρο του ΟΟΣΑ (Διάγραμμα 1.3). Παρατηρείται επίσης ότι μια ομάδα δέκα χωρών του ΟΟΣΑ υψηλού εισοδήματος, όπως η Γερμανία και η Γαλλία ακολουθούν με περίπου 11% του ΑΕΠ σε δαπάνες για υπηρεσίες υγείας.

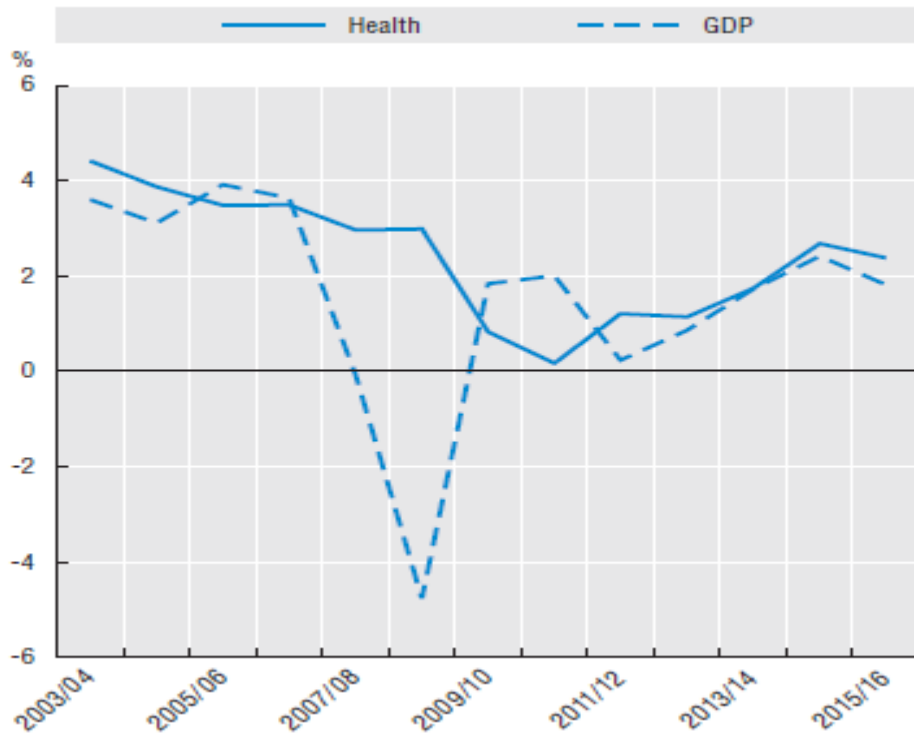


Πηγή: OECD Health Statistics 2017, WHO Global Health Expenditure Database

Διάγραμμα 1.3

Δαπάνες για την υγεία ως ποσοστό του ΑΕΠ, 2016

Εξετάζοντας τις αλλαγές με την πάροδο του χρόνου, οι μέσες δαπάνες για την υγεία σε σχέση με το ΑΕΠ σημείωσαν σημαντική πτώση το 2009 και οι συνολικές οικονομικές συνθήκες επιβραδύνθηκαν γρήγορα σε πολλές χώρες όσο βέβαια οι δαπάνες υγείας διατηρήθηκαν κατά μέσο όρο στο 3%. το 2008-2009 (Διάγραμμα 1.4). Ενώ οι δαπάνες υγείας μειώθηκαν, πλησιάζοντας μηδενική ανάπτυξη το 2010/2011, με την αύξηση του λόγου των δαπανών για την υγεία ως προς το ΑΕΠ να διατηρείται, παρατηρείται πως ο ρυθμός αύξησης των δαπανών υγείας έχει αρχίσει να επηρεάζει την ύφεση της συνολικής οικονομίας από το 2012.

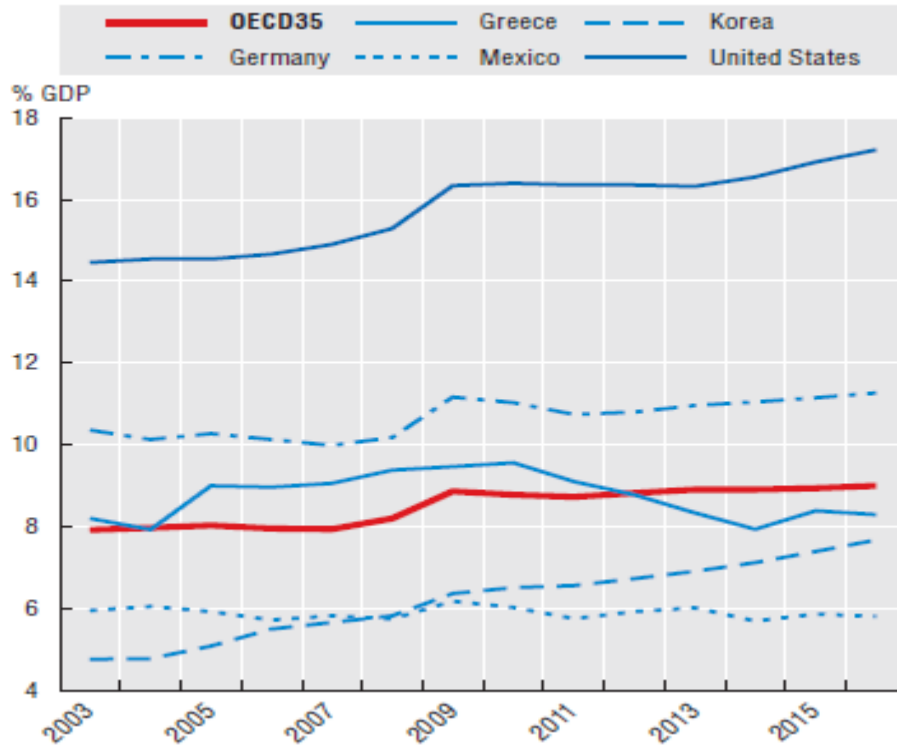


Πηγή: OECD Health Statistics 2017, WHO Global Health Expenditure Database

Διάγραμμα 1.4

Μέση ετήσια κατά κεφαλήν αύξηση στις δαπάνες υγείας και στο ΑΕΠ, 2003-2016 (μέσος όρος ΟΟΣΑ)

Παρόλα αυτά, πίσω από το συνολικό μέσο όρο των χωρών του ΟΟΣΑ, εμφανίζονται διαφορετικά πρότυπα ανά χώρα. Στις ΗΠΑ, μετά από κάποια χρόνια (2009-2014) όταν η αναλογία των δαπανών υγείας ως προς το ΑΕΠ σταθεροποιήθηκε στο 16,4% περίπου, παρατηρήθηκε πάλι μια αύξηση που άγγιξε το 17,2% το 2016 (Διάγραμμα 1.5). Αυτές οι τιμές αντικατοπτρίζουν την περίοδο πριν την οικονομική κρίση όταν οι δαπάνες υγείας αυξήθηκαν σχεδόν μια ποσοστιαία μονάδα μεταξύ του 2003 και 2008. Στην Ελλάδα, από το 2009 αρχίσαν οι περικοπές στα έξοδα για δαπάνες υγείας και παρατηρήθηκε διακύμανση στην αναλογία των δαπανών υγείας ως προς το ΑΕΠ φτάνοντας κοντά στο 10% το 2010, πριν φτάσει πάλι σε ένα παρόμοιο επίπεδο όπως στις αρχές του 2000 που ήταν περίπου 8% του ΑΕΠ.



Πηγή: OECD Health Statistics 2017, WHO Global Health Expenditure Database

Διάγραμμα 1.5

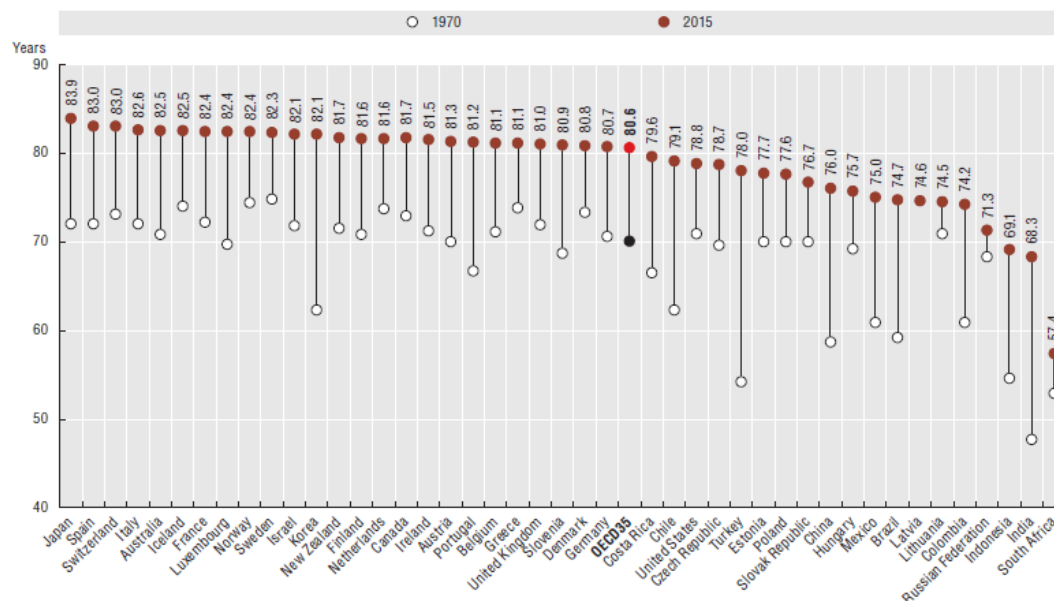
Οι δαπάνες υγείας ως ποσοστό του ΑΕΠ σε επιλεγμένες χώρες του ΟΟΣΑ, 2003-2016

Οι δαπάνες για τις υπηρεσίες υγείας είναι μια σύνθετη υπόθεση. Περισσότερες δαπάνες για την υγεία δεν σημαίνει απαραίτητα και καλύτερες επιδόσεις. Οι υπεύθυνοι χάραξης πολιτικής οφείλουν να γνωρίζουν την κατάσταση υγείας του μελετώμενου πληθυσμού τους έτσι ώστε να είναι σε θέση να κρίνουν την αποτελεσματικότητα των συστημάτων υγείας και να εφαρμόσουν ανάλογες μεταρρυθμίσεις. Το προσδόκιμο ζωής των ανθρώπων στις χώρες του ΟΟΣΑ έχει υπερβεί κατά μέσο όρο τα 80 χρόνια χάρη στην βελτίωση όχι μόνο της ποιότητας ζωής αλλά και της υγειονομικής περίθαλψης. Διεθνής πρακτικές έχουν αποδείξει ότι ο περιορισμός του κόστους ως μονάδα δεν ωφελεί αφού μόνο εάν συνδυαστεί με την αύξηση της αποδοτικότητας μπορεί να αξιοποιηθεί εύλογα. Γι' αυτό το λόγο, τα συστήματα υγείας πρέπει να χρησιμοποιήσουν αποδοτικά τα στοιχεία δομής τους ώστε να οδηγήσουν σε μια πιο ποιοτική παροχή υπηρεσιών υγείας στους πολίτες.

1.4 Παράγοντες που Επηρεάζουν τις Δαπάνες Υγείας

Όπως έχει προαναφερθεί η δημογραφική γήρανση, η μεταβολή του επιδημιολογικού προτύπου με την επικράτηση των χρόνιων εκφυλιστικών νοσημάτων, η αύξηση του προσδόκιμου ζωής, η εξέλιξη της τεχνολογίας και η διεύρυνση των κοινωνικών προσδοκιών δημιουργούν συνεχώς αυξανόμενες ανάγκες υγείας ως εκ τούτου οδηγούν στην αύξηση των δαπανών υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο υποχρεώνοντας τις σύγχρονες κοινωνίες να αντιμετωπίσουν το πρόβλημα.

Το 2015 το προσδόκιμο ζωής ήταν κατά μέσο όρο 80.6 χρόνια στις χώρες του ΟΟΣΑ (Διάγραμμα 1.6). Έχει παρατηρηθεί σημαντική αλλαγή στο προσδόκιμο ζωής με την πάροδο του χρόνου, αφού έχει αυξηθεί κατά 10 χρόνια από το 1970. Κάποιες από τις χώρες ανέφεραν ελαφριά πτώση στο προσδόκιμο ζωή μεταξύ 2014 και 2015, αν και στοιχεία από το 2016 δείχνουν ότι αυτές οι μειώσεις είναι προσωρινές. Από το 1970 και μετά μεταξύ των χωρών του ΟΟΣΑ, η Τουρκία, η Κορέα και η Χιλή έχουν γνωρίσει τις μεγαλύτερες αυξήσεις με 24,20 και 17 χρόνια αντίστοιχα. Βέβαια η αύξηση της μακροζωίας αποδίδεται και σε άλλους παράγοντες πέρα από το σύστημα υγείας. Αυτοί οι παράγοντες συμπεριλαμβάνουν το αυξημένο εισόδημα, η καλύτερη μόρφωση, ο πιο υγιεινός τρόπος ζωής και φυσικά η πρόοδος στην φροντίδα υγείας. Πράγματι, όλες αυτές οι χώρες έχουν γνωρίσει ταχεία οικονομική ανάπτυξη παράλληλα με την διεύρυνση της κάλυψης της υγειονομικής περίθαλψης τις τελευταίες δεκαετίες. Η Ιαπωνία, η Ισπανία και η Ελβετία κυριαρχούν σε μια ομάδα 25 χωρών του ΟΟΣΑ στις οποίες το προσδόκιμο ζωής ξεπερνά τα 80 χρόνια. Μια δεύτερη ομάδα αποτελούν οι ΗΠΑ, η Χιλή και κάποιες από τις κεντροανατολικές ευρωπαϊκές χώρες, οι οποίες έχουν προσδόκιμο ζωής μεταξύ 75 και 80 ετών.

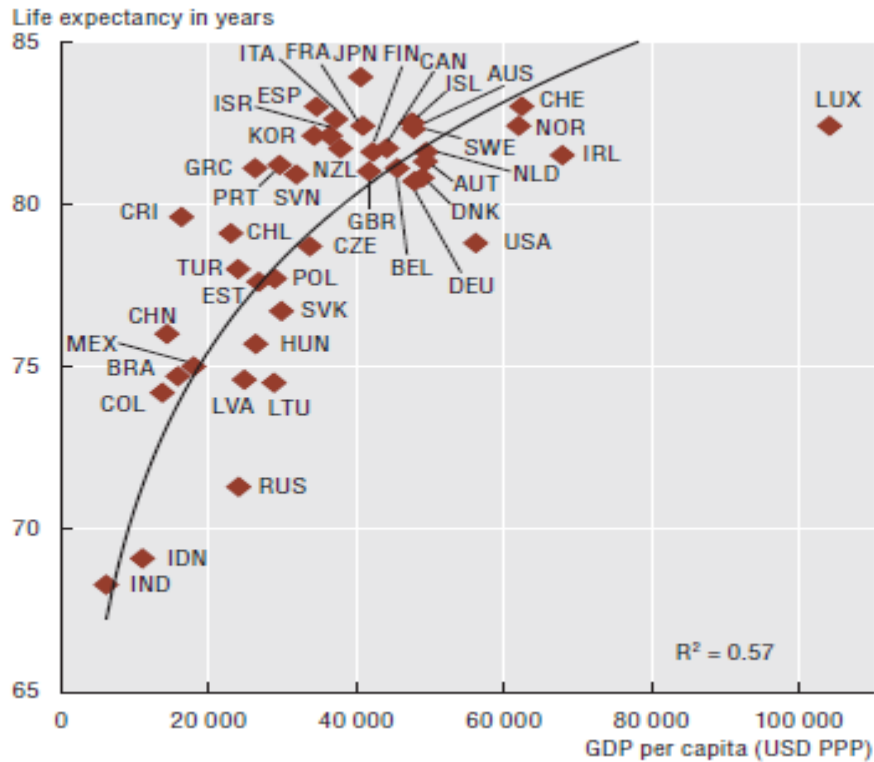


Πηγή: OECD Health Statistics 2017, WHO Global Health Expenditure Database

Διάγραμμα 1.6

Προσδόκιμο ζωής κατά την γέννηση, 1970 και 2015

Το υψηλό εθνικό εισόδημα, όπως μετράτε με βάση το κατά κεφαλήν ΑΕΠ, συνδέεται γενικά με ένα υψηλότερο προσδόκιμο ζωής, αν και η σχέση αυτή είναι λιγότερο έντονη στα υψηλότερα επίπεδα εθνικού εισοδήματος (Διάγραμμα 1.7). Υπάρχουν επίσης αξιοσημείωτες διαφορές στο προσδόκιμο ζωής μεταξύ των χωρών που έχουν ανάλογο κατά κεφαλήν εισόδημα.

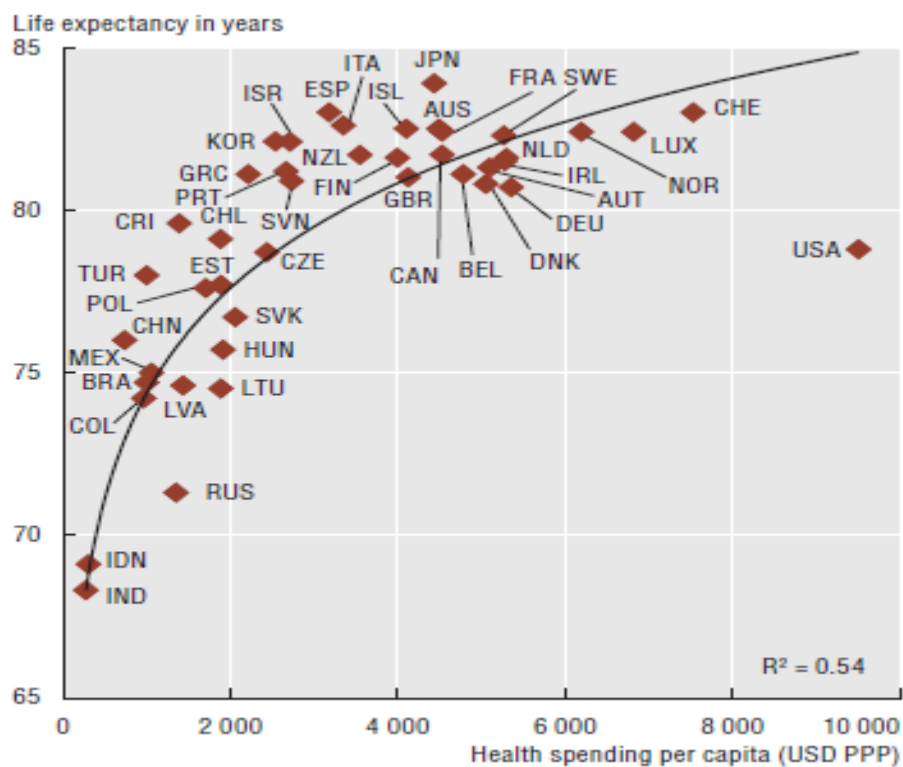


Πηγή: OECD Health Statistics 2017, WHO Global Health Expenditure Database

Διάγραμμα 1.7

Προσδόκιμο ζωής από την γέννηση και κατά κεφαλήν ΔΕΠ, 2015

Το Διάγραμμα 1.8 δείχνει την σχέση μεταξύ προσδόκιμου ζωής από την γέννηση και δαπανών για την υγεία ανά κάτοικο σε ολόκληρο τον ΟΟΣΑ. Οι υψηλότερες κατά κεφαλήν δαπάνες υγείας γενικά συνδέονται με υψηλότερο προσδόκιμο ζωής, αν και η σχέση θεωρείται λιγότερο έντονη σε χώρες με υψηλές κατά κεφαλήν δαπάνες για την υγεία. Η Ιαπωνία, η Ισπανία και η Κορέα ξεχωρίζουν για τα υψηλά επίπεδα μακροζωίας, ενώ οι ΗΠΑ και η Ρωσία έχουν χαμηλό προσδόκιμο ζωής δεδομένου των δαπανών για την υγεία (OECD, 2017).



Πηγή: OECD Health Statistics 2017, WHO Global Health Expenditure Database

Διάγραμμα 1.8

Προσδόκιμο ζωής κατά την γέννηση και κατακεφαλήν δαπάνες υγείας, 2015

Η αλλαγή του επιδημιολογικού προτύπου αποτελεί ακόμα ένα παράγοντα που σχετίζεται άμεσα με τις δαπάνες υγείας. Η επιδημιολογική μετάβαση βασίζεται στην αλληλεξάρτηση και αλληλεπίδραση που έχουν η υγεία, η νόσος και η κοινωνία. Πλέον παρατηρείται αύξηση των χρόνιων εκφυλιστικών νοσημάτων, ενώ ταυτόχρονα μειώνονται τα λοιμώδη νοσήματα τα οποία αποτελούσαν την κύρια αιτία θανάτου τους προηγούμενου αιώνας και σχετίζονταν κυρίως με τις συνθήκες διαβίωσης. Από τα μέσα του 19^{ου} αιώνα οι θάνατοι από λοιμώδη νοσήματα άρχισαν να μειώνονται στις ανεπτυγμένες χώρες και να αντικαθίστανται από χρόνια εκφυλιστικά νοσήματα που οφείλονται κυρίως στον σύγχρονο τρόπο ζωής. Αυτή η μετάβαση εξελίσσεται σε μια πιο περίπλοκη και δυναμική δραστηριότητα, με διαφορετικές διαστάσεις και απορρέει από μια σειρά δημογραφικών, κοινωνικοοικονομικών, τεχνολογικών, πολιτιστικών, περιβαλλοντικών και βιοϊατρικών μεταβολών. Η νέα πραγματικότητα προτάσσει την ανάγκη για επαναπροσδιορισμό των υπηρεσιών υγείας, με μια πιο σφαιρική και διεπιστημονική προσέγγιση της δημόσιας υγείας (Χαραλάμπους Α., Ρούσου Ε., 2010)

Ακόμα ένας παράγοντας που επιδρά στην αύξηση των δαπανών υγείας είναι η δημογραφική γήρανση. Η δημογραφική γήρανση χαρακτηρίζεται από την αδιάκοπη αύξηση της αναλογίας των ατόμων ηλικίας 65 χρονών και πάνω στον συνολικό πληθυσμό, με παράλληλη μείωση της αναλογίας των παιδιών ηλικίας έως 14 χρονών και κατ' επέκταση των ατόμων παραγωγικής ηλικίας, 15 με 64 χρονών. Έως το 2060 στην Ευρωπαϊκή Ένωση προβλέπεται συρρίκνωση του πληθυσμού των νέων κατά 9% και του πληθυσμού σε παραγωγική ηλικία κατά 15% επιπλέον, ενώ αναμένεται δραστική αύξηση 79% του αριθμού των ηλικιωμένων. Για την αντιμετώπιση αυτών των μεταβολών, η Ευρώπη θα στραφεί σε μεταρρυθμίσεις ως προς της προώθηση της εργασιακής απασχόλησης, των συστημάτων συνταξιοδότησης, των συστημάτων υγειονομικής φροντίδας αλλά και του τρόπου φροντίδας χρόνιων παθήσεων (Ευρωπαϊκή Ένωση, 2011).

Βάση ερευνών υπάρχουν δύο απόψεις, η μια υποστηρίζει πως η γήρανση του πληθυσμού επηρεάζει την κατανάλωση υπηρεσιών υγείας, ενώ η άλλη υποστηρίζει το αντίθετο και μάλιστα θεωρούν ότι έχει υπερεκτιμηθεί η πρώτη άποψη. Από ότι φαίνεται ο κλάδος των συντάξεων επηρεάζεται περισσότερο από την γήρανση του πληθυσμού. Οι δε υψηλές δαπάνες για υγεία συνδέονται περισσότερο με την προσπάθεια ανακούφισης ασθενών πριν το θάνατο, παράγοντας ο οποίος δεν δείχνει να σχετίζεται με την ηλικία (Σούλης, 1998).

Ακόμα ένας εξίσου σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την αύξηση των δαπανών υγείας είναι η εξάπλωση της κοινωνικής ασφάλισης. Το βασικό αίτιο από το οποίο πηγάζει το πρόβλημα είναι η ανεπαρκής πληροφόρηση των πολιτών και επαγγελματιών υγείας όσον αφορά το κόστος περίθαλψης. Με αυτό τον τρόπο φαίνεται πως η κοινωνική ασφάλιση έχει λειτουργήσει αρνητικά ως προς τις δαπάνες υγείας, αφού επωμίζεται το μεγαλύτερο μέρος των ιατρικών εξόδων και με την παράλληλη αύξηση του κατά κεφαλήν εισοδήματος οδηγούμαστε στην μεγαλύτερη κατανάλωση υπηρεσιών υγείας και κατά συνέπεια αύξηση της ιδιωτικής δαπάνης.

Τέλος, η βιοϊατρική τεχνολογία αποτελεί ένα ακόμη παράγοντα που αυξάνει το κόστος των υπηρεσιών υγείας και αυτό γιατί χαρακτηρίζεται ως ένα μέσο για την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ανθρώπων. Η βιοϊατρική τεχνολογία προϋποθέτει την πλήρη κατανόηση των αρχών λειτουργίας των βιολογικών συστημάτων με σκοπό να καθορίσει το βέλτιστο τρόπο διάγνωσης και θεραπείας διαφορετικών παθήσεων. Τη παρούσα στιγμή αυτή η επιστήμη βρίσκεται σε μεγάλη έξαρση. Συνεπώς, η απόκτησή και συντήρηση αξιόπιστων βιοϊατρικών μηχανημάτων αποτελεί ένα βασικό παράγοντα

διαμόρφωσης του κόστους των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας. Οι υπεύθυνοι του χώρου υγείας καλούνται να πάρουν καθοριστικής σημασίας αποφάσεις ως προς την ορθή και αποτελεσματική διαχείριση της βιοϊατρικής τεχνολογίας. Αρκετοί επιστήμονες συμφωνούν στην θέσπιση κριτηρίων ως προς την υιοθέτηση της νέας τεχνολογίας η οποία να μην αυξάνει το νοσοκομειακό κόστος αφού θα πρέπει να στηρίζεται σε πρότερη αξιολόγηση κόστους και αποτελέσματος παράλληλα. Παράδειγμα εάν μια μονάδα υγείας καλύπτεται αποτελεσματικά από την ήδη υπάρχουσα τεχνολογία, τότε η αγορά νέας τεχνολογίας η οποία θα μειώνει το κόστος θα ήταν περιττή (Βαλαής Ι, 2008).

1.5 Οικονομική Ανάλυση και Λήψη Αποφάσεων στο Χώρο της Υγείας

Υπάρχουν υποστηρικτές της άποψης ότι είναι υψίστη η αναγκαιότητα για τον έλεγχο του κόστους και τη συγκράτηση της δαπάνης στην υγεία ενώ για άλλους σημασία έχει ο καταμερισμός του κόστους. Αυτό καθιστά απαραίτητη την αποφάσεων που αφορούν την προαγωγή της οικονομικής αποδοτικότητας του συστήματος. Σε αυτό το σημείο δρα η επιστήμη των οικονομικών της υγείας που έχει την δυνατότητα να συμβάλει σημαντικά στη λήψη αποφάσεων για την βέλτιστη χρήση των πόρων και την αύξηση της αποτελεσματικότητας των ιατρικών πράξεων. Κάθε απόφαση που λαμβάνεται για την υγεία καθορίζει κατά ένα μεγάλο βαθμό τον τρόπο που το υγειονομικό σύστημα δουλεύει. Όλες οι αποφάσεις οφείλουν να αποσκοπούν στη μεγιστοποίηση του παραγόμενου αποτελέσματος, υπό συγκεκριμένες συνθήκες και πόρους. Οι συγκεκριμένες συνθήκες και πόροι είναι ουσιαστικά οι προϋπολογισμοί υγείας. Σε κάθε περίπτωση η απληστία που διέπει τους αγοραστές υγείας για καλύτερη και περισσότερη φροντίδα θα ξεπερνά αυτά που μπορεί να προσφέρει η οικονομία μια χώρας και κατ' επέκταση το σύστημα υγείας. Στο πλαίσιο ενός οργανωμένου συστήματος υγείας πρέπει να ληφθούν σημαντικές αποφάσεις που αφορούν πρώτων στην κάλυψη του κόστους ή αλλιώς αποζημίωση μιας υγειονομικής παρέμβασης (θεραπευτικής, προληπτικής, διαγνωστικής κ.α.) και δεύτερον στην ορθολογικής και αποδοτική κατανομή των σπάνιων πόρων. Στις οικονομικά ανεπτυγμένες χώρες η λήψη αποφάσεων αποτελεί μια διαδικασία η οποία δεν είναι αυθαίρετη αλλά καθορισμένη και διέπεται από κανόνες. Στηρίζεται κατά βάση στην οικονομική αξιολόγηση των παρεμβάσεων υγείας ενώ παράλληλα στην τελική απόφαση λαμβάνονται υπόψη κοινωνικά κριτήρια και κριτήρια αξιών. Χώρες όπως η Ολλανδία, η Σουηδία, το Ηνωμένο Βασίλειο, ο Καναδάς και η Δανία προαπαιτούν οικονομική αξιολόγηση των παρεμβάσεων υγείας ώστε να ενταχθούν

στο σύστημα. Οι ειδικοί μηχανισμοί που έχουν αναπτύξει χώρες όπως οι προαναφερθείσες στοχεύουν στην ολοκληρωμένη πληροφόρηση των υπευθύνων για την λήψη αποφάσεων. Οι πληροφορίες αυτές εμπεριέχουν οικονομικές αξιολογήσεις, και επιστημονικά τεκμηριωμένα δεδομένα. Η Ελλάδα στερείται τέτοιων μηχανισμών γι' αυτό και οι περισσότερες αποφάσεις λαμβάνονται βάση αποσπασματικών διαδικασιών. Στη λήψη των αποφάσεων συμμετέχουν οι ρυθμιστικές αρχές όπως ο ΕΟΦ, οι ασφαλιστικοί οργανισμοί, το υπουργείο υγείας και το κεντρικό συμβούλιο υγείας. Ο καθένας από τους παραπάνω φορείς αποφασίζει κατά περίπτωση με διαφορετικά κριτήρια κάθε φορά με αποτέλεσμα να μην υπάρχει μια συστηματική προσέγγιση στην λήψη αποφάσεων. Βεβαίως, εκτός των θεσμοθετημένων αρχών στις αποφάσεις συμμετέχουν και άλλοι «εξωγενείς» παράγοντες όπως τα μέσα μαζικής ενημέρωσης και διάφορες ομάδες πίεσης όπως οι επαγγελματίες υγείας (Υφαντόπουλος, 2003).

Ο λόγος για τον οποίο η οικονομική αξιολόγηση πρέπει να ενταχθεί στις αποφάσεις των συστημάτων υγείας οφείλεται στο γεγονός ότι οι πόροι δεν είναι απεριόριστοι. Εφόσον λοιπόν οι πόροι δεν είναι ανεξάντλητοι θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με ευελιξία. Στόχος των οικονομικών επιστημόνων είναι να μπορούν να δώσουν κατευθυντήριες γραμμές στο πως θα επιτευχθεί ένα επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα με το μικρότερο δυνατό κόστος, πάντα με γνώμονα τον προϋπολογισμό για την υγεία. Για να μπορέσει να καλυφθεί το κενό που υπάρχει στη σωστή κατανομή των πόρων είναι απαραίτητη η ένταξη της οικονομικής λογικής στην παροχή των υπηρεσιών υγείας. Χωρίς την χρήση της είναι πολύ πιθανό να ξοδεύονταν τεράστια ποσά για να σωθεί μια ζωή ενώ θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν τα ίδια ποσά για να σωθούν περισσότερες ζωές (Κυριόπουλος Ν., Νιάκας Δ., 1994).

1.6 Οικονομική Αξιολόγηση

Οι πόροι όπως ο χρόνος, οι άνθρωποι, η γνώση και ο εξοπλισμός, σπανίζουν. Για την αξιολόγηση τους προέχουν συγκεκριμένες επιλογές. Τεχνικές όπως η εμπειρία, η επανάληψη ήδη εφαρμοσμένων πρακτικών και ενστίκτου, δεν ευδοκιμούν σε σχέση με μια μεθοδική εξέταση των παραγόντων που επηρεάζουν την λήψη μιας απόφασης, η οποία θα καθορίσει την κατανομή των πόρων. Στόχος της οικονομικής αξιολόγησης είναι να υπολογίσει το «κόστος ευκαιρίας» και να συγκρίνει το όφελος μεταξύ των διαφόρων επιλογών. Τα δύο βασικά χαρακτηριστικά της οικονομικής αξιολόγησης είναι πως ασχολείται με τις εισροές και τις εκροές ή αλλιώς «κόστη-αποτελέσματα» και τη σχέση

των δύο εννοιών μεταξύ τους και με την οικονομική μελέτη διαφορετικών επιλογών. Οι επιλογές αυτές γίνονται βάση πολλών κριτηρίων, τα οποία μερικές φορές δηλώνονται ρητά, συχνότερα όμως υπονοούνται. Επειδή οι πόροι σπανίζουν και αυτό καθιστά δύσκολο τον προσδιορισμό της σωστής χρήσης τους, η οικονομική αξιολόγηση είναι ικανή να ορίσει με σαφήνεια ένα σύνολο κριτηρίων τα οποία θα είναι χρήσιμα ως προς τις σωστές επιλογές κατανομής των πόρων. Με βάση όσα προαναφέρθηκαν για την οικονομική αξιολόγηση μπορεί να οριστεί ως μια μέθοδος η οποία συγκρίνει εναλλακτικές πρακτικές, όχι μόνο από την οικονομική τους πλευρά αλλά και με βάση την αποτελεσματικότητά τους. Ο εντοπισμός των παραγόντων που ορίζουν το κόστος μιας παρέμβασης αλλά και η κοστολόγηση τους σε χρήματα δεν διαφέρει κατά πολύ μεταξύ των διαφορετικών οικονομικών αξιολογήσεων. Ωστόσο η φύση των συνεπειών, οι οποίες απορρέουν από τις εξεταζόμενες εναλλακτικές λύσεις, ενδέχεται να διαφοροποιείται (Drummond, 1992).

Τα τελευταία 20 χρόνια, υπάρχουν δύο βασικοί παράγοντες οι οποίοι έχουν οδηγήσει σε αυξημένη χρήση της οικονομικής αξιολόγησης στην λήψη αποφάσεων στον τομέα της υγείας. Πρώτον οι αυξημένες πιέσεις στους προϋπολογισμούς για την υγεία οδήγησαν σε μια στροφή του ενδιαφέροντος από την απλή αξιολόγηση της κλινικής αποτελεσματικότητας, στην αξιολόγηση ταυτόχρονα της κλινικής και της οικονομικής αποτελεσματικότητας. Δεύτερον, οι διαδικασίες λήψης αποφάσεων προκύπτουν από διάφορες δικαιοδοσίες που επιτρέπουν να χρησιμοποιούνται τα αποτελέσματα των οικονομικών αξιολογήσεων ως αναπόσπαστο μέρος της χρηματοδότησης, της επιστροφής χρημάτων ή της κάλυψης καθώς και των αποφάσεων (Drummond *et al.*, 2015)

Το είδος της σύγκρισης κόστους και αποτελέσματος είναι αυτό που διαχωρίζει τις συγκριτικές οικονομικές αναλύσεις των προγραμμάτων υγείας (Walter E., Zehetmayr S., 2006)

Τα είδη οικονομικής αξιολόγησης είναι:

α. Ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους (Cost-minimization analysis)

Στην ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους συγκρίνονται δυο ή περισσότερες θεραπευτικές παρεμβάσεις ή διαγνωστικές μέθοδοι, οι οποίες έχουν ίδια ή παραπλήσια θεραπευτική αποτελεσματικότητα ή διαγνωστική ικανότητα. Αυτή η μέθοδος σύγκρισης αφορά αποκλειστικά το καθαρό κόστος των θεραπευτικών παραβάσεων ή διαγνωστικών μεθόδων. Το πηλίκο των συγκρινόμενων επιλογών όσων αφορά την αποτελεσματικότητα παρουσιάζεται με διαφάνεια και σαφήνεια από τα άτομα που χρησιμοποιούν την

συγκεκριμένη αξιολόγηση (Walter E., Zehetmayr S., 2006). Σκοπός είναι μεταξύ κλινικά ισοδύναμων εναλλακτικών θεραπειών να βρεθεί η οικονομικά χαμηλότερη. Βέβαια η ελαχιστοποίηση του κόστους από πολλούς δεν θεωρείται ιδιαίτερα αξιόπιστη μέθοδος. Αυτό συμβαίνει γιατί συγκρίνει δυο διαφορετικές πρακτικές οι οποίες μπορεί σε πρώτη φάση να δείχνουν κλινικά ισοδύναμες, όμως είναι σχεδόν αδύνατο δυο διαφορετικές κλινικές παρεμβάσεις να δίνουν ισοδύναμα κλινικά αποτελέσματα, ώστε να μπορούν να αξιολογηθούν με αξιοπιστία (Brown et al, 2003).

β. Ανάλυση κόστους-αποτελέσματος (Cost-effectiveness analysis)

Με βάση την ανάλυση κόστους αποτελέσματος, το κόστος ορίζεται σε οικονομικές μονάδες, ενώ τα αποτελέσματα σε κλινικούς όρους (Walter E., Zehetmayr S., 2006). Σε κλινικούς όρους εκφράζονται αποτελέσματα όπως: τα κερδισμένα έτη ζωής, τα ποιοτικά κερδισμένα έτη ζωής (QALY's), η μείωση των ημερών νοσηλείας ως επακόλουθο μιας θεραπείας, καθώς και κάποιοι αμιγώς κλινικές μετρήσεις όπως η αύξηση της τιμής του σακχάρου μετρημένη σε mg/dl ή ανάλογα η μείωση της τιμής της χοληστερίνης και η αύξηση της αρτηριακής πίεσης μετρημένη σε mmHg (Drummond *et al.*, 1997)

Η ανάλυση αυτή θεωρείται μια πλήρης μορφή οικονομικής αξιολόγησης και από την πλευρά του κόστους και από την πλευρά της αποτελεσματικότητας. Ουσιαστικά μετρά αμφίδρομα το πόσο αποδοτική ήταν μια κλινική πρακτική σε σχέση με τους πόρους που δαπανήθηκαν κατά την εφαρμογή της (Drummond *et al.*, 2002). Η συγκεκριμένη μέθοδος αποτελεί μετρώ σύγκρισης διαφορετικών προγραμμάτων υγείας και αυτό διότι μετριέται σε κερδισμένα έτη ζωής, μια κοινή μονάδα μέτρησης. Η χρήση της δεν εστιάζει μόνο στην επιλογή του οικονομικότερου προγράμματος αλλά εκείνου που δίνει το μέγιστο αποτέλεσμα με το ελάχιστο κόστος.

γ. Ανάλυση κόστους-χρησιμότητας (Cost-Utility analysis)

Η ανάλυση κόστους-χρησιμότητας επικεντρώνεται στην ποιότητα των εκβάσεων κάθε παρέμβασης/επιλογής, τις οποίες προκαλούν ή αποτρέπουν κάποια προγράμματα υγειονομικής περίθαλψης ή κάποιες θεραπευτικές αγωγές (Drummond *et al.*, 1997). Αυτή η μέθοδος διέπεται από τις ίδιες αρχές αξιολόγησης με αυτή της ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας (Walter E., Zehetmayr S., 2006). Παρόλα αυτά διαφέρει από την μέθοδο κόστους-αποτελεσματικότητας διότι δίνει την αναλογία κόστους και συνολικού οφέλους που μια θεραπευτική παρέμβαση μπορεί να επιφέρει. Η επιμήκυνση ζωής συνεκτιμάται με τη βελτίωση της ποιότητάς της. Είναι μια αρκετά εύχρηστη μέθοδος κυρίως σε προγράμματα που αποσκοπούν σε παράταση ζωής ή ελάττωση νοσηρότητας σε σχέση με θνησιμότητα (Κυριόπουλος, Νιάκας, 1994).

Στην ανάλυση κόστους-χρησιμότητας χρησιμοποιούνται δεδομένα τελικών εκβάσεων και όχι ενδιάμεσων εκροών. Το κόστος εκφράζεται σε νομισματικές μονάδες ενώ τα αποτελέσματα σε μονάδες οι οποίες σχετίζονται με την ποιότητα ζωής του ασθενή όπως τα ποιοτικώς κερδισμένα έτη ζωής (QALYs) και το ισοδύναμο ετών υγιούς ζωής (HYE) (Drummond et al., 1997). Η συγκεκριμένη μέθοδος οικονομικής αξιολόγησης χρησιμοποιεί κυρίως ως δείκτη μέτρησης το επιπλέον κόστος ανά μονάδα αποτελεσματικότητας. Αυτός ο δείκτης μας δείχνει το επιπλέον κόστος για το επιπλέον όφελος που μας δίνει μια επιλογή σε σύγκριση με μια άλλη. Εφόσον τα αποτελέσματα είναι δυνατό να μετρηθούν σε κοινές μονάδες, καθιστάτε ευκολότερη η σύγκριση διαφορετικού είδους προγραμμάτων ή θεραπευτικών επιλογών. Αυτή η μέθοδος αξιολόγησης θεωρείται αρκετά χρηστική καθώς συνδυάζει προσδόκιμο και ποιότητα ζωής (Walter E., Zehetmayr S., 2006).

δ. Ανάλυση κόστους-οφέλους (Cost-benefit analysis)

Η ανάλυση κόστους οφέλους εστιάζει στο κοινωνικό όφελος μίας θεραπευτικής παρέμβασης περισσότερο από ότι στο κόστος. Με άλλα λόγια συγκρίνονται οι δαπάνες της υλοποίησης μιας ιατρικής παρέμβασης με το κέρδος που ενδέχεται να αποφέρει κατά την εφαρμογή της. Με τη χρήση της ανάλυση κόστους-οφέλους μπορεί να οριστεί εξίσου το καθαρό κοινωνικό όφελος μιας ιατρικής παρέμβασης και αν το όφελος που προσφέρει η συγκεκριμένη παρέμβαση υπερέρχει των εναλλακτικών επιλογών. Η ανάλυση κόστους οφέλους χρησιμοποιείται και στην αξιολόγηση προγραμμάτων μη ιατρικής φύσης οι οποίες έχουν να κάνουν με τη ευρύτερη οικονομία, όπως και σε συγκρίσεις κλινικών πρακτικών διαφορετικής ιατρικής ειδικότητας. Παρόλα αυτά η συγκεκριμένη μέθοδος στερείται του να συνδέσει την ποιότητα ζωής στη συγκεκριμένη κατάσταση υγείας ή κλινική πρακτική, με το κόστος της παρέμβασης ή την εξοικονόμηση πόρων. Ενσωματώνει την παραγωγικότητα, αλλά όχι την βελτίωση της ποιότητας ζωής (Brown et al., 2003).

Η πολιτεία οφείλει να εστιάσει στη υιοθέτηση μιας κοινωνικής πολιτικής η οποία να εστιάζει σε δύο βασικές έννοιες, την οικονομική αποδοτικότητα και την κοινωνική δικαιοσύνη. Μονό με αυτόν τρόπο θα μπορέσει να κάνει σωστή χρήση της οικονομικής αξιολόγησης. Η οικονομική αποδοτικότητα αφορά την βέλτιστη παροχή υπηρεσιών υγείας υπό καθορισμένο προϋπολογισμό δαπανών, ενώ η κοινωνική δικαιοσύνη αφορά την δίκαιη κατανομή της βέλτιστης φροντίδας στο σύνολο του πληθυσμού. Έτσι, λοιπόν υπάρχουν κοινά ερωτήματα τα οποία διέπουν όλα τα συστήματα υγείας και αυτά είναι ποια αγαθά και ποιες υπηρεσίες πρέπει να προσφερθούν, σε τι αναλογίες, πως αυτά θα

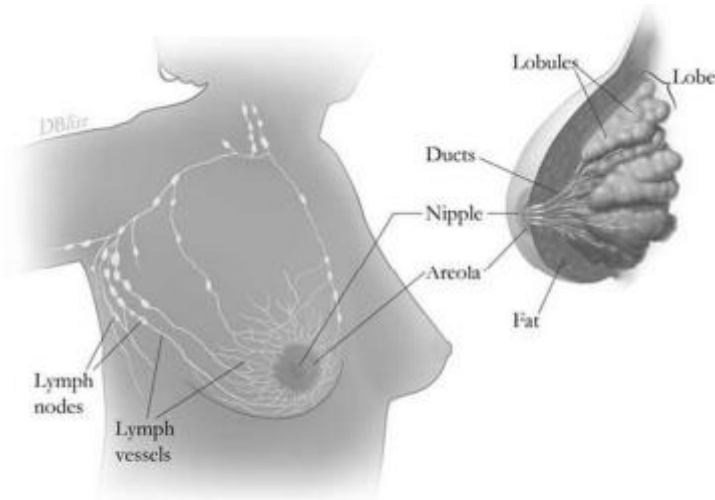
παραχθούν και ποιοι θα τα απολαύσουν. Η οικονομική αξιολόγηση λοιπόν αποτελεί κατευθυντήριο μέσο της λήψης τέτοιων αποφάσεων μέσα στα όρια συγκεκριμένων προϋπολογισμών και επιλογών που επιφέρουν μέγιστα αποτελέσματα (Κυριόπουλος Γ, Νιάκας Δ, 1994).

2 ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

2.1 Η νόσος και πρόγνωση της

Ο καρκίνος του μαστού δημιουργείται από ένα σύνολο καρκινικών κυττάρων που προέρχονται από κύτταρα του μαστού και σχηματίζουν ένα κακοήθη όγκο. Οι όγκοι που αναπτύσσονται δεν είναι απαραίτητο να είναι κακοήθεις αφού μπορεί να είναι και καλοήθης. Η διαφορά τους είναι πως οι καλοήθεις δεν αναπτύσσονται τόσο γρήγορα και δεν επιβαρύνουν την υγεία. Δεν υπάρχει μόνο ένας τύπος καρκίνου του μαστού και κάθε τύπος μπορεί να βρίσκεται σε διαφορετικό στάδιο εξέλιξης, να έχει διαφορετική γενετική σύσταση και μειωμένη ή αυξημένη επιθετικότητα. Οι όγκοι αναπτύσσονται στους ιστούς του μαστού, συνήθως στους πόρους που μεταφέρουν το γάλα στην θηλή ή στους λοβούς οι οποίοι είναι αδένες που παράγουν γάλα. Συναντάται και σε άντρες και σε γυναίκες απλά στους άντρες είναι πιο σπάνιος.



Η ανατομία του μαστού, όπου φαίνονται οι λεμφαδένες και τα λεμφαγγεία

Παρόλο που ο καρκίνος του μαστού στους άνδρες είναι σπάνιος (διάγνωση περίπου 2,400 νέων περιπτώσεων κάθε χρόνο στις ΗΠΑ), προκαλεί χειρότερα αποτελέσματα από ότι ο καρκίνος του μαστού στις γυναίκες. Αυτό εν μέρη σχετίζεται με την αργή διάγνωση του καρκίνου του μαστού στους άνδρες, όπου συνεπάγεται πως ο καρκίνος έχει ήδη εξαπλωθεί. Τα συμπτώματα είναι ίδια σε άνδρες και γυναίκες, με περισσότερο συχνό την ύπαρξη μιας μάζας ή την αλλαγή στο δέρμα στον ιστό του μαστού ή εκκρίσεις από τις θηλές. Ο καρκίνος του μαστού στους άντρες παρατηρείται πιο συχνά σε ηλικίες άνω των 60 χρονών ενώ στις γυναίκες σε ηλικίες άνω των 50 ετών. Οι βασικότεροι παράγοντες κινδύνου απόκτησης της νόσου είναι η ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό, τα γονίδια καθώς και η ηλικία της πρώτης εγκυμοσύνης.

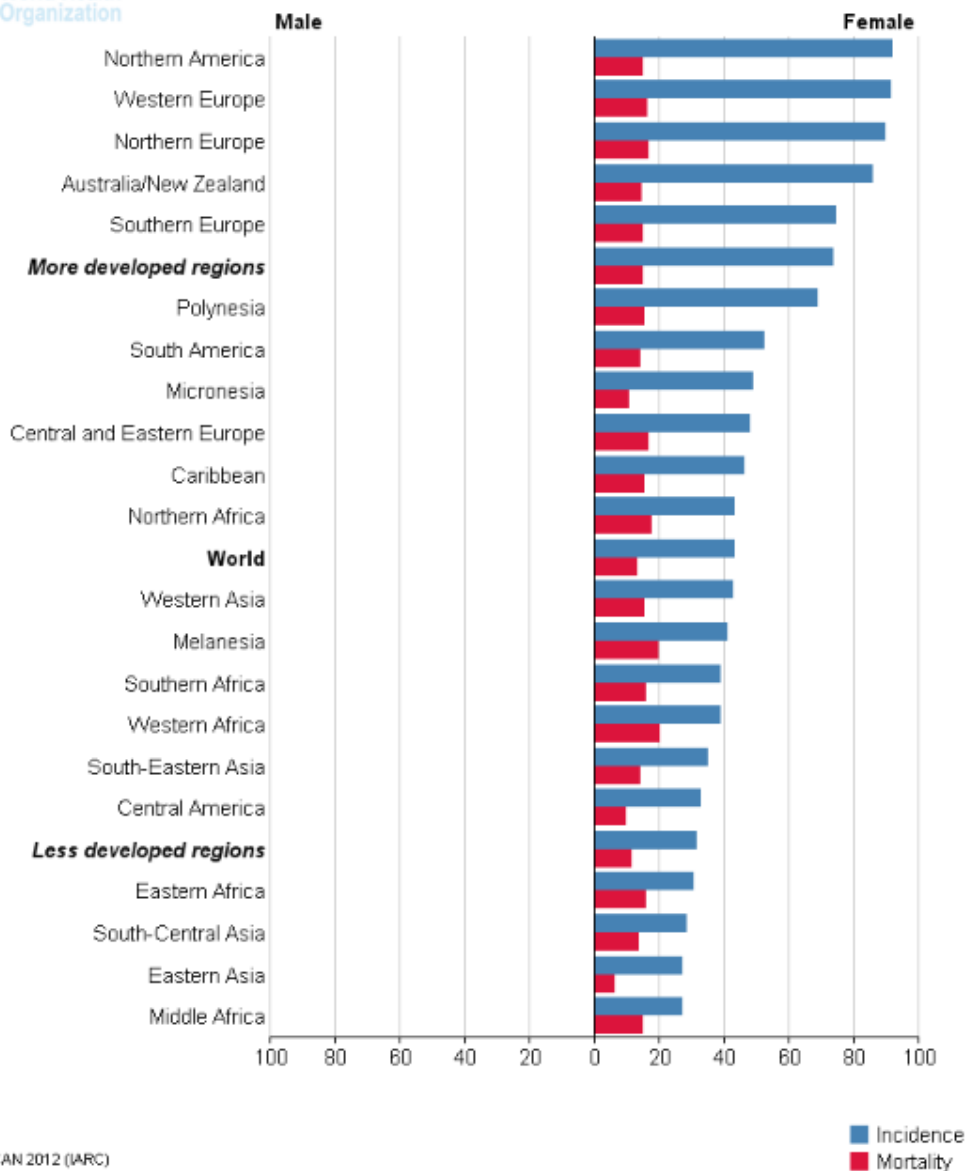
Τα πρώιμα συμπτώματα και τα σημάδια του καρκίνου του μαστού δεν είναι τυπικά αναγνωρίσιμα, αυτός είναι και ο βασικός λόγος όπου η εξέταση μαστογραφίας είναι πολύτιμη για την ανίχνευση καρκίνων σε πολύ πρώιμο στάδιο. Ακόμα και οι μεγαλύτεροι καρκίνοι του μαστού δεν εμφανίζουν πάντα συμπτώματα, όταν όμως εμφανίσουν το συνηθέστερο είναι η δημιουργία μιας μάζας στην περιοχή του μαστού ή του υπογαστρίου (<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer.html>). Ο πιο αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης είναι το στάδιο του καρκίνου του μαστού. Ασθενείς στους οποίους η νόσος δεν έχει εξαπλωθεί περιφερειακά του μαστού μετά από μικροσκοπική εξέταση των λεμφαδένων είναι αυτοί που έχουν και την καλύτερη πρόγνωση. Ο καλύτερα μελετημένος προγνωστικός παράγοντας είναι οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες και σχετίζονται άμεσα με την επιβίωση σε όλα τα μεγέθη του όγκου. Προγνωστικό παράγοντα αποτελεί και ο προσδιορισμός του βαθμού κακοήθειας, ο οποίος προκύπτει από την άθροιση των αριθμών για τις σωληνώδεις βλάστες, την πολυμορφία των πυρήνων και τον αριθμό των πυρηνοκινήσιων. Προγνωστικές μεταβλητές αποτελούν και οι προγεστερονικοί και οιστρογονικοί υποδοχείς, διότι ασθενείς που έχουν όγκους με αρνητικούς υποδοχείς κι χωρίς στοιχεία μετάστασης στους μασχαλιαίους λεμφαδένες έχουν ένα πολύ υψηλότερο ποσοστό υποτροπής από αυτούς που έχουν θετικούς υποδοχείς και καμία περιφερειακή μετάσταση. Πέρα από την μαστογραφία που αποτελεί τον πιο κοινό τρόπο παρατηρείς καρκίνου του μαστού, η επιβεβαίωση της διάγνωσης γίνεται με ιστολογικές και εργαστηριακές εξετάσεις. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου εξαρτάται από αρκετούς παράγοντες κυρίως όμως από το στάδιο της νόσου και τα βιολογικά χαρακτηριστικά του καρκίνου. Οι κοινές θεραπείες περιλαμβάνουν χημειοθεραπεία, ορμονοθεραπεία, χειρουργική επέμβαση και ακτινοθεραπεία ενώ υπάρχουν και νεότερες θεραπείες οι οποίες λειτουργούν πιο στοχευμένα στα καρκινικά κύτταρα και δείχνουν αποτελεσματικές στην αντιμετώπιση τη νόσου.

Το ποσοστό κλινικής ίασης μη μεταστατικών καρκίνων με αποδεκτές μεθόδους θεραπείας είναι 75% έως 90%. Ασθενείς με μικρούς μαστογραφικά όγκους, χωρίς μασχαλιαία μετάσταση αλλά με θετικούς οιστρογονικούς και προγεστερονικούς υποδοχείς έχουν ένα πενταετές ποσοστό επιβίωσης μεγαλύτερο του 95%. Εάν βέβαια υπάρχει εξάπλωση στους μασχαλιαίους λεμφαδένες τότε το ποσοστό επιβίωσης πέφτει στο 50% στα 5 χρόνια και στο 25-40% στα 10 χρόνια. Λόγω του ότι περισσότερες γυναίκες εμφανίζουν ER-θετικούς όγκους, ο καρκίνος του μαστού εμφανίζεται πιο επιθετικός στις νεότερες γυναίκες. Τέλος, χειρότερη πρόγνωση έχουν όγκοι που υπερεκφράζουν το ERBB2 ή έχουν μετάλλαξη στο p53 γονίδιο (Bentzon N. *et al.*, 2007).

2.2 Επιδημιολογία της Νόσου

Γενικά ο καρκίνος είναι ο δεύτερος κατά σειρά αιτιολογικός παράγοντας θνησιμότητας στις χώρες του ΟΟΣΑ, μετά τις ασθένειες του κυκλοφορικού συστήματος, κατέχοντας το 25% των θανάτων το 2015, σε σχέση με το 15% που είχε το 1960.

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο δεύτερος συνηθέστερος καρκίνος στον κόσμο και μακράν ο πιο συχνά εμφανιζόμενος καρκίνος στις γυναίκες εκτιμώντας 1.67 εκατομμύρια νέες διαγνώσεις το 2012 (25% όλων το καρκίνων). Θεωρείται ο πιο συνηθισμένος καρκίνος στις γυναίκες τόσο σε περισσότερο όσο και σε λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες με 794,000 και 883,000 περιπτώσεις αντίστοιχα. Τα ποσοστά εμφάνισης της νόσου ποικίλουν με σχεδόν τετραπλάσιες διαφορές μεταξύ των χωρών, με ποσοστά που κυμαίνονται από 27 ανά 100.000 πληθυσμό στη μέση Αφρική και στην ανατολική Ασία, έως και 92 στη βόρεια Αμερική. Ο καρκίνος του μαστού κατατάσσεται ως η πέμπτη αιτία θανάτου από όλους τους καρκίνους συνολικά (522.000 θάνατοι) και αποτελεί την πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες των λιγότερο ανεπτυγμένων χωρών (324.000 θάνατοι, 14.3% του συνόλου) ενώ παράλληλα αποτελεί σήμερα την δεύτερη αιτία θανάτου (198.000 θάνατοι, 15.4%) μετά τον καρκίνο του πνεύμονα στις περισσότερο ανεπτυγμένες χώρες. Το εύρος των ποσοστών θνησιμότητας μεταξύ των περιοχών του κόσμου είναι μικρότερο από αυτό των ποσοστών συχνότητας εμφάνισης της νόσου λόγω της ευνοϊκότερης επιβίωσης που υπάρχει στις λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες στις οποίες ταυτόχρονα παρατηρείται και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της νόσου, με ρυθμούς που κυμαίνονται από 6 ανά 100.000 πληθυσμό στην ανατολική Ασία έως 20 ανά 100.000 πληθυσμό στη Δυτική Αφρική (Διάγραμμα 2.1).



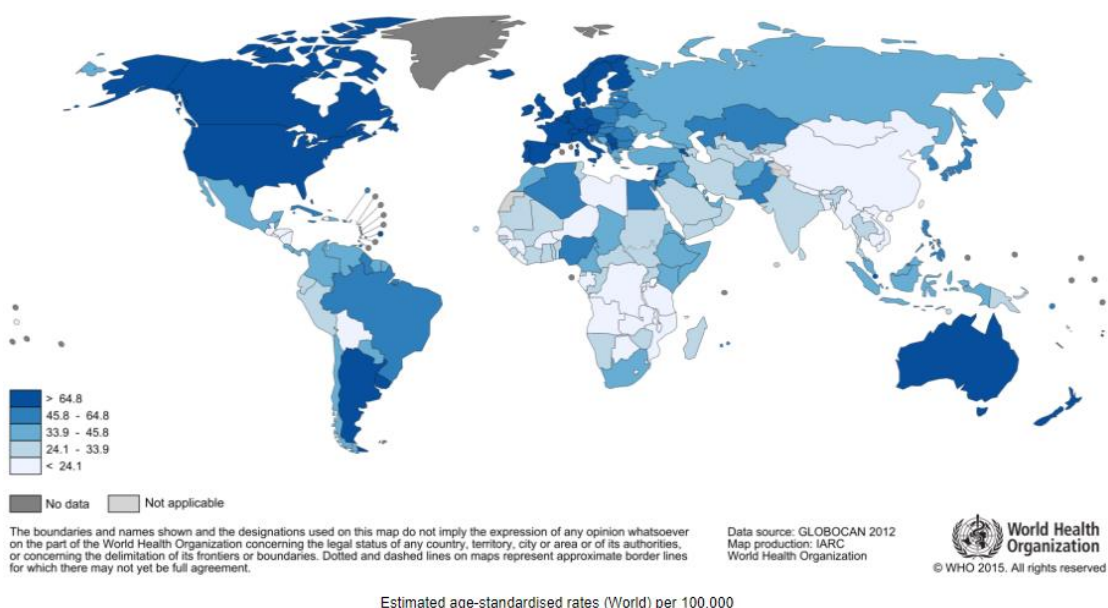
Πηγή: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>

Διάγραμμα 2.1

Ποσοστά θνησιμότητας και εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε όλες τις χώρες ανά 100.000 του πληθυσμού και στα δυο φύλα

Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης της νόσου (11.9%) παρατηρήθηκε στο Βέλγιο, και η χαμηλότερη (9%) στη Μογγολία και το Λεσότο. Το Βέλγιο (111,9%), η Δανία (105%), οι Μπαχάμες (98%) και η Ολλανδία (96%) αποτελούν τις χώρες με το υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης της νόσου. Με βάση την διαίρεση των ηπείρων, τα υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης της νόσου ήταν 91,6% και 91,1% στην Βόρεια Αμερική και στη

δυτική Ευρώπη αντίστοιχα. Ωστόσο, τα χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης της νόσου ήταν 26,8% και 27% στη μέση Αφρική και στην ανατολική Ασία αντίστοιχα (Εικόνα 2.1).

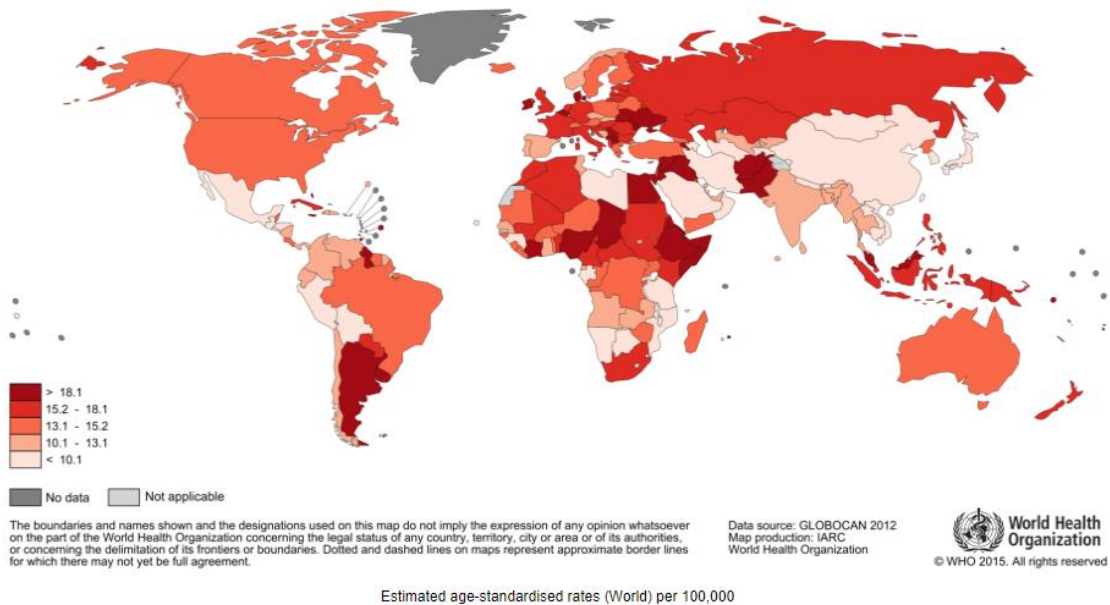


Πηγή: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>

Εικόνα 2.1

Εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του μαστού παγκοσμίως το 2012

Συμφώνα με την διαίρεση των ηπείρων, το υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας ήταν 17% και το χαμηλότερο 6,9% για την Αφρική και την ανατολική Ασία αντίστοιχα. Τα Φίτζι (28.4%), οι Μπαχάμες (26.3%), η Νιγηρία (25.9%), τα Σκόπια (25.6%) και το Πακιστάν (25,2%) ήταν οι πέντε χώρες με τα υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας ανά 100.000 του πληθυσμού (Εικόνα 2.2).

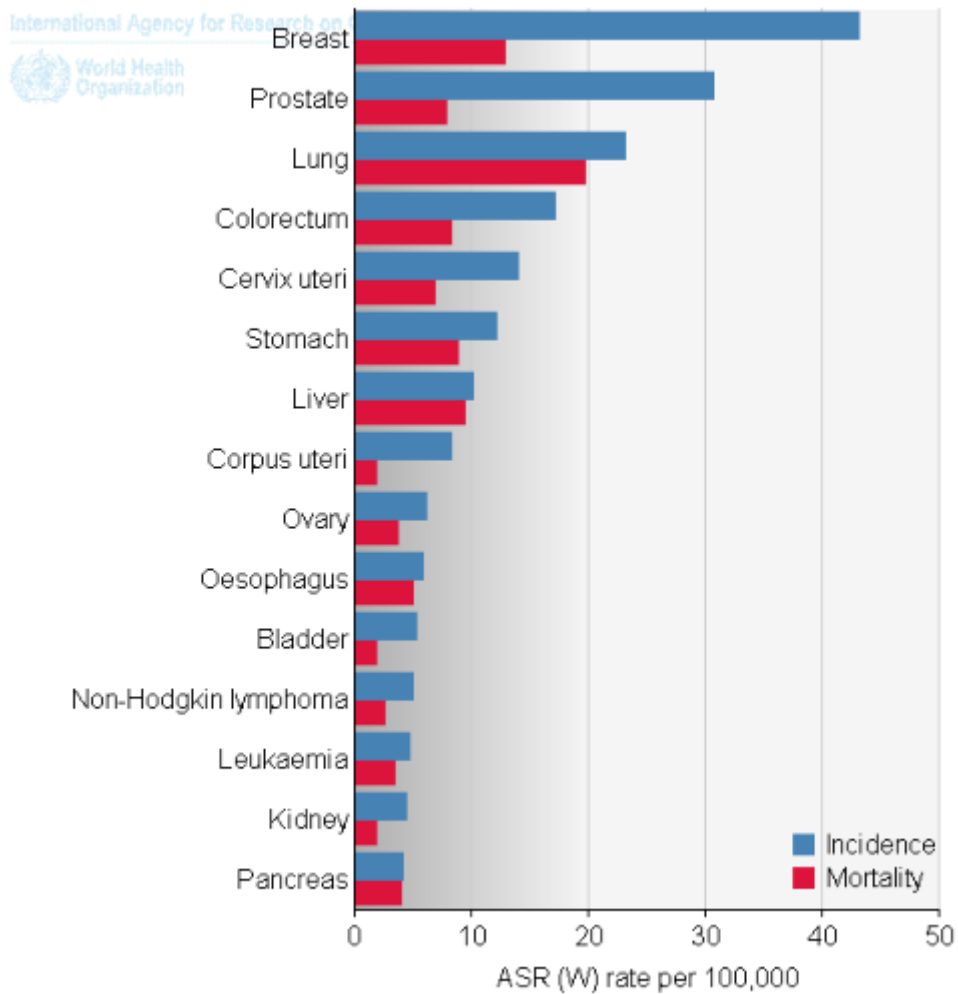


Πηγή: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>

Εικόνα 2.2

Εκτιμώμενη θνησιμότητα από τον καρκίνο του μαστού παγκοσμίως το 2012

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί πρώτο σε συχνότητα νεόπλασμα και δεύτερο σε ποσοστά θνησιμότητας μετά τον καρκίνο του πνεύμονα στα δυο φύλα με βάση την ηλικία (Διάγραμμα 2.2).



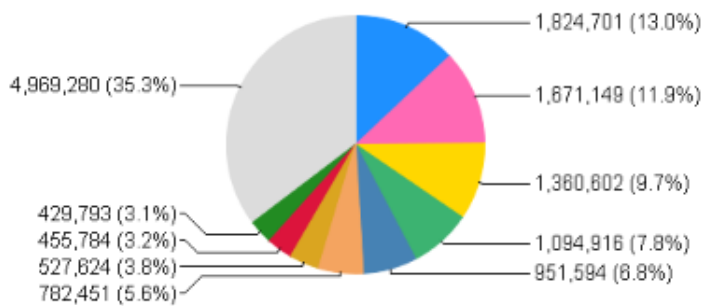
Πηγή: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx

Διάγραμμα 2.2

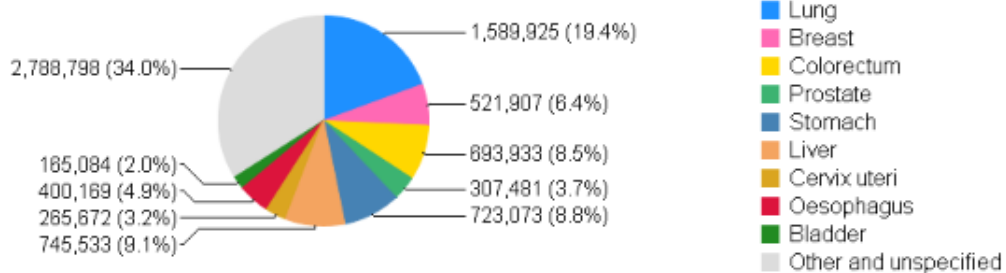
Εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης και θνησιμότητας με βάση την ηλικία για τα δυο φύλα

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) και ο Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ) παρέχουν πλήρη στοιχεία σχετικά με την επιδημιολογία του καρκίνου του μαστού στην Ευρώπη αλλά και παγκοσμίως (Εικόνα 2.3).

Incidence



Mortality

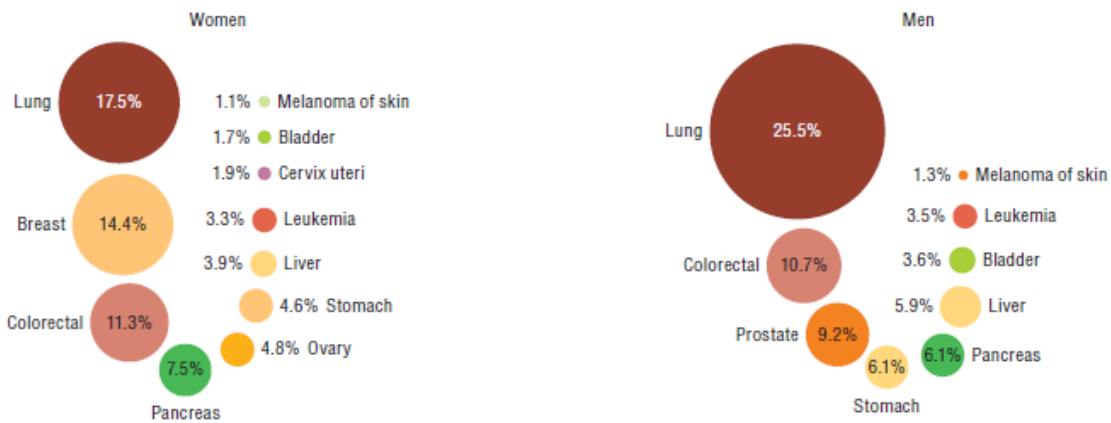


Πηγή: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx

Εικόνα 2.3

Θνησιμότητα και συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του μαστού το 2012

Ο καρκίνος του μαστού τώρα είναι ο δεύτερος κατά σειρά καρκίνος που προκαλεί θνησιμότητα στις γυναίκες των περισσότερων χωρών του ΟΟΣΑ, μετά τον καρκίνο του πνεύμονα (Εικόνα 2.4). Ενώ έχει παρατηρηθεί αύξηση στην συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του μαστού την τελευταία δεκαετία, η θνησιμότητα έχει μειωθεί κυρίως λόγω της έγκαιρης διάγνωσης και των πιο εξελιγμένων θεραπειών. Παρατηρήθηκε αύξηση της θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού κυρίως σε Κορέα και Ιαπωνία, παρόλο που τα ποσοστά θνησιμότητας παρέμειναν σχετικά χαμηλά το 2015. Οι χώρες που παρουσίασαν τα υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού το 2015 ήταν η Ιρλανδία, η Ουγγαρία, η Δανία και η Ολλανδία (OECD, 2017).

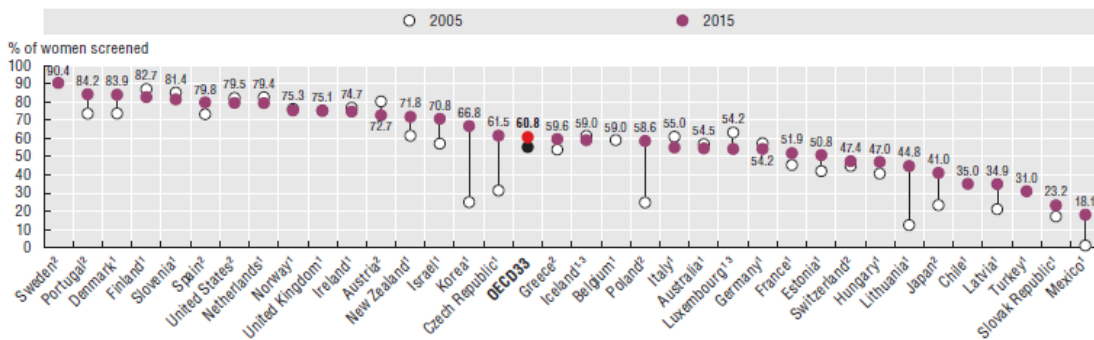


Πηγή: OECD Health Statistics 2017

Εικόνα 2.4

Κύριες αιτίες θανάτου από καρκίνο και στα δυο φύλα, 2015

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί εκείνο τον καρκίνο με ταυτόχρονα την μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης και επικράτησης στις γυναίκες των χωρών του ΟΟΣΑ. Μια στις δέκα γυναίκες θα εμφανίσει καρκίνο κάποια στιγμή στη ζωή της. Μερικοί από τους παράγοντες που μπορούν να αυξήσουν την πιθανότητα ενός ατόμου να αποκτήσει την συγκεκριμένη ασθένεια είναι η ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό, γενετικές μεταλλάξεις, παράγοντες που έχουν να κάνουν με την αναπαραγωγική διαδικασία, θεραπείες υποκατάστασης οιστρογόνων ακόμα και ο τρόπος ζωής συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας, της φυσικής κατάστασης, της διατροφής και της κατανάλωσης αλκοόλ. Οι περισσότερες από τις χώρες του ΟΟΣΑ έχουν υιοθετήσει προγράμματα ανίχνευσης του καρκίνου ως αποτελεσματικά μέσα ανίχνευσης της ασθένειας στα πρώιμα στάδια (OECD, 2013). Παρόλα αυτά, η πρόσφατη πρόοδος των θεραπευτικών αποτελεσμάτων και οι ανησυχίες που δημιουργήθηκαν για τυχόν εσφαλμένα θετικά αποτελέσματα, υπέρ-διάγνωση και υπερβολική θεραπευτική αγωγή, οδήγησαν στην επαναξιολόγηση των μεθόδων ανίχνευσης του καρκίνου του μαστού τα τελευταία χρόνια. Λαμβάνοντας υπόψη πρόσφατες ερευνητικές ανακαλύψεις, ο Π.Ο.Υ προτείνει οργανωμένες μαστογραφίες, που θα δίνουν τη δυνατότητα στις γυναίκες να πάρουν μια απόφαση όντας πλήρως ενημερωμένες με βάση τα θετικά και τα αρνητικά των ανιχνεύσεων των μαστογραφιών (WHO, 2014). Τα ποσοστά των εξετάσεων κυμαίνονται από λιγότερο του 20% στο Μεξικό έως και πάνω από 80% σε χώρες όπως η Σουηδία, η Πορτογαλία, η Δανία, η Φινλανδία και η Σλοβενία (Διάγραμμα 2.3).

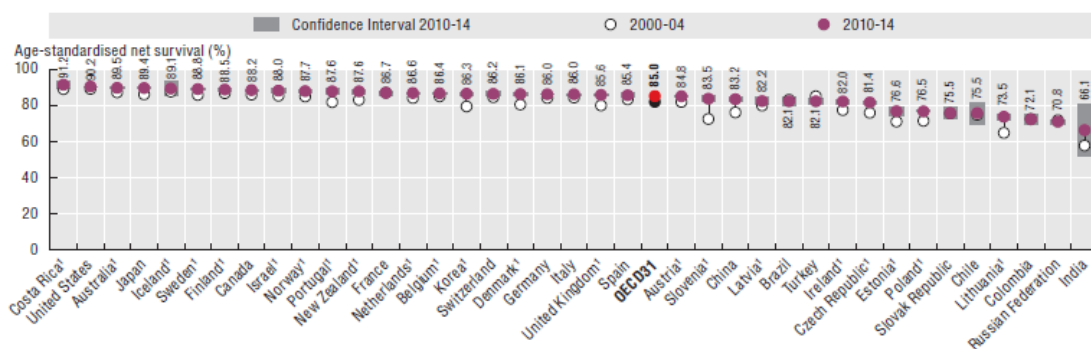


Πηγή: OECD Health Statistics 2017 and EHIS Eurostat database.

Διάγραμμα 2.3

Έλεγχος μαστογραφίας σε γυναίκες ηλικίας 50-69 ετών κατά τη διάρκεια των ετών, 2005 και 2015.

Παρατηρείται μια αύξηση στην οικονομική κάλυψη των διαγνωστικών εξετάσεων σε χώρες που πριν μια δεκαετία τα ποσοστά κάλυψης ήταν πολύ χαμηλά. Στο Μεξικό η αύξηση είναι δεκαπλάσια, ενώ στην Λιθουανία η αύξηση είναι σχεδόν τετραπλάσια. Από την άλλη πλευρά, αρκετές χώρες που είχαν υψηλά ποσοστά προ-συμπτωματικού ελέγχου στα μέσα της δεκαετίας του 2000 βίωσαν κάποιες μειώσεις, συμπεριλαμβανομένης της Φινλανδίας, της Ολλανδίας και των ΗΠΑ. Η επιβίωση από τον καρκίνο του μαστού αντικατοπτρίζεται από την έγκαιρη διάγνωση αλλά και από τις βελτιωμένες θεραπείες. Όλες οι χώρες του ΟΟΣΑ έχουν επιτύχει πενταετή καθαρή επιβίωση από καρκίνο του μαστού κατά 80% εκτός από την Χιλή, την Σλοβακία, την Πολωνία και την Εσθονία (Διάγραμμα 2.4).



Πηγή: CONCORD program, London School of Hygiene and Tropical Medicine

Διάγραμμα 2.4

Καθαρή επιβίωση από τον καρκίνο του μαστού, 2000-2004 και 2010-2014.

Κατά την τελευταία δεκαετία, η καθαρή πενταετής επιβίωση από καρκίνο του μαστού έχει βελτιωθεί σε όλες τις χώρες του ΟΟΣΑ. Η καθαρή επιβίωση έχει αυξηθεί σημαντικά σε μερικές χώρες της κεντρικής και ανατολικής Ευρώπης όπως η Εσθονία και η Τσεχία, αν και τα ποσοστά επιβίωσης μετά από διάγνωση καρκίνου του μαστού είναι ακόμα χαμηλότερα από το μέσο όρο των χωρών του ΟΟΣΑ. Αυτές οι βελτιώσεις μπορεί να οφείλονται στην ενίσχυση της φροντίδας για τον καρκίνο του μαστού που προσέφεραν οι κυβερνήσεις των συγκεκριμένων χωρών. Για παράδειγμα η Τσεχία ενέτεινε την προσπάθειά μέσω της ένταξης ενός προγράμματος ελέγχου (διαγνωστικών εξετάσεων) και ενός εθνικού προγράμματος καταπολέμησης του καρκίνου του μαστού στις αρχές του 2000 (OECD, 2014). Όσον αφορά τα ποσοστά θνησιμότητας, οι περισσότερες χώρες του ΟΟΣΑ παρουσίασαν μια πτώση την τελευταία δεκαετία (Διάγραμμα 2.5).



Πηγή: OECD Health Statistics 2017

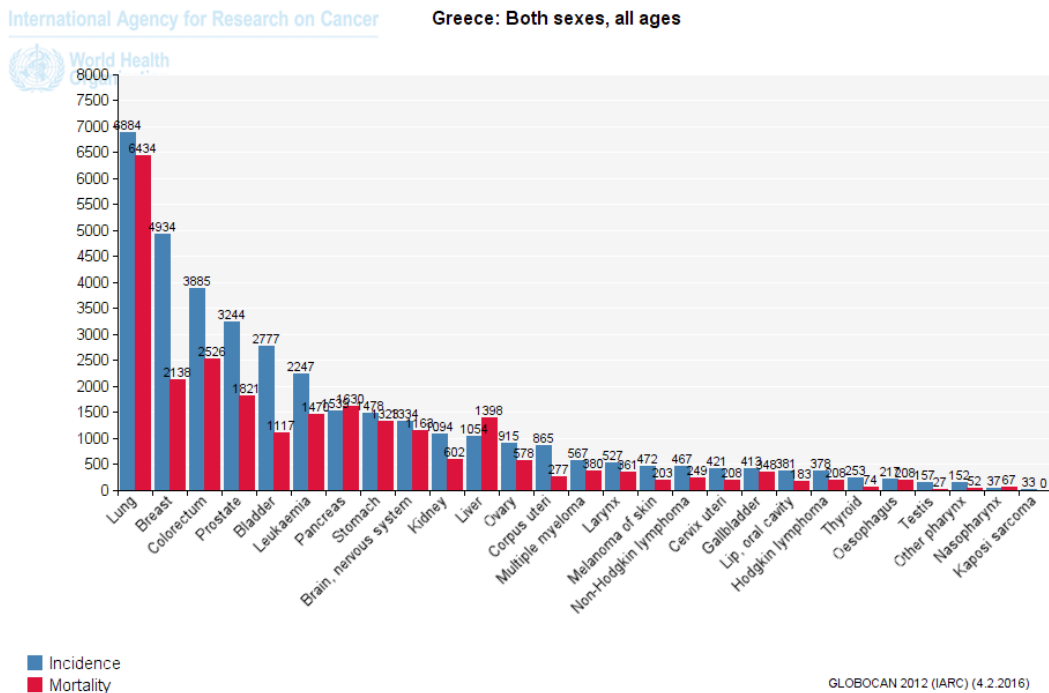
Διάγραμμα 2.5

Θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού στις γυναίκες, 2005 και 2015.

Αυτή η μείωση οφείλεται στις βελτιώσεις σε σχέση με την έγκαιρη πρόβλεψη και θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Οι βελτιώσεις αυτές ήταν σημαντικές στην Τσεχία και στη Δανία με μια πτώση του 20% μέσα σε μια δεκαετία παρόλα αυτά η Δανία είναι αυτή που κατέχει το υψηλότερο ποσοστό. Από την άλλη πλευρά, μεταξύ των χωρών του ΟΟΣΑ, στην Ιρλανδία και στην Κορέα παρατηρείται ότι το ποσοστό θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού έχει αυξηθεί πάνω από 10% την τελευταία δεκαετία. Η Ιρλανδία κατέχει το υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας μεταξύ των χωρών του ΟΟΣΑ, ενώ η Κορέα παραμένει να έχει το χαμηλότερο (Allemani C. *et al.*, 2015).

2.3 Επιδημιολογικά Στοιχεία για την Ελλάδα

Με βάση τους πίνακες που ακολουθούν, οι οποίοι αφορούν την Ελλάδα και προέρχονται από το “Globocan Project” της Διεθνούς Υπηρεσίας για την Έρευνα στον Καρκίνο του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) παρατηρείτε ότι ο καρκίνος του μαστού βρίσκεται στην δεύτερη θέση όσον αφορά την συχνότητα εμφάνισης μετά τον καρκίνο του πνεύμονα με 4.934 νέα κρούσματα μέσα στο 2012 και στα δυο φύλα ενώ παράλληλα βρίσκεται στην τρίτη θέση όσον αφορά τον αριθμό θανάτων μετά τον καρκίνο του πνεύμονα και του παχέος εντέρου με αριθμό θανάτων 2.136 μέσα στο 2012 και για τα δυο φύλα. Στις Ελληνίδες γυναίκες βέβαια ο καρκίνος του μαστού αποτελεί όχι μόνο την πρώτη αιτία θανάτου αλλά και η συχνότητα εμφάνισης του είναι η υψηλότερη σε σύγκριση με τους υπόλοιπους καρκίνους (Διάγραμμα 2.6).



Πηγή: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>

Διάγραμμα 2.6

Αριθμός εμφάνισης νέων περιστατικών και θανάτων από όλους τους καρκίνους και στα δυο φύλα για όλες τις ηλικίες

Στον ακόλουθο Πίνακα 2.1 και Εικόνα 2.5 παρουσιάζεται η πρόβλεψη για τα κρούσματα καρκίνου του μαστού στις γυναίκες στη χώρα μας μέσα στα επόμενα χρόνια μέχρι το

2035. Όπως υπολογίζεται τα περιστατικά θα φτάσουν τα 5.721 μέχρι το 2035 σε σχέση με το 2012 που ήταν 4.934.

Πίνακας 2.1

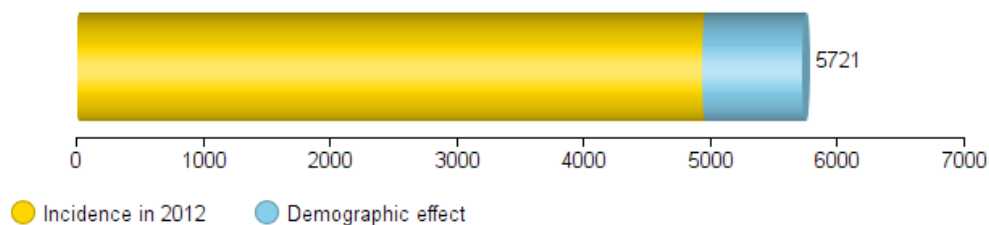
Εκτιμώμενος αριθμός νέων περιστατικών καρκίνου του μαστού στις γυναίκες μέχρι το 2035

Greece Breast				
Year	Estimated number of new cancers (all ages)	Male	Female	Both sexes
2012		-	4934	-
	ages < 65	-	2214	-
	ages >= 65	-	2720	-
2035		-	5721	-
	ages < 65	-	2064	-
	ages >= 65	-	3657	-
	Demographic change	-	787	-
	ages < 65	-	-150	-
	ages >= 65	-	937	-

GLOBOCAN 2012 (IARC) - 10.5.2018

Πηγή: http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx

International Agency for Research on Cancer
Greece
Breast
Number of new cancers in 2035 (all ages)



GLOBOCAN 2012 (IARC) (10.5.2018)

Πηγή: http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx

Εικόνα 2.5

Απεικόνιση του εκτιμώμενου αριθμού νέων περιστατικών καρκίνου του μαστού στις γυναίκες μέχρι το 2035

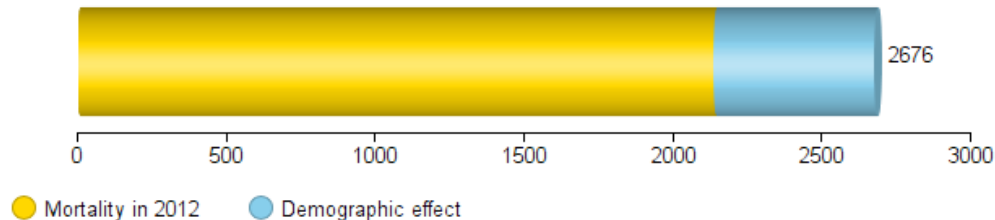
Στη συνέχεια ακολουθούν, ίδιας φιλοσοφίας με τους προηγούμενους, ο Πίνακας 2.2 και το Εικόνα 2.6 τα οποία απεικονίζουν τους θανάτους από καρκίνο του μαστού μέχρι το 2035.

Πίνακας 2.2
Εκτιμώμενος αριθμός θανάτων από καρκίνο του μαστού στις γυναίκες μέχρι το 2035

		Greece Breast		
Year	Estimated number of cancer deaths (all ages)	Male	Female	Both sexes
2012		-	2138	-
	ages < 65	-	549	-
	ages >= 65	-	1589	-
2035		-	2676	-
	ages < 65	-	537	-
	ages >= 65	-	2139	-
	Demographic change	-	538	-
	ages < 65	-	-12	-
	ages >= 65	-	550	-

GLOBOCAN 2012 (IARC) - 10.5.2018

Πηγή: http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx



GLOBOCAN 2012 (IARC) (10.5.2018)

Πηγή: http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx

Εικόνα 2.6

Απεικόνιση του εκτιμώμενου αριθμού θανάτων από καρκίνο του μαστού στις γυναίκες μέχρι το 2035

Μια θετική παρατήρησή για τη νόσο αποτελεί το γεγονός ότι η πιθανότητα μια γυναίκα να πεθάνει από καρκίνο του μαστού είναι μόνο 3%. Αυτό το ποσοστό μειώνεται συνεχώς από το 1989, ενώ η μεγαλύτερη μείωση παρατηρείται κυρίως σε γυναίκες ηλικίας 50 χρονών και κάτω. Ο λόγος της μειωμένης θνησιμότητας οφείλεται κυρίως στο προ-συμπτωματικό έλεγχο που υποβάλλονται οι γυναίκες αφού πλέον οι περισσότερες από αυτές είναι πλήρως ενημερωμένες για σημαντικότητα της πρόληψης. Οι απεικονίστηκες μέθοδοι ελέγχου που χρησιμοποιούνται είναι άκρως σύγχρονες, αφού επιτρέπουν διάγνωση ογκιδίων λίγων χιλιοστών. Επιπλέον, η θεραπευτική αντιμετώπιση έχει δείξει μεγάλη βελτίωση και συμβάλλει εξίσου στη μείωση της θνησιμότητας.

2.4 Χαρακτηριστικά των Διαφορετικών Τύπων Καρκίνου του Μαστού

Ο καρκίνος του μαστού δεν είναι μια μόνο παθολογική οντότητα αλλά έχει παραλλαγές. Ξεχωρίζοντας χαρακτηριστικά της νόσου μπορούμε να τα ταξινομούμε και να προτείνουμε ανάλογες θεραπείες. Υπάρχουν λοιπόν πολλά είδη καρκίνων του μαστού, εξαρτάται απλά από τον τρόπο που τα κατατάσσουμε. Ανάλογα με το πόσο βαθιά έχει προχωρήσει ένας καρκίνος μέσα στο μαστό, χωρίζεται σε *in situ* και διηθητικό. Ανάλογα με τον ιστό από τον οποίο προέρχονται τα καρκινικά κύτταρα, σε επιθηλιακούς όγκους και μη επιθηλιακούς όγκους. Ανάλογα με τα κύτταρα από τα οποία προέρχεται, χωρίζεται

σε πορογενή και σε λοβιακό. Ανάλογα με το πόσο κακοήθη είναι αυτά τα κύτταρα χωρίζεται σε βαθμό κακοήθειας, όπου 1=χαμηλό, 2=μέτριο, 3=υψηλό. Ανάλογα με το πόσο διαφοροποιημένα είναι τα κύτταρα του, χωρίζεται σε χαμηλής, μέσης και υψηλής διαφοροποίησης. Ακόμα χωρίζονται ανάλογα με το εάν έχουν ορμονικούς υποδοχείς σε δυο κατηγορίες, τα κύτταρα που έχουν θετικούς ορμονικούς υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης και σε αυτά που έχουν αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς. Παράλληλα χωρίζονται και με βάση την ύπαρξη HER2 υποδοχέων, αν δηλαδή είναι HER2-θετικοί ή HER2-αρνητικοί (Guiliano AE. *et al.*, 2017).

1. In-situ και διηθητικός καρκίνος

IN-situ ή αλλιώς μη διηθητικός καρκίνος είναι αυτός όπου τα καρκινικά κύτταρα δεν διηθούν την βασική μεμβράνη των αδένων ή αγωγών προέλευσης τους, σε αντίθεση με τον διηθητικό καρκίνο στον οποίο τα καρκινικά κύτταρα διηθούν την βασική μεμβράνη. Και στις δύο περιπτώσεις οι καρκίνοι αυτοί μπορούν να υποδιαιρεθούν και σε πορογενής και λοβιακούς.

2. Επιθηλιακοί και μη-επιθηλιακοί καρκίνοι

Αυτοί οι καρκίνοι διακρίνονται ανάλογα με τον ιστό από τον οποίο προέρχονται. Οι επιθηλιακοί όγκοι προέρχονται από το επιθήλιο των γαλακτοφόρων πόρων ή λοβιδίων του μαστού. Οι μη-επιθηλιακοί όγκοι, τα λεγόμενα σαρκώματα, προέρχονται από τον ενδιάμεσο ιστό. Συνήθως τα σαρκώματα δεν αποτελούν κακοήθεις.

3. Λοβιακός και πορογενής καρκίνος

Ο χαρακτηρισμός λοβιακός ή πορογενής καρκίνος προέρχεται από την πηγή προέλευσης των προσβεβλημένων κυττάρων. Όταν λοιπόν έχουν προσβληθεί τα κύτταρα των λοβιακών αδένων, αυτά δηλαδή που παράγουν το γάλα, τότε ο καρκίνος ονομάζεται λοβιακός. Αντίστοιχα πορογενής ονομάζεται ο καρκίνος που προέρχεται από τα κύτταρα των πόρων του μαστού, αυτά δηλαδή που μεταφέρουν το γάλα. Συνεπώς ένας καρκίνος μπορεί να είναι in-situ λοβιακός, μπορεί επίσης να είναι διηθητικός πορογενής /λοβιακός.

4. Βαθμός κακοήθειας

Δείχνει την ταχύτητα πολλαπλασιασμού των κυττάρων κατά συνέπεια την ταχύτητα που μεγαλώνει ένας όγκος. Υπάρχουν τρεις βαθμοί: 1,2 και 3. Ο όγκος βαθμού κακοήθειας 1 μεγαλώνει πιο αργά, ενώ ο όγκος βαθμού 3 πιο γρήγορα, είναι δηλαδή πιο κακοήθης. Η μέθοδος περιλαμβάνει την εκτίμηση τριών στοιχείων της μορφολογίας του όγκου: το σχηματισμό σωληναρίων, την μορφολογία των πυρήνων και τον αριθμό των μιτώσεων. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως ο βαθμός κακοήθειας αποτελεί βασικό δείκτη επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο του μαστού. Ασθενείς με βαθμό κακοήθειας 1 έχουν

85% πιθανότητα δεκαετούς επιβίωσης σε αντίθεση με τους ασθενείς με βαθμό κακοήθειας 3 όπου το ποσοστό είναι μικρότερο από 45%.

5. Βαθμός διαφοροποίησης κυττάρων

Ο βαθμός διαφοροποίησης των κυττάρων αποτελεί τον δείκτη επιθετικότητας του καρκίνου. Όσο μικρότερη είναι η διαφοροποίηση του τόσο ταχύτερα εξελίσσεται ο όγκος. Κατά συνέπεια μια υψηλή διαφοροποίηση είναι προτιμότερη από μια χαμηλή. Ο αδιαφοροποίητος καρκίνος του μαστού αποτελεί την χειρότερη μορφή που μπορεί ένας ασθενής να διαγνωστεί.

6. Ύπαρξη ορμονικών υποδοχέων

Ορισμένα καρκινικά κύτταρα αποτελούνται από κάποιες πρωτεΐνες, τους λεγόμενους ορμονικούς υποδοχείς. Ορμόνες όπως η προγεστερόνη και τα οιστρογόνα εισέρχονται σε αυτούς του υποδοχείς και προκαλούν ανάπτυξη στα καρκινικά κύτταρα. Υπάρχουν όγκοι με πολλούς ορμονικούς υποδοχείς και όγκοι με λίγους ή καθόλου. Ανάλογα με την ποσότητα των ορμονικών υποδοχέων χωρίζονται σε δυο κατηγορίες στους θετικούς (ER+ και PR+) και στους αρνητικούς (ER- και PR-). Η θεραπεία αντιμετώπισης του καρκίνου του μαστού εξαρτάται άμεσα από τον όγκο των ορμονικών υποδοχέων. Για την θεραπεία ER+ ή PR+ όγκων χρησιμοποιούνται αναστολείς ορμονών οι οποίοι καταστέλλουν την ανάπτυξη του όγκου. Από την άλλη πλευρά αρνητικοί όγκοι (ER- ή PR-) δεν αντιμετωπίζονται με ορμονικούς καταστολείς.

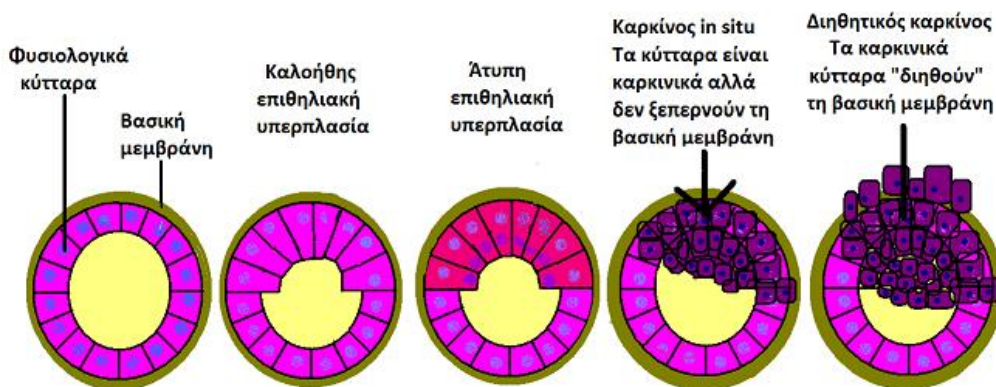
7. Ύπαρξη HER2/neu υποδοχέα

Ακόμα μία πρωτεΐνη που εμφανίζεται στην επιφάνεια μερικών καρκινικών κυττάρων του μαστού είναι η HER2/neu (ανθρώπινος υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2) ή αλλιώς ErbB2. Παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και στην επιβίωση των καρκινικών κυττάρων. Η ποσότητα της πρωτεΐνης στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων εξαρτάται από την ύπαρξη του γονιδίου HER2/neu στο εσωτερικό τους. Θετικοί (HER2+) όγκοι έχουν πολλά γονίδια HER2/neu στο εσωτερικό των κυττάρων τους (επίσης ονομάζεται HER2/neu υπερ-έκφραση) συνεπώς και μεγάλη παραγωγή πρωτεϊνών HER2/neu στην επιφάνειά τους, ενώ HER2/neu αρνητικοί (HER2-) όγκοι έχουν λίγα γονίδια HER2/neu στο εσωτερικό των καρκινικών κυττάρων άρα κι μικρή ή καθόλου παραγωγή πρωτεϊνών HER2/neu στην επιφάνειά τους. Περίπου 15 με 20% όλων των καρκίνων του μαστού είναι HER2+. Η επιθετικότητα αυτού του τύπου καρκίνων του μαστού είναι πιο αυξημένη σε σχέση με άλλους τύπους καρκίνων. Η γνώση της θετικότητας ή μη του HER2/neu βοηθάει στο σχεδιασμό της θεραπείας (Guiliano AE *et al.*, 2017).

2.5 Βασικότεροι και Συχνότεροι Ιστολογικοί Τύποι Καρκίνου του Μαστού

Οι περισσότερες από τις κακοήθειες του μαστού είναι αδενοκαρκινώματα, τα οποία αποτελούν πάνω από το 95% των καρκίνων του μαστού. Το διηθητικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα είναι η πιο συχνή μορφή διηθητικού καρκίνου. Αποτελεί τον πιο συχνά διαγνωσμένο καρκίνο του μαστού, με ποσοστό 55% (Eheman CR. *et al.*, 2009).

Οι διαφορετικοί τύποι των διηθητικών αδενοκαρκινωμάτων και οι ιστολογικές τους παραλλαγές είναι καλά μελετημένες και διατυπωμένες. Γενικά, τα αδενοκαρκινώματα του μαστού χωρίζονται σε *in-situ* πορογενή/λοβιακά αδενοκαρκινώματα (DCIS/LCIS) και σε διηθητικά πορογενή/λοβιακά αδενοκαρκινώματα (IDC/ILC). Τα *in-situ* αδενοκαρκινώματα είναι μη διηθητικά και προκαλούνται από πολλαπλασιασμό των κακοηθών επιθηλιακών κυττάρων που περιορίζονται μέσα σε μια μεμβράνη είτε στους πόρους είτε στα αδενικά λοβία. Υπάρχουν και άλλοι τύποι *in-situ* καρκίνου του μαστού οι οποίοι έχουν χαρακτηριστικά και από τα πορογενή και από τα λοβιακά αδενοκαρκινώματα ή ακόμα και άγνωστη προέλευση. Διηθητικός ονομάζεται ο καρκίνος όταν σιγά σιγά μεγαλώνει και τα καρκινικά κύτταρα διασπούν τη βασική μεμβράνη και διεισδύουν στα γειτονικά κύτταρα, τα αιμοφόρα και λεμφοφόρα αγγεία. Ο διηθητικός καρκίνος είναι πιο προχωρημένη νόσος με την έννοια ότι τα κύτταρα του μπορεί να μπου στην κυκλοφορία του αίματος και άρα μπορούν να γεννηθούν μεταστάσεις σε άλλα όργανα, χωρίς όμως αυτό να είναι απαραίτητο (Makki, 2015).



Πηγή : <https://fyssas.gr/in-situ-karkinos/>

2.5.1 In-situ πορογενές αδενοκαρκίνωμα (DCIS)

Το πορογενές καρκίνωμα *in-situ* είναι ένας διηθητικός καρκίνος του μαστού, δηλαδή τα κύτταρα που σχηματίζουν τους πόρους έχουν διαφοροποιηθεί σε καρκινικά κύτταρα. Η

μεγάλη διαφορά που τον χαρακτηρίζει από τον διηθητικό καρκίνο είναι ότι τα κύτταρα δεν μπορούν να εισχωρήσουν στα αγγεία και γι' αυτό το λόγω δεν έχουν την δυνατότητα να κάνουν μετάσταση έξω από το μαστό. Ακόμα το πορογενές καρκίνωμα in-situ θεωρείται προ-καρκινωματώδης αλλοίωση διότι σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να εξελιχθεί σε διηθητικό καρκίνο. Βέβαια μέχρι σήμερα δεν είναι γνωστός ο τρόπος με τον οποίο θα γνωρίζαμε εκ των προτέρων και με ακρίβεια αν ένα in-situ πορογενές αδενοκαρκίνωμα θα εξελιχθεί σε διηθητικό καρκίνο. Κατά μέσο όρο 1 στις 5 γυναίκες που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του μαστού έχει DCIS, ενώ οι περισσότερες που θα διαγνωστούν σε πρώιμο στάδιο μπορεί να θεραπευτούν. Η πιθανότητα εξέλιξης σε διηθητικό καρκίνωμα αναλογεί με το βαθμό κακοήθειας των κυττάρων (Makki, 2015).

2.5.2 In-situ λοβιακό αδενοκαρκίνωμα (LCIS)

Το LCIS δεν θεωρείται κακοήθεια του μαστού αλλά παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη κακοήθειας, ο οποίος κυμαίνεται μεταξύ 20-35% εφόρου ζωής. Ανιχνεύεται τυχαία σε βιοψίες μαστών και πάντα σχετίζεται με το προσωπικό και κληρονομικό ιστορικό της γυναίκας. Γενικά είναι μια ασυνήθιστη κατάσταση κατά την οποία τα ανώμαλα κύτταρα σχηματίζονται στους λοβούς ή γαλακτοφόρους αδένες στο στήθος. Το LCIS δύσκολα εμφανίζεται στις μαστογραφίες, αλλά ανακαλύπτεται από μια βιοψία. Γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με LCIS διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου (Makki, 2015).

2.5.3 Διηθητικό Πορογενές Αδενοκαρκίνωμα (ICD)

Τα διηθητικά πορογενή αδενοκαρκινώματα είναι καρκίνοι του μαστού που προκαλούνται από πολλαπλασιασμό πορογενών κακοήθων κυττάρων τα οποία έχουν επεκταθεί πέραν της αδενικής δομής στο συνδετικό υπόστρωμα του μαστού, παρουσία ή απουσία DCIS. Η παρουσία του διηθητικού στοιχείου καθορίζεται από τους διαφορετικούς τύπους του IDC παρά από τα είδη του DCIS ή το βαθμό κακοήθειας. Το διηθητικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα κατατάσσεται σε πολλά διαφορετικά ιστολογικά είδη με βάση μια σειρά πολλών κριτηρίων όπως ο τύπος των κυττάρων (αποκρινές καρκίνωμα), ποσότητα, είδος και μέρος του σώματος στο οποίο γίνεται η έκκριση των καρκινικών κυττάρων (βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα), τα δομικά χαρακτηριστικά τους (θηλώδες, μικροθηλώδες, σωληνώδες, καρκίνωμα) ακόμα και το ανοσοϊστοχημικό τους προφίλ (νευροενδοκρινικό καρκίνωμα). Τα διηθητικά πορογενή αδενοκαρκινώματα είναι μια ετερογενής ομάδα όγκων οι οποίοι διακρίνονται ανάλογα με τα δομικά χαρακτηριστικά του κυττάρου, καθώς έχουν μια μεγάλη ποικιλία στη μορφολογία τους. Κάποια από αυτά έχουν τόσο

ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που κατηγοριοποιούνται ως ειδικά είδη, ενώ η πλειοψηφία, που αποτελεί το 75% των IDC, αποτυγχάνει να εμφανίσει αρκετά μορφολογικά χαρακτηριστικά ώστε να μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε κάποιο συγκεκριμένο ιστολογικό είδος και γι' αυτό ονομάζονται διηθητικά πορογενή αδενοκαρκινώματα μη ειδικού τύπου (Lakhani SR. *et al.*,2012).

- Κλασσικό-μη ειδικού τύπου πορογενές καρκίνωμα: Αντιπροσωπεύει το 40-75% ανάλογα με τις δημοσιευθείσες σειρές των καρκινωμάτων του μαστού και εμφανίζεται συνήθως μετά την τέταρτη δεκαετία της ζωής. Δεν έχει ειδικά μακροσκοπικά χαρακτηριστικά. Μικροσκοπικά διακρίνεται για την ποικιλία του κυτταρικού μεγέθους, τα λιγότερο ή περισσότερα εμφανή πυρήνια, τη μικρή ή μεγάλη ατυπία και τα ποικίλα πρότυπα ανάπτυξης. Στο 80% των περιπτώσεων συνυπάρχει σε μικρή ή σε μεγαλύτερη έκταση και DCIS καρκίνωμα. Για να κατηγοριοποιηθεί ένα διηθητικό καρκίνωμα ως μη ειδικού τύπου, πρέπει να μην παρουσιάζει ειδικά χαρακτηριστικά σε ποσοστό >50% της συνολικής του έκτασης. Ποσοστό 70-80% των καρκινωμάτων αυτών έχει θετικούς ορμονικούς υποδοχείς και ποσοστό 20-30% υπερεκφράζει την πρωτεΐνη HER2/NEU (Farid M., 2007).
- Σωληνώδες καρκίνωμα: Αποτελεί μια σπάνια μορφή αδενοκαρκινώματος συνήθως μικρού μεγέθους (0,2-2 εκ.), υψηλής διαφοροποίησης, που αποτελείται από στρογγυλές, ωοειδείς ή γωνιώδεις βλάστες. Κατέχει ένα ποσοστό 2% των διηθητικών πορογενών καρκινωμάτων. Όσοι όγκοι παρουσιάζουν ποσοστό σωληνώδους προτύπου δομής μεταξύ 50-90% πρέπει να κατατάσσονται ως μικτά καρκινώματα. Αυτό το είδος καρκινώματος είναι πιο συχνό σε πιο μεγάλες γυναίκες και είναι λιγότερο πιθανό να κάνει μετάσταση σε γειτονικούς λεμφαδένες. Περίπου το 10-20% των ασθενών παρουσιάζουν πολυκεντρικό σωληνώδες αδενοκαρκίνωμα το οποίο μεγαλώνει σαν ξεχωριστή εστία σε ένα ή παραπάνω τεταρτημόρια του μαστού. Μετάσταση σε γειτονικούς λεμφαδένες παρατηρείται σε περίπου 10% των περιπτώσεων. Η πρόγνωση των μικτών καρκινωμάτων είναι πολύ χειρότερη από των καθαρά σωληνώδων καρκινωμάτων. Τέλος τα σωληνώδες καρκινώματα έχουν συνήθως θετικούς ορμονικούς υποδοχείς και δεν εκφράζουν τις πρωτεΐνες HER2/NEU και EGFR (Fattaneh AT., Peter D., 2003).
- Ηθμοειδές διηθητικό καρκίνωμα: Είναι μια ειδική, πολύ σπάνια μορφή καρκινώματος του μαστού που έχει άριστη πρόγνωση. Παρατηρείται πιο συχνά σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς, 53-58 χρονών, ενώ προσβάλλει 0.8-3.5% των ασθενών με καρκίνο του μαστού. Μικροσκοπικά αποτελείται από συμπαγείς

διάτρητες αθροίσεις στο 90% τουλάχιστον της έκτασης του και συνδυάζεται με το σωληνώδες στο 25% των διαγνώσεων (Farid M., 2007).

- Βλεννώδες καρκίνωμα: Αποτελεί ένα σπάνιο καρκίνωμα με ποσοστό 2% όλων των διηθητικών καρκινωμάτων του μαστού. Αφορά μεγαλύτερες γυναίκες άνω των 60 χρονών κυρίως μετά την εμμηνόπαυση και έχει καλή πρόγνωση. Χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη μεμονωμένων ή σε αθροίσεις καρκινοματώδων κυττάρων μέσα σε λίμνες βλέννας. Για να χαρακτηριστεί ένα καρκίνωμα βλεννώδες πρέπει να έχει τα χαρακτηριστικά του βλεννώδους στο 90% της έκτασης του. Η δεκαετής επιβίωση κυμαίνεται από 80-100% (Lakhani SR. *et al.*, 2008).
- Μυελοειδές καρκίνωμα: Θεωρείται μια σπάνια μορφή καρκινώματος, η οποία αποτελείται από αναστομωμένες συγκυτιώδεις μάζες κυττάρων με μεγάλη ατυπία και πολυμορφία, μεγάλο αριθμό μιτώσεων και πυκνή λεμφοπλασματοκυτταρική αντίδραση του υποστρώματος. Τα όρια του όγκου πρέπει να είναι απωθητικά και όχι διεισδυτικά. Παρόλα αυτά έχει πολύ καλή πρόγνωση και καλύτερα αποτελέσματα από ένα κλασσικό IDC. Προσβάλλει γυναίκες γύρο στα 50 και παρατηρείται κυρίως σε φορείς μεταλλάξεων του γονιδίου BRCA1. Επίσης είναι συχνή η μετάσταση στους μασχαλιαίους λεμφαδένες (Leonard Da Silva, Lakhani SR., 2010).
- Θηλώδες διηθητικό καρκίνωμα: Παρουσιάζεται σε μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες κυρίως λευκής φυλής και στην αμιγή του μορφή είναι ιδιαίτερα σπάνιο. Αποτελεί λιγότερο από το 2% των διηθητικών καρκίνων. Τα περισσότερα από τα θηλώδη διηθητικά καρκινώματα του μαστού είναι κυρίως ενδοπορογενής κακώσεις. Μικροσκοπικά, τα διηθητικά στοιχεία έχουν κυρίως θηλώδης αρχιτεκτονική, η θηλής που δημιουργούνται από τα κακοήθη κύτταρα έχουν μέτρια πυρηνική ατυπία με λεπτό ινωδοαγγειακό πυρήνα χωρίς μυοεπιθυλιακά κύτταρα. Αυτή η μορφή καρκινώματος του μαστού παρατηρείται σε πάνω από το 70% των διαγνώσεων (Lakhani SR. *et al.*, 2012).
- Μικροθηλώδες διηθητικό καρκίνωμα: Από όλα τα καρκινώματα του μαστού κατέχει ένα ποσοστό λιγότερο του 2%. Αποτελείται από μικρές θηλές ή αθροίσεις σε κενούς χώρους του υποστρώματος, που προσομοιάζουν σε κυστικά διευρυμένα αγγεία. Μορφολογικά τα καρκινικά κύτταρα είναι μικρά, σχετικά ομοιόμορφα, με πολύ λίγες μιτώσεις. Μεταστάσεις παρατηρούνται συνήθως στους λεμφαδένες Ανευρίσκονται συχνά έμβολα σε αγγεία. Η ηλικία στην οποία εμφανίζεται πιο συχνά είναι ίδια με αυτή του κλασσικού IDC καρκινώματος. Από την άλλη πλευρά όμως

χαρακτηρίζεται από φτωχά κλινικά αποτελέσματα και χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης σε σχέση με το κλασικό IDC καρκίνωμα. Στο 70% περίπου των περιπτώσεων παρατηρείται μετάσταση στους γειτονικούς λεμφαδένες και μεγάλη πιθανότητα τοπικής επανεμφάνισης (Hind N. *et al.*, 2001).

- Αποκρινές καρκίνωμα: Θεωρείται ιδιαίτερα σπάνιο καρκίνωμα που αντιπροσωπεύει το 1-4% όλων των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού, ενώ έχει εμφανή διαφοροποίηση της αποκρίσεως που περιλαμβάνει όχι λιγότερο από το 10% των καρκινικών κυττάρων. Τα αποκριτικά καρκινώματα έχουν συχνά υψηλό βαθμό κακοήθειας και κακή πρόγνωση. Ωστόσο το ποσοστό επιβίωσης δεν διαφέρει από τους άλλους όγκους που έχουν μεγάλο βαθμό κακοήθειας (Farid M., 2007).
- Νευροενδοκρινή καρκινώματα: Κατέχουν το 2-5% όλων των καρκινωμάτων του μαστού και είναι πιο συχνό φαινόμενο στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Εκφράζουν σε ποσοστό πάνω από >50% των κυττάρων θετική ανοσοϊστοχημική χρώση στα αντισώματα Χρωμογρανίνης Α ή και Συναπτοφυσίνης καθώς και την Ειδική Νευρωνική Ενολάση (NSE). Ο βασικότερος προγνωστικός παράγοντας αυτών των όγκων είναι ο βαθμός κακοήθειας, ο οποίος ορίζεται από τον αριθμό των μιτώσεων και την κυτταρική ατυπία. Καλύτερη πρόγνωση θεωρείται πως έχουν οι νευροενδοκρινείς όγκοι με βλενώδη διαφοροποίηση (Fattaneh AT., Peter D., 2003).
- Νόσος Paget: Σχετίζεται συχνά με την ύπαρξη υψηλού βαθμού κακοήθειας διηθητικού καρκινώματος μη ειδικού τύπου σε ποσοστό 53-60% ή με πορογενές καρκίνωμα *in-situ* σε ποσοστό 24-43%. Μορφολογικά είναι μια εκζεματοειδής αλλοίωση της θηλής. Αποτελείται από μεμονωμένα ή σε αθροίσεις μεγάλα κύτταρα με άτυπους πυρήνες και διαυγές κυρίως κυτταρόπλασμα, όπου αθροίζονται στη βασική στιβάδα της επιδερμίδας. Τα κύτταρα τη νόσου Paget είναι αρνητικά στα αντισώματα ενάντια της πρωτεΐνης S-100 και HMB-45 (Lakhani SR. *et al.*, 2012).

Υπάρχουν σαφώς αρκετά ακόμα είδη διηθητικών πορογενών καρκινωμάτων όπως το μεταπλαστικό, το πλούσιο σε λιπίδια, το εκκριτικό, το ογκοκυτταρικό, το αδενοειδές και το κυψελιδικό, τα οποία δεν ξεπερνούν το 1% όλων των καρκίνων του μαστού και παρατηρούνται αρκετά σπάνια (Makki J., 2015).

2.5.4 Διηθητικό λοβιακό αδενοκαρκίνωμα

Το διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα είναι το δεύτερο βιολογικά ξεχωριστό διηθητικό μαστικό καρκίνωμα μετά από το IDC. Κατέχει ένα ποσοστό 5-15% των διηθητικών καρκινωμάτων του μαστού και εμφανίζεται κυρίως σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας που

προηγούμενος έχουν προσβληθεί από IDC. Ένα ποσοστό της τάξης του 13% των περιπτώσεων εμφανίζει εστία και στον άλλο μαστό γι' αυτό και χαρακτηρίζεται από υψηλό βαθμό πολύκεντρικότητας. Μακροσκοπικά παρουσιάζει μια ακαθόριστη εικόνα με ασαφή όρια. Τα κύτταρα του διηθητικού λοβιακού καρκινώματος στην κλασική τους μορφή είναι μικρά σε μέγεθος και αναπτύσσονται διάσπαρτα ή σε γραμμοειδείς ή σε στοχοειδείς σχηματισμούς. Ποσοστό 70-95% έχει θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων και υπερ-εκφράζει σε πολύ χαμηλότερο επίπεδο την πρωτεΐνη HER2/NEU. Το ποσοστό εμφάνισης του ILC φαίνεται να αυξάνεται ιδιαίτερα στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση και αυτό το γεγονός μπορεί εν μέρη να σχετίζεται με τις θεραπείες ορμονικής αποκατάστασης. Τα περισσότερα λοβιακά καρκινώματα είναι διπλοειδή, άρα έχουν και λιγότερες χρωμοσωματικές ανωμαλίες σε σχέση με τα πορογενή καρκινώματα. Τα τελευταία είναι συνήθως υπερ-διπλοειδή-ανευπλοειδή. Υπάρχουν δυο τρόποι μέτρησης της πλοειδίας ενός όγκου η κυτταρομετρία ροής και τα συστήματα ανάλυσης εικόνας. Το 80-100% των λοβιακών καρκινωμάτων δεν εκφράζει ανοσοϊστοχημικώς την πρωτεΐνη E-cadherin, σε σύγκριση με τα πορογενή καρκινώματα όπου το ποσοστό κυμαίνεται στο 30-60%. Πρώιμο στάδιο καρκινογένεσης του λοβιακού καρκινώματος μπορεί να αποτελεί και η αδρανοποίηση του γονιδίου E-cadherin. Αυτό το γονίδιο εμπλέκεται στην διατήρηση της συνοχής των επιθηλιακών κυττάρων και δρα ως κατασταλτικός παράγοντας στη διαφοροποίηση και στην ικανότητα διηθητικής ανάπτυξης. (Cristofanilli M., 2005).

- Κλασικός τύπος διηθητικού λοβιακού καρκινώματος: Παρουσιάζει τα τυπικά χαρακτηριστικά της κυτταρικής δομής ενός ILC καρκινώματος. Ιστολογικά, αποτελείται από νεοπλασματικά, μικρά ομοιόμορφα κύτταρα με έκκεντρα τοποθετημένους, ήπια υπερχρωματικούς στρογγυλούς πυρήνες με μεγάλη πυρηνοκυτταροπλασματική αναλογία. Τα κύτταρα μπορεί να διατάσσονται σε ευθύγραμμο μοτίβο ή να έχουν συγκεντρωμένη διάταξη γύρω από τους πόρους. Σχετίζεται κατά ένα μεγάλο βαθμό με ψευδώς-αρνητικές διαγνώσεις, εξαιτίας των ήπιων κυτταρολογικών χαρακτηριστικών και της συχνής μικρής κυτταροβρίθειας (Makki, 2015).
- Πολυμορφικό λοβιακό καρκίνωμα: Αποτελείται εξολοκλήρου ή εν μέρη από μεγαλύτερα σε μέγεθος κύτταρα σε σχέση με την κλασική μορφή ILC, τα οποία έχουν σχετικά άφθονο ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα. Ο πυρήνας είναι υπερχρωματικός και εκκεντρικός με προεξοχές. Αυτό το είδος καρκινώματος έχει το ίδιο μοτίβο ανάπτυξης με το κλασικό ILC αλλά συνήθως παρουσιάζει κύτταρα

δακτυλιοειδούς μορφής και αποκριτική διαφοροποίηση. Τέλος συνήθως έχουν αρνητική έκφραση ορμονικού υποδοχέα με υψηλότερη έκφραση του P53 και HER2/neu (Chen YY. *et al.*, 2009).

- Ιστοκυτταροειδές καρκίνωμα: Χαρακτηρίζεται από διάχυτη ανάπτυξη μεγάλων σε μέγεθος κυττάρων με άφθονο ηωσινόφιλο ή βασίφιλο αφρώδες κυτταρόπλασμα.
- Signet ring καρκίνωμα: Παρουσιάζει ίδια χαρακτηριστικά στη δομή των κυττάρων με ένα κλασσικό ILC σε συνδυασμό με ένα σημαντικό βαθμό δακτυλιοειδών κυττάρων με εκκεντρικούς πυρήνες και διαφανή κυτταρικά κενά. Είναι σημαντική η διαφοροποίηση αυτού του είδους καρκινώματος από το βλεννογόνο καρκίνωμα με δακτυλιοειδή κύτταρα επειδή έχουν διαφορετική πρόγνωση.
- Σωληνώδες καρκίνωμα: Είναι μια παραλλαγή του κλασσικού ILC η οποία χαρακτηρίζεται από διπλή έκφραση μικρών σωληνοειδών σχηματισμών με ή χωρίς αυλό και μεμονωμένα αναπτυσσόμενα κύτταρα που σχηματίζουν γραμμική δομή κλασσικού ILC καρκινώματος. Το in-situ στοιχείο συνήθως υπάρχει. Θεωρείται κατά κανόνα πορογενές ή λοβιακό αλλά πολλές φορές παρατηρούνται και οι δυο μορφές (Makki, 2015).

2.5.5 Μοριακή Ταξινόμηση

Τα τελευταία δέκα χρόνια έχουν γίνει πολλές προσπάθειες για να ενισχύσουν την μορφολογική ταξινόμηση του καρκίνου του μαστού με μοριακές παραμέτρους που μπορούν να δώσουν μια σαφέστερη εκτίμηση για την ετερογένεια του καρκίνου του μαστού και για την καλύτερη πρόβλεψη της συμπεριφοράς του όγκου ώστε να βελτιωθούν οι θεραπευτικές στρατηγικές. Ο Perou (2000) ταξινόμησε τους καρκίνους του μαστού σε ξεχωριστές υποομάδες βασισμένες σε ομοιότητες στα προφίλ έκφρασης γονιδίων χρησιμοποιώντας τεχνολογία μικροσυστοιχιών.

Αυτή η νέα προσέγγιση έγινε αποδεκτή από την ιατρική και επιστημονική κοινότητα με την ελπίδα ότι αυτή η νέα ταξινόμηση, όπου αργότερα επικαιροποιήθηκε σε μοριακή ταξινόμηση, θα δώσει νέες ιδέες για την βιολογία των καρκίνων του μαστού και θα επηρεάσει την θεραπευτική του προσέγγιση. Μερικοί ερευνητές έχουν προβλέψει ότι η τεχνολογία μικροσυστοιχιών θα κυριαρχήσει, ενώ η παθολογική συμβατική αξιολόγηση δεν θα χρησιμοποιείται πλέον. Η μετάφραση των μοριακών προσεγγίσεων σε καθημερινή κλινική πρακτική για την στήριξη των μορφολογικών χαρακτηριστικών και το ανοσοϊστοχημικό προφίλ είναι πολύ σημαντική όμως κρύβει και αρκετές δυσκολίες

(Peter S., Lakhani SR., 2009). Οι τύποι καρκίνων του μαστού που αναγνωρίστηκαν από το γονιδιακό τους προφίλ έχουν ως εξής:

- Luminal A: Αντιπροσωπεύει το 50% των διηθητικών καρκίνων του μαστού. Έχει καλή πρόγνωση και χαρακτηρίζεται από υψηλό βαθμό έκφρασης γονιδίων σχετιζόμενων με τους υποδοχείς οιστρογόνων, χαμηλό βαθμό έκφρασης HER2 και χαμηλό βαθμό έκφρασης γονιδίων πολλαπλασιασμού.
- Luminal B: Αφορούν το 20 % των καρκίνων του μαστού, είναι δυσμενέστερης πρόγνωσης από τον τύπο A και χαρακτηρίζονται από μειωμένο βαθμό έκφρασης γονιδίων σχετιζόμενων με τους υποδοχείς οιστρογόνων, διάφορο βαθμό έκφρασης HER2 και υψηλό βαθμό έκφρασης γονιδίων πολλαπλασιασμού.
- Υπερ-έκφραση σε HER2: Οι πλούσιες σε HER2 υποκατηγορίες αφορούν περίπου στο 50% HER2 θετικών και στο 10-15% του συνόλου των γυναικών με καρκίνο του μαστού, είναι κακής πρόγνωσης και χαρακτηρίζονται από υψηλό βαθμό έκφραση των HER2 και των γονιδίων πολλαπλασιασμού και χαμηλό βαθμό έκφρασης γονιδίων σχετιζόμενων με τους υποδοχείς οιστρογόνων. Οι μέθοδοι προσδιορισμού του HER2 είναι η ανοσοϊστοχημεία και ο in-situ υβριδισμός.
- Basal like/Triple negative: Τα τριπλά αρνητικά καρκινώματα αφορούν περίπου το 15% των διηθητικών καρκίνων του μαστού και έχουν κακή πρόγνωση. Χαρακτηρίζονται από πολύ υψηλό βαθμό έκφρασης γονιδίων πολλαπλασιασμού, υψηλό βαθμό έκφρασης του EGFR και των κυτταροκερατινών CK5, CK14, CK17, είναι δε όπως ορίζονται ER-,PR-,HER2- και παρουσιάζουν το 80% των BRCA1 μεταλλάξεων (Shawarby MA. *et al.*, 2013)

Πίνακας 2.3

Ανοσοϊστοχημικό προφίλ για τους διαφορετικούς μοριακούς τύπους του καρκίνου του μαστού

MOLECULAR SUBTYPE				
IMMUNOPROFILE	LUMINAL A	LUMINAL B	HER2/NEU	BASAL-LIKE
ER, PR	ER and/or PR+	ER and/or PR+	ER-, PR-	ER-, PR-
HER2 and others	HER2-Low Ki-67 (<14%)	HER2+ or HER2- Ki-67 = 14% or more	HER2+	HER2- CK5/6 and/or EGFR+

Πηγή: Makki J., 2015.

Μέχρι σήμερα υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τρόποι χρήσης των διαφορετικών βιοδεικτών οι οποίοι διακρίνουν τους καρκίνους του μαστού σε διάφορες μοριακές υποκατηγορίες. Αυτές οι κατηγορίες χαρακτηρίζονται από ER και PR ορμονικούς υποδοχείς, υπερ-έκφραση HER2/NEU, cytokeratin 5/6, EGFR και δείκτη πολλαπλασιασμού Ki-67. Παρόλα αυτά λόγω της πολυπλοκότητας που έχει κάθε γονιδιακό προφίλ, δεν υπάρχει ξεκάθαρος ορισμός ως προς κάθε μοριακή ταξινόμηση.

2.6 Παράγοντες Κινδύνου του Καρκίνου του Μαστού

Ο κίνδυνος για καρκίνο του μαστού επηρεάζεται ταυτόχρονα από πολλούς διαφορετικούς παράγοντες που έχουν σχέση όχι μόνο με γενετικά χαρακτηριστικά αλλά και με τον τρόπο ζωής του κάθε ασθενή. Στη συνέχεια ακολουθεί ένας πίνακας ο οποίος περιλαμβάνει 25 διαφορετικούς παράγοντες κινδύνου οι οποίοι έχουν τεκμηριωμένη εμπλοκή στο κατά πόσο επηρεάζουν τον καρκίνο του μαστού.

Πίνακας 2.4

Περίληψη παραγόντων κινδύνου του καρκίνου του μαστού.

Παράγοντας κινδύνου (μείζων προς ελάχιστο κίνδυνο)	Κατηγορία/αλλαγή	Ισχύς σχέσης
Φύλο	Γυναίκες προς άνδρες	++++
Ηλικία	Μεγαλύτερη	++++
Ύψος	Μεγαλύτερο	++
Μετεμμηνοπαυσιακή παχυσαρκία	Μεγαλύτερη	++
Βάρος γέννησης	Μεγαλύτερο	+
Ατυπη υπερπλασία μαζικού αδένου	Ναι προς όχι	+++
Μαστογραφία υψηλού κινδύνου (μεγάλη μάζα μαζικού αδένου)	Υψηλής προς χαμηλής πυκνότητας κ.λπ.	+++
Ηλικία εμμηνορρικής	Μικρότερη	++
Ηλικία εμμηνοπαύσεως	Μεγαλύτερη	++
Είδος εμμηνοπαύσεως	Φυσιολογική προς προκλήτη	++
Ηλικία 1ης εγκυμοσύνης	Μεγαλύτερη	+++
Ηλικία άλλων κυήσεων	Μεγαλύτερη	+
Αριθμός παιδιών	Μικρότερος	++
Εγκυμοσύνη	Πολύ πρόσφατη προς παλαιότερη	+
Θηλασμός	Όχι προς ναι	+
Εθνικότητα	Καυκάσιες προς Ασιάτισες	+++
Χρήση αντισυλληπτικών δισκίων	Μεγαλύτερη	+
Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης	Μεγαλύτερη	++
Κατανάλωση οινοπνεύματος	Μεγαλύτερη	+
Φυτικά τρόφιμα και ελαιόλαδο	Μειωμένη πρόσληψη	+
Ιονίζουσα ακτινοβολία	Μεγαλύτερη έκθεση	+
Φυσική δραστηριότητα	Μικρότερη	+
Οικογενειακό ιστορικό	Ναι προς όχι	+++
Γονίδια	Ναι προς όχι	++++
Νεόπλασμα στον άλλο μαστό	Ναι προς όχι	+++

++++: Σχετικός κίνδυνος περί το 10 (και άνω)
 +++: Σχετικός κίνδυνος περί το 3
 ++: Σχετικός κίνδυνος περί το 1,5
 +: Μικρή αύξηση του σχετικού κινδύνου

Πηγή: Λάγιου Α.(2008).Επιδημιολογία και πρόληψη του καρκίνου του μαστού. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής., 25(6): 742-748

Παρατηρούμε ότι ο κίνδυνος που σχετίζεται με μια πρώτη εγκυμοσύνη σε ηλικία 35 χρονών είναι κατά πολύ υψηλότερος από εκείνο που συνδέεται με μια πρώτη εγκυμοσύνη σε ηλικία 25 ετών. Ένας ακόμα τεκμηριωμένος παράγοντας θεωρείται και το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού από συγγενή πρώτου βαθμού. Παρατηρούμε ένα κίνδυνο της τάξης 2.0-3.0 στις γυναίκες των οποίων η μητέρα ή η αδερφή είχε καρκίνο του μαστού σε σχέση με τις γυναίκες στις οποίες κανένας συγγενής πρώτου βαθμού δεν είχε την ίδια νόσο. Ο κίνδυνος είναι σημαντικά υψηλότερος και στις γυναίκες στις οποίες οι πρώτου βαθμού συγγενής εμφάνισαν καρκίνο του μαστού σε πολύ μικρή ηλικία (Greene MH., 1997).

Θεωρείται ότι οι μεταλλάξεις υψηλής διαπεραστικότητας προκαλούν το 5-10% όλων των καρκίνων του μαστού (Ziegler RG. *et al.*, 1993). Το συγκεκριμένο ποσοστό

διαφοροποιείται με την ηλικία, δείχνοντας ότι κατά μέσο όρο το 1/3 των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού σε γυναίκες κάτω των 30 χρονών αποδίδονται σε κληρονομικούς παράγοντες. Για ένα μεγάλο ποσοστό αυτού του οικογενούς καρκίνου του μαστού ευθύνονται τα γονίδια BRCA1 και BRCA2 όπως και οι μεταλλάξεις υψηλής διαπεραστικότητας των p53, CHEK2 και PTEN/MMAC1, ενώ ταυτόχρονα επηρεάζουν σε πολύ μικρό ποσοστό το σύνολο των περιπτώσεων της νόσου (Ellisen LW., Haber DA., 1998).

Παράγοντες αυξημένου κινδύνου αποτελούν και η πρόωμη εμμηναρχή ή η καθυστερημένη εμμηνόπαυση. Ακόμα έχει παρατηρηθεί ότι παρόλο που μια κύηση βραχυπρόθεσμα πιθανολογείται να αυξήσει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, μακροπρόθεσμα μπορεί να τον μειώσει. Αυτό συμβαίνει διότι μετά από μια ή περισσότερες ολοκληρωμένες κύσεις δεν υπάρχει περαιτέρω ιστολογική διαφοροποίηση κατά συνέπεια τα κύτταρα του μαστού δεν είναι τόσο ευάλωτα στη διαδικασία καρκινογένεσης. Η μακροχρόνια προστασία επηρεάζεται κατά ένα μεγάλο βαθμό από την ηλικία πρώτης τελειόμηνης κύησης, καθώς όσο μικρότερη είναι η ηλικία τόσο πιο έντονη και παρατεταμένη είναι η προστασία. Μετά από την ηλικία των 35 χρονών, η πρώτη κύηση αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού διότι η βραχυπρόθεσμη αύξηση του κινδύνου σε αυτές τις ηλικίες υπερκαλύπτει την μετέπειτα μείωση. Παρόλα αυτά έχει παρατηρηθεί ότι οι εκτρώσεις και οι αποβολές δεν επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, ενώ ο θηλασμός από την άλλη παρέχει ένα περιορισμένο βαθμό προστασίας κυρίως την περίοδο λίγο πριν την εμμηνόπαυση (Kelsey JL. *et al.*, 1993).

Έχει παρατηρηθεί και μια μικρή αύξηση κινδύνου απόκτησης της νόσου της τάξης του 5%, για κάθε ένα χρόνο πρόωρης έναρξης της περιόδου και 3% για κάθε χρόνο καθυστέρησης της εμμηνόπαυσης.

Με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού έχουν συσχετιστεί και οι ενδογενείς ορμόνες όπως η ολική και η ελεύθερη οιστραδιόλη, η οιστρόνη, η ανδροστενεδιόνη, η δεϋδροεπιανδροστερόνη, η τεστοστερόνη και η προλακτίνη. Βέβαια όλες οι μελέτες έχουν γίνει σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες διότι στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες τα δεδομένα είναι σχετικά περιορισμένα λόγω της δυσκολίας εναρμονισμού των δειγμάτων με τον καταμήνιο κύκλο. Παρόλα αυτά τα λιγοστά δεδομένα που υπάρχουν για τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υποδεικνύουν αύξηση του κινδύνου με αυξημένες τιμές οιστρογόνων και ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1) (Renehan AG. *et al.*, 2004).

Όσον αφορά προσωπικά χαρακτηριστικά έχει παρατηρηθεί πως το χαμηλό ανάστημα έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο καρκινογένεσης, ενώ η παχυσαρκία κυρίως στην περιοχή της κοιλιάς μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες όμως τον αυξάνει στις μετεμμηνοπαυσιακές. Η απεικόνιση της πυκνότητας της επιφάνειας του μαστού μέσω μαστογραφίας αποδεικνύει πως εμφανίζουν τετραπλάσιο κίνδυνο καρκίνου του μαστού οι γυναίκες οι οποίες τουλάχιστον το 75% της επιφάνειας του μαστού έχει πυκνή απεικόνιση (Byrne C. *et al.*, 1995).

Μια μικρή αύξηση του κινδύνου απόκτησης καρκίνου του μαστού προκαλεί και η ιονίζουσα ακτινοβολία. Έχει παρατηρηθεί πως η καρκινογενετική δράση της οινίζουσας ακτινοβολίας είναι ισχυρότερη κατά τη διάρκεια της εφηβείας. Ένας ακόμα παράγοντας που αυξάνει τον κίνδυνο της νόσου είναι η κατανάλωση αλκοόλ, ενώ μια διατροφή πλούσια σε φρούτα και λαχανικά μαζί με τακτική σωματική άσκηση αποτελούν ανασταλτικούς παράγοντες απόκτησης της νόσου. Τέλος η μακροχρόνια χρήση μετεμμηνοπαυσιακών οιστρογόνων κυρίως σε συνδυασμό με προγεσταγόνα συνεπάγεται σημαντική αύξηση του κινδύνου ενώ αντίθετα η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων μπορεί να επηρεάσει οριακά την αύξηση κινδύνου για καρκίνο του μαστού, κυρίως σε γυναίκες που τα χρησιμοποιούν πριν την ηλικία των 20 χρονών και πριν κάνουν το πρώτο τους παιδί (American Cancer Society, 2017).

2.7 Πρόληψη Καρκίνου του Μαστού

Δεν υπάρχει κάποιος συγκεκριμένος τρόπος πρόληψης του καρκίνου του μαστού, παρόλα αυτά υπάρχουν πράγματα που μπορεί κάποιος να εφαρμόσει ώστε να μειώσει τις πιθανότητες κινδύνου. Αρκετοί από τους παράγοντες κινδύνου δεν είναι δυνατό να ελεγχθούν όπως το να είσαι γυναίκα ή το να μεγαλώνεις, άλλοι βέβαια παράγοντες μπορούν να αλλάξουν και να μειώσουν τον κίνδυνο όπως η κατανάλωση αλκοόλ και η παχυσαρκία. Υπάρχουν επίσης και κάποιοι πιο εξειδικευμένοι τρόποι μείωσης του κινδύνου στις γυναίκες που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για παράδειγμα λόγω γενετικής μετάλλαξης. Σε κάθε περίπτωση η πρόληψη αποτελεί τη βάσιμη προοπτική μόνιμης θεραπείας και μακροχρόνιας επιβίωσης. Συγκεκριμένα ένας προσυμπτωματικός έλεγχος μπορεί να μειώσει την πιθανότητα θανάτου από την νόσο κατά το ¼. Η πρόληψη του καρκίνου του μαστού μπορεί να διακριθεί σε πρωτογενή και δευτερογενή. Στόχος της πρωτογενούς πρόληψης είναι να αποτρέψει τους ασθενείς από την έκθεση τους σε εξωτερικούς παράγοντες οι οποίοι μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο να νοσήσουν

καθώς και η τροποποίηση της αναπαραγωγικής μεθόδου μέσω ορμονικών παραμέτρων και παραγόντων που σχετίζονται με αυτή. Βάση μελετών προκύπτει ότι η διακοπή του καπνίσματος, η περιορισμένη κατανάλωση αλκοόλ, η τακτική σωματική άσκηση, η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, η διατροφή με μεγάλη περιεκτικότητα σε λαχανικά και φρούτα, καθώς και η κατανάλωση προϊόντων όπως το ελαιόλαδο συμβάλουν θετικά στην μείωση του κίνδυνου νοσηρίας από καρκίνο του μαστού. Ακόμα σημαντική θεωρείται και η αποφυγή άσκοπων και πολλαπλών ακτινολογικών εξετάσεων ιδιαίτερα σε άτομα νεαρής ηλικίας. Όσον αφορά τις ορμονικές παραμέτρους θεωρείται προτιμότερη η τεκνοποίηση πριν το τριακοστό έτος ηλικίας, ενθαρρύνεται ο θηλασμός και απαιτείται εξατομικευμένη ορμονοθεραπεία κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης. Με βάση ορισμένες κλινικές μελέτες έχει επιτραπεί και η χρήση ταμοξιφένης και ραλοξιφαίνης για χημειοπροφύλαξη από καρκίνο του μαστού με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς μόνο σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Η δευτερογενής πρόληψη ορίζεται ως «η λήψη κατάλληλων μέτρων από τους φορείς υγειονομικής περίθαλψης που θα επιτρέψουν είτε την πρόωμη διάγνωση προκαρκινικών καταστάσεων είτε τη διάγνωση του καρκίνου σε αρχικά στάδια». Η μαστογραφία αποτελεί την βασική μέθοδο για τη δευτερογενή πρόληψη του καρκίνου του μαστού. Είναι μια απεικονιστική μέθοδος που επιτρέπει αξιόπιστα την ανίχνευση παθολογικών μικροαποτιτανώσεων στο μαστό. Με το συστηματικό προληπτικό έλεγχο με μαστογραφία έχει παρατηρηθεί 30-50% μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού. Η μαστογραφία πρέπει να πραγματοποιείται ετήσια σε γυναίκες ηλικίας άνω των 40 χρονών, σύμφωνα με Αμερικανική Εταιρεία κατά του Καρκίνου (American Cancer Society). Ο λόγος για τον οποίο η μαστογραφία ξεκίνα από την ηλικία των 40 ετών είναι η χαμηλή ευαισθησία της μεθόδου και ο ιδιαίτερα χαμηλός επιπολασμός της νόσου στις πιο νεαρές ηλικίες. Τέλος ο τακτικός έλεγχος για την δευτερογενή πρόληψη του καρκίνου του μαστού περιλαμβάνει και την κλινική εξέταση από το γιατρό η οποία περιλαμβάνει την επισκόπηση και ψηλαφιστή των μαστών. Βέβαια μεγάλη σημασία έχει και η γνώση από την ίδια την γυναίκα του μαστού της και η αναγνώριση πιθανών αλλαγών καθώς και η έγκαιρη αναφορά τους στον ειδικό (Ζαφράκας Μ. *et al.*, 2009)

Όσον αφορά τις γυναίκες υψηλού κινδύνου απόκτησης καρκίνου του μαστού, υπάρχει μια πιο εξειδικευμένη χρήση πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης. Πιο συγκεκριμένα τα μέτρα πρωτογενούς πρόληψης του καρκίνου του μαστού σε γυναίκες με οικογενή καρκίνο περιλαμβάνουν την χημειοπροφύλαξη και την προφυλακτική χειρουργική θεραπεία. Η ταμοξιφαίνη θεωρείται η μόνη κλινικά αποτελεσματική

χημειοπροφυλακτική ουσία που χορηγείται σε γυναίκες με οικογενή καρκίνο του μαστού, καθώς η ραλοξιφαίνη δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε άτομα με μεταλλάξεις των BRCA-1 και -2, αν και έχει αποδειχτεί ότι είναι αποτελεσματική στο γενικό πληθυσμό για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού (Eberl MM. *et al.*, 2005).

Αντίθετα, με την προφυλακτική αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού μειώνεται κατά 90%. Η δευτερογενής πρόληψη σε γυναίκες με οικογενή καρκίνο του μαστού πραγματοποιείται με εντατική παρακολούθηση, η οποία περιλαμβάνει μηνιαία αυτοεξέταση μαστών αλλά και μαστογραφία κάθε χρόνο από νεαρή ηλικία. Παράλληλα με τον ετήσια απεικονιστικό έλεγχο πραγματοποιείται και κλινική εξέταση, υπερηχογράφημα, και μαγνητική τομογραφία. Όλες οι προαναφερθείσες εξετάσεις πρέπει να ξεκινήσουν το λιγότερο πέντε χρόνια πριν από την νεαρότερη ηλικία εμφάνισης καρκίνου στην οικογένεια (Saslow D. *et al.*, 2007).

2.8 Συμπτώματα και Διάγνωση του Καρκίνου του Μαστού

Σε γενικές γραμμές ο καρκίνος του μαστού θεωρείται μια ασυμπτωματική νόσος και αυτό γιατί δεν παρουσιάζει συμπτώματα ανησυχητικά για τον ασθενή. Παρόλα αυτά ορισμένες γυναίκες παρουσιάζουν συμπτώματα με βασικότερο την ύπαρξη μιας μάζας η οποία συνήθως δεν προκαλεί πόνο. Το συγκεκριμένο σύμπτωμα παρατηρείται στο 70% περίπου των ασθενών με καρκίνο του μαστού αν και αρκετές φορές δεν αποτελεί κακοήθεια. Λιγότερο συχνά συμπτώματα είναι ο πόνος στο μαστό, το έκκριμα από την θηλή το οποίο πολλές φορές είναι αιματηρό ή οροαιματηρό, η εξέλκωση του δέρματος, η εισολκή της θηλής ή του δέρματος, η διόγκωση ή κνησμός της θηλής, η ερυθρότητα, η γενικευμένη σκλήρυνση του μαστού, η διόγκωση ή σκλήρυνση του μαστού. Ο πόνος δεν αποτελεί σύνηθες σύμπτωμα του καρκίνου του μαστού, αν και η ύπαρξή του δεν αποκλείει και το ενδεχόμενο κακοήθειας. Μερικές φορές ο καρκίνος του μαστού εξαπλώνεται σε μασχαλιαίους αδένες και προκαλεί μια μάζα ή οίδημα ακόμα και σε περιπτώσεις που ο ίδιος ο καρκίνος του μαστού δεν είναι αρκετά μεγάλος ώστε να μπορεί να ανιχνευτεί. Συμπερασματικά όταν μια γυναίκα αντιληφθεί οποιαδήποτε από τις προαναφερθείσες αλλαγές οφείλει να ενημερώσει το γιατρό της το συντομότερο δυνατό (American Cancer Society).

Ο καρκίνος του μαστού μπορεί να ανιχνευτεί είτε μέσω των προληπτικών εξετάσεων που οφείλει μια γυναίκα να κάνει πριν καν εμφανιστούν τα συμπτώματα της νόσου, είτε όταν ο ίδιος ο ασθενής παρατηρήσει κάποια αλλαγή στο μαστό του. Οι περισσότερες

μάζες/όγκοι που εντοπίζονται από στη μαστογραφία είναι καλοήθεις, δεν μεγαλώνουν ανεξέλεγκτα ούτε εξαπλώνονται σε γειτονικούς στο μαστό αδένες και συνήθως δεν είναι απειλητικοί για την ζωή των γυναικών (Vahabi M., 2003).

Όταν βέβαια ο καρκίνος του μαστού εντοπιστεί, απαραίτητη για την διάγνωση είναι η μικροσκοπική ανάλυση των ιστών του μαστού έτσι ώστε να εξακριβωθεί το μέγεθος της εξάπλωσης του αλλά και το είδος του καρκίνου του μαστού. Ο ιστός για μικροσκοπική ανάλυση μπορεί να ληφθεί από βιοψία με τη χρήση βελόνας ή με χειρουργική τομή. Το είδος της βιοψίας που θα επιλεγεί να χρησιμοποιηθεί εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως το μέγεθος και η θέση της μάζας, όπως και από προσωπικούς παράγοντες του κάθε ασθενή, τις προτιμήσεις του και τους πόρους του. Έτσι λοιπόν η διάγνωση του καρκίνου του μαστού βασίζεται στις εξής εξετάσεις:

- **Αυτοεξέταση μαστού:** Η μηνιαία αυτοεξέταση μαστού θα πρέπει να ξεκινάει στην ηλικία των 20 ετών. Δεν θα πρέπει να γίνεται κατά την διάρκεια της εμμηνου ρήσης αλλά μια εβδομάδα αργότερα. Η μέθοδος ψηλάφησης περιλαμβάνει συγκεκριμένες στάσεις σώματος και κινήσεις του χεριού και δίνει την δυνατότητα στην γυναίκα να γνωρίσει καλύτερα το σώμα της ώστε να είναι σε θέση να αντιληφθεί οποιαδήποτε διαφοροποίηση προκύψει. Το κλειδί στη σωστή χρήση της αυτοεξέτασης είναι η ενημέρωση των γυναικών και η εκπαίδευση τους ώστε να εντοπίσουν τις τυχόν αλλαγές. Το γεγονός ότι πολλοί τύποι καρκίνου δεν είναι εύκολο να διαγνωστούν στα αρχικά στάδια δεν πρέπει να αποθαρρύνει την χρήση αυτής της μεθόδου.
- **Κλινική εξέταση:** Η κλινική εξέταση δεν διαφέρει πολύ από την αυτοεξέταση του μαστού καθώς χρησιμοποιούνται οι ίδιες μέθοδοι ψηλάφησης και επισκόπησης μόνο που αυτή την φορά εκτελούνται από τον ειδικό ιατρό. Επιβάλλεται να γίνεται περιοδικά μια φορά το χρόνο για ηλικίες 40 ετών και άνω και ανά τριετία για μικρότερες γυναίκες (Brayan T., Snyder E., 2013).
- **Ακτινολογική εξέταση:** Περιλαμβάνει μια μαστογραφία και έναν υπερηχογραφικό έλεγχο των μαστών και των γειτονικών λεμφαδένων. Η μαστογραφία είναι μια ακτινογραφική εξέταση που μπορεί να εντοπίσει όγκους οι οποίοι δεν έχουν βρεθεί κατά την κλινική εξέταση. Ανιχνεύει το 85% των καρκίνων του μαστού, εντοπίζοντας καλοήθεις και κακοήθεις μάζες αλλά και μικρά καρκινώματα τα οποία βρίσκονται σε αρχικό στάδιο με την χρήση φωτονίων χαμηλής έντασης. Θεωρείται η πιο αποτελεσματική μέθοδος σε γυναίκες άνω των 50 χρονών, αν και προτείνεται μαστογραφικός έλεγχος και στην ηλικία των 35-40 χρονών που θα αποτελεί μέτρο μελλοντικής σύγκρισης. Διακρίνεται στην διαγνωστική μαστογραφία όταν έχει

εντοπιστεί μια ψηλαφητή ανωμαλία στο μαστό και στη μαστογραφία που γίνεται στα πλαίσια διαγνωστικού προσυμπτωματικού ελέγχου. Το υπερηχογράφημα από την άλλη θεωρείται συμπληρωματική εξέταση στη μαστογραφία καθώς επιτρέπει την διάκριση μεταξύ ενός συμπαγούς όζου και μιας κύστης. Σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να χρειαστεί μαγνητική τομογραφία, πιο συγκεκριμένα σε γυναίκες με μεταλλάξεις του γονιδίου BRCA, σε νεαρές γυναίκες με πυκνό μαστικό ιστό καθώς και σε γυναίκες με εμφυτεύματα σιλικόνης. Επιπρόσθετα η MRI προτείνεται όταν καρκινικά κύτταρα εντοπίζονται σε έναν μασχαλιαίο λεμφαδένα τα οποία δεν εμφανίζονται σαν όγκος στη μαστογραφία ή όταν υπάρχει υποψία πολλών όγκων. Η διαγνωστική ακρίβεια της MRI είναι καλύτερη από της μαστογραφίας, αν και αποτελεί μια ακριβή διαγνωστική μέθοδο. Τέλος, σε περίπτωση μεταστάσεων απαιτείται επιπρόσθετη διερεύνηση με τη χρήση ακτινογραφίας θώρακος, υπερηχογράφημα κοιλίας και σπινθηρογράφημα οστών (Breast Cancer Early Detection and Diagnosis, Imaging Tests to Find out if Breast cancer has Spread, American Cancer Society).

- Ιστολογική εξέταση: Είναι μία εργαστηριακή εξέταση του μαστού αλλά και του ιστού του όγκου η οποία πραγματοποιείται αφού αφαιρεθεί από τον όγκο συγκεκριμένο δείγμα. Η διαδικασία αυτή λέγεται βιοψία. Η πιο κοινή και εύκολη μέθοδος βιοψίας είναι η βιοψία με βελόνα. Αυτή εφαρμόζεται με δύο τρόπους, την αναρρόφηση καρκινικών κυττάρων από τον όγκο (fine-needle aspiration cytology) και την λήψη ενός μικρού πυρήνα ιστού με τη χρήση κοίλης βελόνας. Υπάρχει ακόμα και η ανοικτή βιοψία στην οποία απαιτείται ολική νάρκωση και χειρουργική επέμβαση για τη αφαίρεση του όγκου η του λεμφαδένα. Στη συνέχεια ο όγκος ή ο λεμφαδένας που αφαιρέθηκε στέλνεται για τελική βιοψία. Τέλος υπάρχει και μια πιο σύγχρονη μέθοδος βιοψίας η οποία ονομάζεται βιοψία υποβοηθούμενη υπό αναρρόφηση-δημιουργία κενού (συσκευή Mammotone). Αποτελεί μια μέθοδος τρισδιάστατης απεικόνισης του όγκου και δίνει την δυνατότητα να καθοριστεί επακριβώς η θέση της βλάβης. Σε σχέση με την ανοικτή βιοψία δεν είναι τόσο χρονοβόρα και έχει σχεδόν στο 33% του κόστους της (Breast Biopsy, American Cancer Society).

- Εργαστηριακά ευρήματα: Πολλές φορές τα εργαστηριακά ευρήματα συμπληρώνουν τις διαγνωστικές μεθόδους και βοηθούν στην ανίχνευση και σταδιοποίηση του καρκίνου. Για παράδειγμα στο διάχυτο καρκίνο η καθίζηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι συνήθως αυξημένη. Ακόμα η αύξηση της αλκαλική φωσφατάση του ορού μπορεί να αποτελεί δείκτη των ηπατικών και οστικών μεταστάσεων. Στον προχωρημένο καρκίνο του μαστού παρατηρείται συχνά

υπερασβεστιαμία. Τέλος ως δείκτες παρακολούθησης του καρκίνου του μαστού μπορούν να θεωρηθούν το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA) και τα CA 15-3 ή CA 27-29 παρόλο που δεν βοηθούν ιδιαίτερα στην αρχική διάγνωση του καρκίνου του μαστού. Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει συγκεντρωτικά τις εξετάσεις που γίνονται πριν αποφασιστεί η θεραπευτική αγωγή.

Πίνακας 2.5

Εξετάσεις πριν την θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού.

Tests and services	Who should get this care?
Medical history	Everyone
Physical exam	Everyone
CBC	Everyone
Comprehensive metabolic panel	Everyone
Chest diagnostic CT scan with contrast	Everyone
Abdomen ± pelvis diagnostic scans (CT or MRI with contrast)	Everyone
Spine MRI with contrast	Women with certain symptoms
Brain MRI with contrast	Women with certain symptoms
Bone scan or sodium fluoride PET/CT	Everyone
FDG PET/CT	It's an option
X-rays	Women with certain symptoms or signs
Biopsy	Everyone
Hormone receptor test	Everyone
HER2 test	Everyone
Genetic counseling	Women who may have hereditary breast cancer

Πηγή: NCCN Guidelines for Patients. Breast Cancer- Metastatic (Stage IV), Version 2.2017

Συμπερασματικά, για το λόγο του ότι δεν είναι όλοι οι καρκίνοι του μαστού ίδιοι ο εκάστοτε ογκολόγος είναι υποχρεωμένος να συλλέξει όσο περισσότερες πληροφορίες μπορεί μέσω μιας σειράς εξετάσεων, ώστε με βάση τα αποτελέσματα να προτείνει την καλύτερη θεραπεία για τον ασθενή.

2.9 Σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού

Τα συστήματα σταδιοποίησης των κακοηθών νεοπλασμάτων είναι μέθοδοι αντικειμενικής εκτίμησης της έκτασης του όγκου σε δεδομένη στιγμή. Η πρόγνωση του διηθητικού καρκίνου του μαστού καθώς και η θεραπευτική του αντιμετώπιση επηρεάζεται έντονα από το στάδιο της νόσου-δηλαδή την έκταση ή την εξάπλωση του

καρκίνου κατά την πρώτη διάγνωση. Υπάρχουν δυο κύρια συστήματα σταδιοποίησης του καρκίνου του μαστού. Στις αρχές της δεκαετίας του 1950 ο Pierre Denoix προτείνει και ανέπτυξε το σύστημα σταδιοποίησης TNM (Tumor, Node, Metastasis). Η ταξινόμηση TNM των όγκων δίνει πληροφορίες σχετικά με το πόσο μεγάλος ή μικρός είναι ο όγκος και πόσο έχει εξαπλωθεί μέσα στο στήθος και στους παρακείμενους ιστούς (T), την έκταση της εξάπλωσης στους κοντινούς λεμφαδένες (N) και την ύπαρξη ή μη μεταστάσεων σε απομακρυσμένα όργανα (M). Επιπλέον πληροφορίες όπως η ύπαρξης υποδοχέων προγεστερόνης (PR-progesterone receptor) και οιστρογόνων (ER-estrogen receptor), η παραγωγή HER2 πρωτεΐνης και η κανονικότητα των καρκινικών κυττάρων (G-grade) κάνουν την σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού ακόμα πιο περίπλοκη. Η χρήση των αριθμητικών προθεμάτων στους δείκτες TNM δείχνει την προϊούσα επέκταση της νόσου: T0,T1,T2,T3,T4/N0N1N2N3/M0,M1. Στην πραγματικότητα η χρήση των διάφορων προθεμάτων ή άλλων προσδιοριστικών παραγόντων είναι μια περιληπτική σημειογραφία, που περιγράφει την κλινική και χειρουργική έκταση ενός συγκεκριμένου νεοπλάσματος καθορίζοντας συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της νόσου. Μόλις προσδιοριστούν τα T, N και M, ορίζεται ένα στάδιο 0, I, II, III, ή IV, όπου το στάδιο 0 είναι in-situ (τα ανώμαλα κύτταρα δεν έχουν διεισδύσει στους αγωγούς ή τους αδένες από τους οποίους προήλθαν), το στάδιο I ως το πρώιμο στάδιο διηθητικού καρκίνου και το στάδιο IV ως την πιο εξελιγμένη ασθένεια. Το σύστημα σταδιοποίησης TNM χρησιμοποιείται συνήθως σε κλινικές ρυθμίσεις καθώς επιτρέπει ικανοποιητική αναγνώριση της τοπικής νόσου, επιλογή της κατάλληλης συστηματικής θεραπείας, σύγκριση των αποτελεσμάτων της θεραπείας στις κλινικές μελέτες και παρέχει πληροφορίες που αφορούν την πρόγνωση της νόσου. Η τελευταία αναθεώρηση (8^η έκδοση) του συστήματος σταδιοποίησης TNM για τον καρκίνο του μαστού περιλαμβάνει επίσης βιολογικούς παράγοντες προκειμένου να βελτιώσει περαιτέρω το σύστημα σταδιοποίησης του καρκίνου του μαστού και εφαρμόζεται από τα προγράμματα ογκολογίας το 2018 (Πίνακας 2.6)

Πίνακας 2.6

Σταδιοποίηση Καρκίνου του Μαστού

Στάδιο	T (Tumor) = Όγκος	N (Nodes) = Λεμφαδένες	M (Metastasis) = Μετάσταση	
Στάδιο 0	Tis	N0	M0	Tx = Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εκτιμηθεί. T0 = Καμία ένδειξη πρωτοπαθούς όγκου. Tis = Καρκίνωμα in situ, λοβιδιακό ή πορογενές ή νόσος Paget της θηλής χωρίς υποκείμενο όγκο. T1 = Όγκος μεγίστης διαμέτρου έως 2 εκ. T1a: Όγκος < 0,5 εκ. T1b: 0,5 εκ. < Όγκος < 1 εκ. T1c: 1 εκ. < Όγκος < 2 εκ.
Στάδιο I	T1	N0	M0	
Στάδιο ΙΑ	T0	N1	M0	T2 = 2 εκ. < Όγκος < 5 εκ.
	T1	N1	M0	T3 = Όγκος > 5 εκ.
	T2	N0	M0	T4 = Όγκος οποιουδήποτε μεγέθους με άμεση επέκταση στο θωρακικό τοίχωμα ή το δέρμα. T4a: Επέκταση στο θωρακικό τοίχωμα. T4b: Οίδημα (Peau d' Orange). T4c: Αφορά το T4a και το T4b. T4d: Φλεγμονώδες Καρκίνωμα.
Στάδιο ΙΒ	T2	N1	M0	
	T3	N0	M0	Nx = Οι περιοχικοί λεμφαδένες δεν μπορούν να εκτιμηθούν. N0 = Δεν ανευρίσκεται μετάσταση στους περιοχικούς λεμφαδένες. N1 = Μετάσταση σε έναν ή περισσότερους κινητούς λεμφαδένες της σύστοιχης μασχάλης.
Στάδιο ΙΙΑ	T0	N2	M0	
	T1	N2	M0	
	T2	N2	M0	
	T3	N2	M0	
	T3	N1, N2	M0	

Στάδιο IIIΒ	T4	Οποιοδήποτε N	M0	N2 = Μετάσταση σε έναν ή περισσότερους λεμφαδένες που συμφύονται μεταξύ τους ή με άλλα ανατομικά στοιχεία (Block) στη σύστοιχο μασχάλη.
Στάδιο IIC	Οποιοδήποτε T	N3	M0	
Στάδιο IV	Οποιοδήποτε T	Οποιοδήποτε N	M1	<p>N3 = Μετάσταση στους σύστοιχους έσω μαστικούς λεμφαδένες.</p> <p>Mχ = Η παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί.</p> <p>M0 = Δεν υπάρχει απομακρυσμένη μετάσταση.</p> <p>M1 = Παρουσία απομακρυσμένης μετάστασης. Συμπεριλαμβάνονται μεταστάσεις στους σύστοιχους υπερκλειδίους λεμφαδένες.</p>

Πηγή: <http://www.iflessas.gr/taxinomese-stadiopoiese-karkinou-tou-mastou>

Το σύστημα Περιληπτικής Παρακολούθησης, Επιδημιολογίας και Τελικών Αποτελεσμάτων (SEER) είναι πιο απλοποιημένο και χρησιμοποιείται συνήθως στην αναφορά στατιστικών δεδομένων που προκύπτουν από την νόσο του καρκίνου του μαστού και για το σχεδιασμό της δημόσιας υγείας. Με βάση το σύστημα SEER:

- Το in-situ στάδιο αναφέρεται στην παρουσία μη φυσιολογικών κυττάρων που δεν έχουν εισβάλει στους κοντινούς ιστούς (που αντιστοιχούν στο στάδιο 0 του συστήματος TNM)
- Τοπικό στάδιο αναφέρεται σε καρκίνους που περιορίζονται στο μαστό (που περιορίζονται στο στάδιο I και μερικούς καρκίνους του σταδίου II του συστήματος TNM)
- Το περιφερειακό στάδιο αναφέρεται σε όγκους που έχουν εξαπλωθεί στον περιβάλλοντα ιστό ή στους κοντινούς λεμφαδένες (που γενικά αντιστοιχούν στους καρκίνους σταδίου II ή III, ανάλογα με το μέγεθος και την συμμετοχή των λεμφαδένων)
- Το μακρινό στάδιο αναφέρεται σε καρκίνους που έχουν εξαπλωθεί (μετάσταση) σε μακρινά όργανα ή λεμφαδένες πάνω από την κλείδα του ώμου (όπου αντιστοιχεί σε κάποιο στάδιο III και σε όλους τους καρκίνους σταδίου IV)

Η εισαγωγή νέων τεχνολογιών και μεθόδων διάγνωσης και θεραπευτικών παρεμβάσεων απαιτούν τροποποίηση της ταξινόμησης και των σταδιοποιητικών συστημάτων. Για τον λόγο αυτό πρέπει να αναγνωρίζεται η δυναμική του συστήματος TNM που μπορεί να προσαρμόζεται στις νέες συνθήκες. Γενικά οποιαδήποτε αλλαγή του συστήματος προκαλεί δυσκολίες στην εκτίμηση των τελικών αποτελεσμάτων. Για αυτό το λόγο κάθε αλλαγή των συστημάτων σταδιοποίησης πρέπει να βασίζεται σε μεγάλης έκτασης και διάρκειας κλινικές μελέτες ώστε να έχουν παγιωθεί τα κλινικά δεδομένα.

2.10 Θεραπευτική Αντιμετώπιση του Καρκίνου του Μαστού

Η απόφαση για την θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου λαμβάνεται από κοινού, ασθενή και ιατρού αφού πρώτα ληφθούν υπόψη το στάδιο και τα βιολογικά χαρακτηριστικά του καρκίνου, η ηλικία, η κατάσταση της εμμηνόπαυσης και οι προτιμήσεις του ασθενή όπως επίσης και οι κίνδυνοι και τα οφέλη που συνδέονται με κάθε επιλογή.

2.10.1 In-situ Καρκίνωμα

Δεδομένου ότι δεν υπάρχει κάποιος τρόπος να μετρηθεί η δυναμική του τρόπου εξέλιξης ενός διηθητικού καρκινώματος in-situ, η χειρουργική επέμβαση και μερικές φορές η ακτινοβολία και/ή η ορμονοθεραπεία είναι η συνήθης πορεία δράσης μετά από διάγνωση

in-situ διηθητικού καρκινώματος. Ωστόσο μπορεί να υπάρχει και μια ομάδα ασθενών οι οποίοι θα μπορούσαν να αποφύγουν με ασφάλεια τη χειρουργική θεραπεία για τον in-situ διηθητικό καρκίνο. Έχουν ξεκινήσει αρκετές κλινικές μελέτες που συγκρίνουν την τυπική θεραπεία με την ενεργητική παρακολούθηση σε γυναίκες με διηθητικό καρκίνο in-situ, οι οποίες διατρέχουν χαμηλό κίνδυνο. Ακόμα υπάρχει έρευνα σε εξέλιξη, η οποία μελετά τον εντοπισμό μοριακών δεικτών του in-situ διηθητικού καρκίνου που θα μπορούσαν να προβλέψουν την υποτροπή ή την εξέλιξη σε διηθητικό καρκίνο (Benson JR. et al., 2016).

Το κλασσικό in-situ διηθητικό καρκίνωμα δεν απαιτεί χειρουργική θεραπεία, ωστόσο δεν υπάρχει συναίνεση για την βέλτιστη θεραπεία των πιο επιθετικών in-situ διηθητικών καρκινωμάτων (Wazir U. et al., 2016).

2.10.2 Διηθητικό Καρκίνωμα

Με βάση την κλινική πρακτική, οι περισσότερες γυναίκες με καρκίνο του μαστού σε πρώιμο στάδιο θα έχουν κάποιου είδους χειρουργική επέμβαση, η οποία συχνά συνδυάζεται με άλλες θεραπείες για την μείωση του κινδύνου επανεμφάνισης της νόσου, όπως η ακτινοθεραπεία, η χημειοθεραπεία, η ορμονοθεραπεία και/ή στοχοθετημένη θεραπεία.

2.10.2.1 Χειρουργική θεραπεία

Οι κύριοι στόχοι της χειρουργικής επέμβασης είναι η αφαίρεση του καρκίνου και ο καθορισμός του σταδίου. Η χειρουργική θεραπεία περιλαμβάνει χειρουργική-συντήρησης του μαστού (BCS-breast conserving surgery) ή αλλιώς μερική μαστεκτομή. Με την BCS γνωστή και ως μερική μαστεκτομή ή ογκεκτομή, απομακρύνεται μόνο ο καρκινικός ιστός, συν ένα κομμάτι του φυσιολογικού ιστού (περιθώριο όγκου). Η BCS γενικά δεν είναι επιλογή σε εκείνους με υψηλό λόγο όγκου ως προς τον μαστό, εκείνους με πολυκεντρικό καρκίνο ή αυτούς με φλεγμονώδη ή τοπικά προχωρημένους καρκίνους. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η BCS πρέπει να ακολουθείται από ακτινοβολία στο μαστό που σημαίνει πως οι ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι για ακτινοθεραπεία, όπως αυτοί που στο παρελθόν έχουν ήδη εκτεθεί σε ακτίνες, δεν είναι επίσης υποψήφιοι για BCS. Η απλή ή ολική μαστεκτομή περιλαμβάνει αφαίρεση όλου του μαστού με ευρεία εξαίρεση των θωρακικών μυών και των μασχαλιαίων λεμφαδένων. Η τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή περιλαμβάνει την αφαίρεση ολόκληρου του μαστού, συν την αφαίρεση των μασχαλιαίων λεμφαδένων αλλά τη διατήρηση των θωρακικών μυών. Η ριζική μαστεκτομή πραγματοποιείται σπάνια επειδή η αφαίρεση των υποκείμενων μυών

του θώρακα δεν είναι απαραίτητη για την απομάκρυνση όλου του καρκίνου στους περισσότερους ασθενείς. Τα μακροχρόνια αποτελέσματα πολλαπλών διεθνών τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών έχουν βρει ισοδύναμη επιβίωση για την πλειονότητα των ασθενών με καρκίνο του μαστού σταδίου I ή II που έχουν BCS ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία ή μαστεκτομή. Μερικές πιο πρόσφατες μελέτες παρατήρησης δείχνουν ακόμη πιθανή βελτίωση της επιβίωσης και μείωση των ποσοστών επανεμφάνισης μετά από BCS. Επιπλέον, ο κίνδυνος επιπλοκών είναι σχεδόν διπλάσιος για τις γυναίκες που υποβάλλονται σε μαστεκτομή με αναδόμηση μαστού σε σύγκριση με αυτές που υποβάλλονται σε BCS συν ακτινοθεραπεία (Agarwal S. *et al.*, 2014).

Παρόλα αυτά πολλές γυναίκες που δικαιούνται BCS συνεχίζουν να υποβάλλονται σε μαστεκτομή. Οι λόγοι περιλαμβάνουν την απροθυμία να υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία μετά από BCS και ο φόβος επανεμφάνισης της νόσου. Νεότερες γυναίκες (<40 χρονών), ασθενείς με μεγάλους και/ή πιο επιθετικούς όγκους και αυτοί που κατοικούν μακριά από την μονάδα θεραπείας τους είναι επίσης πιο πιθανό να υποβληθούν σε μαστεκτομή (Bellavance E.C., Kesmodel SB., 2016).

Ορισμένες γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού στο ένα στήθος επιλέγουν να αφαιρέσουν και τα δύο. Αυτό είναι γνωστό ως αντίπλευρη προφυλακτική μαστεκτομή (CPM-Contralateral Prophylactic Mastectomy) ή διμερής μαστεκτομή. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει έντονες αυξήσεις του ποσοστού CPM για τις γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με διηθητικό καρκίνο του μαστού, καθώς και καρκίνο in-situ. Παρόλο που η CPM μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης νέου καρκίνου του μαστού, δεν βελτιώνει την μακροπρόθεσμη επιβίωση του καρκίνου του μαστού στη μεγάλη πλειοψηφία των γυναικών και διπλασιάζει τον κίνδυνο χειρουργικών επιπλοκών (Fayanju OM. *et al.*, 2014).

Τόσο η BCS όσο και η μαστεκτομή συνήθως συνοδεύονται από την αφαίρεση ενός ή περισσότερων περιφερειακών λεμφαδένων από την μασχάλη για να προσδιοριστεί εάν η ασθένεια έχει εξαπλωθεί πέρα από το στήθος και βοηθά στην σταδιοποίηση του καρκίνου. Η παρουσία καρκινικών κυττάρων στους λεμφαδένες αυξάνει τον κίνδυνο επανεμφάνισης της νόσου και έτσι μπορεί να συμβάλλει στον προσδιορισμό της ανάγκης για περαιτέρω θεραπεία. Η βιοψία των πρώτων προσβεβλημένων λεμφαδένων (sentinel lymph node biopsy-SLNB) περιλαμβάνει την αφαίρεση και τον έλεγχο επιλεγμένων λεμφαδένων πριν από την εντομή οποιονδήποτε άλλων περιφερειακών. Παρόλο που ο καρκίνος στους πρώτους προσβεβλημένου λεμφαδένες ήταν παραδοσιακά δείκτης για επιπρόσθετη χειρουργική επέμβαση των μασχαλιαίων λεμφαδένων, μελέτες έχουν δείξει

ότι μπορεί να μην είναι αναγκαίο όταν τα καρκινικά κύτταρα εντοπίζονται μόνο σε 1 ή 2 αρχικά προσβεβλημένους λεμφαδένες σε ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε BCS και ακτινοβολία όλου του μαστού. Μια πλήρη ανατομή των μασχαλιαίων λεμφαδένων (axillary node dissection- ALND) συχνά ενδείκνυται για ασθενείς με έναν ή περισσότερους μασχαλιαίους λεμφαδένες ο οποίος βρέθηκαν να περιέχουν καρκίνο πριν από την χειρουργική επέμβαση. Συνεχιζόμενες κλινικές μελέτες ερευνούν την ασφάλεια αποφυγής της ALND σε ασθενείς οι οποίοι αρχικά είχαν διαγνωστεί με θετικό καρκίνο του μαστού στους λεμφαδένες, αλλά έχουν μικρούς όγκους ή οι όγκοι στους λεμφαδένες φαίνεται να εξαλείφονται με την χρήση ανοσοενυσχιστικής (adjuvant) χημειοθεραπείας. Οι ασθενείς οφείλουν να συζητούν με τους γιατρούς του για το ποιο είδος χειρουργικής επέμβασης στους λεμφαδένες πρέπει να ακολουθήσουν (Lyman GH. *et al.*, 2016).

Η χειρουργική επέμβαση και/ή ακτινοθεραπεία που περιλαμβάνει τους μασχαλιαίους λεμφαδένες μπορεί να οδηγήσει σε οίδημα, ένα σοβαρό πρήξιμο του χεριού που προκαλείται από τη συγκράτηση του λεμφικού υγρού. Επηρεάζει το περίπου το 20% των γυναικών που υποβάλλονται σε ALND και 6% των ασθενών που υποβάλλονται σε SLNB. Υπάρχουν αρκετές αποτελεσματικές θεραπείες για αυτό το είδος οιδήματος και ορισμένα στοιχεία αποδεικνύουν ότι η άσκηση στο πάνω μέρος του σώματος και η φυσιοθεραπεία μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο και να μειώσουν την σοβαρότητα αυτής της πάθησης. Οι γυναίκες που υποβάλλονται σε μαστεκτομή μπορούν να κάνουν ανακατασκευή του μαστού, είτε με εμφύτευμα σιλικόνης ή ιστού από άλλο μέρος του σώματος ή συνδυασμό αυτών. Στις ΗΠΑ η ανακατασκευή του μαστού μετά από μαστεκτομή στις γυναίκες έχει αυξηθεί από 12% το 1998 σε 36% το 2011. Μια γυναίκα που σκέπτεται να ανακατασκευάσει το στήθος της θα πρέπει να το συζητήσει με τον χειρουργό της πριν από την μαστεκτομή ώστε να συντονιστεί το σχέδιο θεραπείας με ένα πλαστικό χειρουργό. Ορισμένα είδη ανακατασκευής μπορούν να ξεκινήσουν κατά την διάρκεια της μαστεκτομής και η ανασυγκρότηση επηρεάζει το χρόνο που η ασθενής περνά μέσα στο νοσοκομείο μετά από αυτή την διαδικασία, καθώς και τον χρόνο αποκατάστασης. Η αισθητική εμφάνιση της άμεσης πλαστικής μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά από την επακόλουθη ακτινοθεραπεία. Οι γυναίκες που δεν επιλέγουν την ανακατασκευή πριν από την χειρουργική επέμβαση μπορούν να επιλέξουν ανακατασκευή αργότερα.

2.10.2.2 Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία είναι η χρήση υψηλής έντασης ακτινών ή σωματιδίων τα οποία σκοτώνουν τα καρκινικά κύτταρα και συχνά χρησιμοποιείται μετά την χειρουργική επέμβαση ώστε να καταστρέψει όσα καρκινικά κύτταρα έχουν τυχόν απομείνει στο μαστό, στο θωρακικό τοίχωμα ή στην περιοχή κάτω από το χέρι. Η BCS ακολουθείται σχεδόν πάντοτε από ακτινοθεραπεία στο στήθος επειδή έχει αποδειχτεί ότι μειώνει τον κίνδυνο επανεμφάνισης του καρκίνου κατά περίπου 50% στα 10 χρόνια και τον κίνδυνο θανάτου από καρκίνο του μαστού κατά σχεδόν 20% στα 25 χρόνια. Ωστόσο, η ακτινοβολία δεν είναι απαραίτητη σε γυναίκες ηλικίας 70 ετών και πάνω με μικρούς, λεμφαδενικά αρνητικούς, HR-θετικούς καρκίνους, επειδή δεν έχει αποδειχτεί ότι βελτιώνει την επιβίωση σε ασθενείς που λαμβάνουν ορμονική θεραπεία για τουλάχιστον 5 χρόνια. Ορισμένοι ασθενείς που υποβάλλονται σε μαστεκτομή επίσης επωφελούνται από ραδιοθεραπεία αν ο όγκος είναι μεγαλύτερος από 5 εκατοστά, μεγαλώνει στους γειτονικούς ιστούς ή εάν ο καρκίνος εμφανιστεί στους λεμφαδένες. Η ακτινοβολία μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία των συμπτωμάτων του προχωρημένου καρκίνου του μαστού, ειδικά όταν έχει εξαπλωθεί στο κεντρικό νευρικό σύστημα ή στα οστά. Η ακτινοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί ως εξωτερικές ακτίνες, ως βραχυθεραπεία ή συνδυασμός και των δύο. Η μέθοδος εξαρτάται από τον τύπο, το στάδιο και την θέση του όγκου, όπως και από τα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενή καθώς και τις προτιμήσεις ασθενή και γιατρού. Η ακτινοθεραπεία που γίνεται εξωτερικά αποτελεί το βασικό τύπο ακτινοβολίας όπου η ακτινοβολία προέρχεται από ένα μηχάνημα που εστιάζει τις ακτίνες του εξωτερικά στο σώμα και πιο συγκεκριμένα στην περιοχή που πάσχει από καρκίνο. Παραδοσιακά, η θεραπεία με την χρήση εξωτερικής ακτινοβολίας χορηγείται 5 μέρες την εβδομάδα για 5 έως 7 εβδομάδες αλλά σε επιλεγμένους ασθενείς μια θεραπεία διάρκειας 3 εβδομάδων μπορεί να είναι αποτελεσματική. Η βραχυθεραπεία χρησιμοποιεί μια ραδιενεργή πηγή τοποθετημένη σε καθετήρες ή άλλες συσκευές που τοποθετούνται στην κοιλότητα που απομένει μετά την BCS και είναι μερικές φορές μια επιλογή για ασθενείς με πρώιμο στάδιο καρκίνου του μαστού. Αυτού του είδους βραχυθεραπεία χορηγείται συνήθως καθημερινά για 5 ημέρες. Συγκεντρωτικά στοιχεία υποδηλώνουν πως αυτή η βραχυθεραπεία μπορεί να είναι εξίσου αποτελεσματική όπως η ακτινοβολία ολόκληρου του μαστού για επιλεγμένους ασθενείς αλλά μπορεί να χορηγηθεί σε λιγότερο χρόνο και με λιγότερες παρενέργειες. Ωστόσο οι περισσότερες μελέτες βραχυθεραπείας δεν έχουν διαρκέσει πάνω από 5 χρόνια, επομένως η

μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητας τους σε σύγκριση με την ακτινοβολία ολόκληρου του μαστού δεν έχει τεκμηριωθεί (Shah C. *et al.*, 2016), (Krug D. *et al.*, 2017).

Τέλος υπάρχει και η ενδοχειρουργική ακτινοθεραπεία, στην οποία χορηγείται μια μοναδική δόση ακτινοβολίας στη εστία του όγκου κατά τη διάρκεια της εγχείρησης. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί αντί για την βραχυθεραπεία που τοποθετεί εσωτερικά τη ραδιενεργή πηγή αλλά είναι διαθέσιμη μόνο σε περιορισμένα κέντρα.

2.10.2.3 Συστημική Θεραπεία

Η συστημική θεραπεία είναι η θεραπεία που ταξιδεύει μέσω της κυκλοφορίας του αίματος και επηρεάζει και θεραπεύει σχεδόν όλα τα μέρη του σώματος. Η συστημική θεραπεία περιλαμβάνει την χημειοθεραπεία, την ορμονοθεραπεία και την στοχευμένη θεραπεία, οι οποίες λειτουργούν με διαφορετικούς μηχανισμούς. Για παράδειγμα, τα χημικοθεραπευτικά φάρμακα γενικά δρουν επιτιθέμενα στα κύτταρα που αναπτύσσονται γρήγορα όπως τα καρκινικά. Η ορμονοθεραπεία λειτουργεί είτε εμποδίζοντας τις φυσικές ορμόνες του σώματος είτε μειώνοντας τα επίπεδα αυτών των ορμονών, τα οποία μπορούν να δράσουν για την προώθηση της ανάπτυξης ορισμένων καρκίνων. Τα φάρμακα της στοχευμένης θεραπείας δρουν προσβάλλοντας συγκεκριμένα μόρια εντός ή επί των κυττάρων τα οποία μπορεί να είναι πιο κοινά ή ενεργά σε καρκινικά κύτταρα. Όταν η συστημική θεραπεία χορηγείται σε ασθενείς πριν από τη χειρουργική επέμβαση ονομάζεται neoadjuvant ή προεγχειρητική θεραπεία. Για τους μεγαλύτερους όγκους του μαστού χρησιμοποιείται συχνά για την συρρίκνωση του όγκου ώστε να καταστήσει τη χειρουργική αφαίρεση ευκολότερη και λιγότερο εκτεταμένη για παράδειγμα η BCS σε γυναίκες που διαφορετικά θα είχαν ανάγκη μαστεκτομής. Η neoadjuvant συστημική θεραπεία έχει βρεθεί ότι είναι εξίσου αποτελεσματική με την ίδια θεραπεία που χορηγείται μετά από χειρουργική επέμβαση όσον αφορά την επιβίωση και την απομακρυσμένη επανεμφάνιση της νόσου. Η συστημική θεραπεία που χορηγείται στους ασθενείς μετά από χειρουργική επέμβαση ονομάζεται adjuvant θεραπεία. Χρησιμοποιείται για τη θανάτωση τυχόν μη-ανιχνευμένων καρκινικών κυττάρων που ενδέχεται να έχουν κάνει μετάσταση σε άλλα μέρη του σώματος. Η συστημική θεραπεία είναι η πιο βασική επιλογή θεραπείας για γυναίκες με μεταστατικό καρκίνο του μαστού (Mauri D. *et al.*, 2005).

- Χημειοθεραπεία: Το όφελος της χημειοθεραπείας εξαρτάται από πολλαπλούς παράγοντες, όπως το μέγεθος του όγκου, τον αριθμό των εμπλεκόμενων λεμφαδένων, την παρουσία οιστρογόνου και προγεστερόνης και την παρουσία

υπερέκφρασης του HER2 στα καρκινικά κύτταρα. Οι τριπλοί αρνητικοί και οι καρκίνοι του μαστού HER2+ τείνουν να είναι πιο ευαίσθητοι στη χημειοθεραπεία από τους HR+ όγκους. Υπάρχουν επίσης πίνακες γονιδιακής έκφρασης όπως το Oncotype DX, PAM 50 και το MammaPrint, που μπορούν να βοηθήσουν στην εκτίμηση του κινδύνου μακρινής επανεμφάνισης της νόσου σε γυναίκες με πρώιμο στάδιο HR+, HER2- καρκίνους του μαστού και ενδεχομένως να προσδιορίσουν εκείνους που πιθανότατα θα ωφεληθούν από τη χημειοθεραπεία, καθώς και εκείνους που θα μπορούσαν να την αποφύγουν με ασφάλεια. Το Oncotype DX 21-Gene Recurrence Score χρησιμοποιείται ευρύτερα στις ΗΠΑ. Μια υψηλή βαθμολογία προσδιορίζει τις γυναίκες που πιθανότατα θα επωφεληθούν από adjuvant χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με την ορμονοθεραπεία, ενώ μια χαμηλή βαθμολογία προσδιορίζει τις γυναίκες που θα μπορούσαν να την αποφύγουν με ασφάλεια. Αυτές οι βαθμολογίες είναι ανεξάρτητες από την ηλικία του ασθενή και το μέγεθος του όγκου. Οι κλινικές δοκιμές βρίσκονται σε εξέλιξη για να αξιολογηθεί περαιτέρω η 'αξία πρόβλεψης' κάποιων από αυτές τις εξετάσεις σε γυναίκες με μεσαίες βαθμολογίες κινδύνου και εκείνες με θετική νόσο (Sparano JA. *et al.*, 2015)

Μέχρι σήμερα η δοξορουβικίνη αποτελεί τον πιο πολυχρησιμοποιημένο και αποδοτικό χημικοθεραπευτικό παράγοντα με ποσοστό ανταπόκρισης της τάξης του 40-50%. Στις περισσότερες των περιπτώσεων ο καρκίνος του μαστού έχει δείξει να ανταποκρίνεται σε αρκετούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένων των ανθρακυκλικών, των αλκυλιωτικών παραγόντων, των ταξανών και των αντιμεταβολιτών (Πίνακας 2.7).

Παρόλα αυτά η έρευνα κατέδειξε ότι οι συνδυασμοί φαρμάκων είναι αποτελεσματικότεροι από ένα μόνο φάρμακο για την θεραπεία του καρκίνου του μαστού σε πρώιμο στάδιο και υπάρχουν αρκετές επιλογές κατά την επιλογή ενός θεραπευτικού σχήματος. Ανάλογα με τον συνδυασμό των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται, η adjuvant και η neoadjuvant χημειοθεραπεία χορηγούνται συνήθως για 3 έως 6 μήνες. Αυτές οι θεραπείες είναι πιο αποτελεσματικές όταν ολοκληρώνεται έγκαιρα η πλήρης δόση και ο κύκλος των φαρμάκων, χωρίς σημαντικές καθυστερήσεις ή διακοπή.

Πίνακας 2.7

Χημειοθεραπευτικά Φάρμακα

Type	Generic name	Brand name	How they work
Alkylating agents	Carboplatin	–	Damage DNA by adding a chemical to it
	Cisplatin	Platinol®	
	Cyclophosphamide	–	
Anthracyclines	Doxorubicin	–	Damage and disrupt the making of DNA
	Doxorubicin liposomal injection	Doxil®	
	Epirubicin	Ellence®	
Antimetabolites	Capecitabine	Xeloda®	Prevent the “building blocks” of DNA from being used
	Fluorouracil	–	
	Gemcitabine	Gemzar®	
	Methotrexate	–	
Microtubule inhibitors	Docetaxel	Taxotere®	Stop a cell from dividing into two cells
	Eribulin	Halaven™	
	Ixabepilone	Ixempra® Kit	
	Paclitaxel	Taxol®, Abraxane®	
	Vinorelbine	Navelbine®	

Πηγή: NCCN Guidelines for Patients. Breast Cancer- Metastatic (Stage IV), Version 2.2017

- **Ορμονοθεραπεία:** Η χρήση ορμονοθεραπείας προαπαιτεί οιστρογόνο-εξαρτώμενο φυσιολογικό ιστό του μαστού. Το οιστρογόνο, μια ορμόνη που παράγεται από τις ωοθήκες αλλά και από άλλους ιστούς, προάγει την ανάπτυξη των HR+ καρκίνων του μαστού. Οι ασθενείς με αυτούς τους όγκους μπορούν να λάβουν ορμονοθεραπεία για να μειώσουν τα επίπεδα οιστρογόνων ή να εμποδίσουν τις επιδράσεις των οιστρογόνων στην ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων του μαστού. Αυτά τα φάρμακα είναι διαφορετικά από τις ορμονοθεραπείες για την εμμηνόπαυση, οι οποίες στην πραγματικότητα αυξάνουν τα επίπεδα ορμονών στη γυναίκα. Η ορμονοθεραπεία για τον καρκίνο του μαστού μπορεί να είναι διαφορετική στις προεμμηνόπαυσιες και τις μετεμμηνόπαυσιες γυναίκες. Η χρήση ταμοξιφαίνης είναι μια θεραπεία που εμποδίζει τις επιδράσεις των οιστρογόνων στον ιστό του μαστού αλλά έχει οιστρογονικές επιδράσεις σε άλλους ιστούς όπως το ήπαρ, τη μήτρα και τα οστά. Η ταμοξιφαίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία τόσο του πρώιμου όσο και του προχωρημένου HR+ καρκίνου του μαστού στις γυναίκες, πριν και μετά την εμμηνόπαυση. Η adjuvant θεραπεία του πρώιμου σταδίου HR+ καρκίνου του μαστού με ταμοξιφαίνη για τουλάχιστον 5 χρόνια έχει αποδειχτεί ότι μειώνει τον ρυθμό επανεμφάνισης της νόσου κατά περίπου 40-50% κατά την διάρκεια της πρώτης δεκαετίας και μειώνει τη θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού κατά περίπου το ένα τρίτο στην διάρκεια των πρώτων 15 χρόνων. Πιο πρόσφατα, μελέτες έχουν δείξει ότι η εκτεταμένη χρήση της adjuvant θεραπείας με ταμοξιφαίνη (10 χρόνια έναντι 5)

μειώνει περαιτέρω τον κίνδυνο επανεμφάνισης της νόσου και θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού, έτσι οι οδηγίες κλινικής πρακτικής συνιστούν πλέον την εξέταση της adjuvant θεραπείας με ταμοξιφαίνη για 10 χρόνια (Burstain HJ. *et al.*, 2014).

Οι αναστολείς της αρωματάσης, όπως η λετροζόλη, η αναστροζόλη και η εξεμεστάνη είναι μια άλλη κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία τόσο του πρώιμου όσο και του προχωρημένου καρκίνου του μαστού. Οι κλινικές δοκιμές σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν δείξει ένα μικρό πλεονέκτημα περιλαμβάνοντας αρχικά αναστολής της αρωματάσης ή κατά την διάρκεια όλης της θεραπείας παρά πενταετή χρήση της ταμοξιφαίνης ως μονοθεραπεία. Τα θεραπευτικά πρωτόκολλα προτείνουν ότι οι αναστολής της αρωματάσης πρέπει συνήθως να συμπεριλαμβάνονται στη θεραπεία των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με HR+ καρκίνο του μαστού. Παρόλο που οι αναστολής της αρωματάσης έχουν λιγότερες σοβαρές παρενέργειες από την ταμοξιφαίνη, μπορούν να προκαλέσουν οστεοπόρωση, πόνο στις αρθρώσεις και άλλα μυοσκελετικά συμπτώματα επειδή εξαντλούν εντελώς τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες από οιστρογόνο. Οι κλινικές δοκιμές συνεχίζουν να αξιολογούν τον βέλτιστο χρόνο και την διάρκεια αυτών το θεραπειών. Η βασική θεραπεία για τις περισσότερες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με HR+ όγκους είναι η ταμοξιφαίνη. Ορισμένες γυναίκες μπορούν επίσης να ωφεληθούν από χειρουργική αφαίρεση ή χημική καταστολή των ωοθηκών, οι οποίες αποτελούν την κύρια πηγή οιστρογόνου πριν την εμμηνόπαυση. Η πιθανή ανατρέψιμη καταστολή των ωοθηκών μπορεί να επιτευχθεί με μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται ανάλογα της luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH). Η καταστολή των ωοθηκών μπορεί επίσης να επιτρέψει τη χρήση αναστολέων της αρωματάσης σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Τα αρχικά αποτελέσματα από δυο συνεχιζόμενες κλινικές δοκιμές, που συγκρίναν προεμμηνοπαυσιακούς αρχικού σταδίου καρκίνου του μαστού ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε καταστολή των ωοθηκών με ταυτόχρονη χρήση είτε αναστολέων της αρωματάσης είτε ταμοξιφαίνης, έδειξαν μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου επανεμφάνισης της νόσου με τους αναστολής της αρωματάσης και όχι τόσο με την ταμοξιφαίνη (Pagani O. *et al.*, 2014)

Η καταστολή των ωοθηκών μαζί με την χρήση ταμοξιφαίνης ή αναστολέων της αρωματάσης έχει αποδείξει ότι βελτιώνει την επιβίωση σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προχωρημένο HR+ καρκίνο του μαστού. Για την θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού χρησιμοποιείται επίσης η Φουλβεστράνη. Πρόκειται για ένα αντι-οιστρογονικό φάρμακο που χορηγείται με ενδομυϊκή ένεση η

οποία μειώνει τον αριθμό των υποδοχέων οιστρογόνων και εμποδίζει τη δέσμευση των οιστρογόνων(Klijn JG. *et al.*, 2001).

Πίνακας 2.8

Καρκινικά φάρμακα για ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο του μαστού

Type	Subtype	Generic name	Brand name	How they work
Antiestrogens	SERD	Fulvestrant	Faslodex®	Prevent key signals for cancer cell growth
	SERM	Tamoxifen citrate	–	
		Toremifene citrate	Fareston®	
Aromatase inhibitors	Non-steroid	Anastrozole	Arimidex®	Lower estrogen levels
		Letrozole	Femara®	
	Steroid	Exemestane	Aromasin®	
Hormones	Estrogen	Ethinyl estradiol	–	Unknown
	Androgen	Fluoxymesterone	Androxy™, Halotestin®	
	Progesterone	Megestrol acetate	Megace®	
Kinase inhibitors	CDK inhibitor	Palbociclib	Ibrance®	Stop key signals for cancer cell growth
		Ribociclib	Kisqali®	
	mTOR inhibitor	Everolimus	Afinitor®	
Ovarian suppression	LHRH agonist	Goserelin acetate	Zoladex®	Lower estrogen levels
		Leuprolide acetate	Lupron Depot®	

Πηγή: NCCN Guidelines for Patients. Breast Cancer- Metastatic (Stage IV), Version 2.2017

- **Στοχευμένη Θεραπεία:** Περίπου το 17% των καρκίνων του μαστού οδηγούν στην υπερπαραγωγή της HER2 πρωτεΐνης, η οποία αποτελεί αυξητικό παράγοντα, και πολλά φάρμακα έχουν πλέον εγκριθεί για την θεραπεία αυτού του τύπου. Η τραστοζουμάμπη αποτελεί το πρώτο εγκεκριμένο φάρμακο και είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχοποιεί απευθείας την πρωτεΐνη HER2. Ο συνδυασμός των αποτελεσμάτων δυο μεγάλων κλινικών μελετών δείχνει ότι η ένταξη τραστοζουμάμπης σε πρότυπη χημειοθεραπεία για πρώιμο στάδιο HER2+ καρκίνου του μαστού ελαττώνει τον κίνδυνο επανεμφάνισης της νόσου και θανάτου κατά 52% και 33% αντίστοιχα, συγκριτικά με την χημειοθεραπεία μόνο. Το συγκεκριμένο φάρμακο αποτελεί και βασικό μέρος της θεραπείας για προχωρημένο HER2+ καρκίνο του μαστού. Έχουν αναπτυχθεί αρκετά νέα φάρμακα τα οποία στοχεύουν την πρωτεΐνη HER2 και μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη ή αντί για αυτή όταν δεν λειτουργεί πλέον.

Πίνακας 2.9

Στοχευμένη φαρμακοθεραπεία

Type	Generic name	Brand name	How they work
HER2 antibodies	Pertuzumab	Perjeta®	Prevent the start of key signals for cancer cell growth
	Trastuzumab	Herceptin®	
HER2 conjugates	Ado-trastuzumab emtansine	Kadcyla®	Deliver cell-specific chemotherapy
HER2 inhibitors	Lapatinib ditosylate	Tykerb®	Stop key signals for cancer cell growth
VEGF antibodies	Bevacizumab	Avastin®	Prevent the start of key signals for endothelial cell growth

Πηγή: NCCN Guidelines for Patients. Breast Cancer- Metastatic (Stage IV), Version 2.2017

Όλοι οι διηθητικοί καρκίνοι του μαστού πρέπει να εξετάζονται ως προς την διεύρυνση του γονιδίου HER2/neu ή την υπερέκφραση των πρωτεϊνών ώστε να προσδιοριστούν οι γυναίκες που θα επωφεληθούν από αυτό το είδος θεραπείας. Άλλοι τύποι στοχευμένων θεραπειών μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με αναστολείς αρωματάσης σε γυναίκες με HR+ καρκίνο του μαστού, όπου έχει αποδειχθεί πως μπορούν να ενισχύσουν αυτές τις ορμονοθεραπείες (Ramond EH. *et al.*, 2005).

2.11 Μετεγχειρητικοί Έλεγχοι και Κίνδυνος Υποτροπής

Ο κίνδυνος υποτροπής εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, μεταξύ των οποίων ο τύπος του καρκίνου, το στάδιο, τα μοριακά χαρακτηριστικά του όγκου και η παρουσία ή όχι θετικών λεμφαδένων. Σε κάθε περίπτωση, με το πέρασμα του χρόνου, οι πιθανότητες επανεμφάνισης της νόσου μειώνονται και μετά από 5 χρόνια ελαχιστοποιούνται για κάποιες κατηγορίες. Ο μέσος όρος που εμφανίζεται ξανά στο ίδιο σημείο (τοπική υποτροπή) είναι τα τρία χρόνια και σε απομακρυσμένο σημείο (μετάσταση) είναι τα δύο χρόνια. Είναι όμως αρκετά σημαντικό να δίνεται προσοχή σε ορισμένες κατηγορίες καρκίνων, σε ποσοστό περίπου 33%, διότι μπορεί να εμφανιστεί υποτροπή και μετά τα 5 χρόνια. Γι' αυτό το λόγο μετά το χειρουργείο και τους κύκλους χημειοθεραπείας, ακολουθεί μια περίοδος μετεγχειρητικής παρακολούθησης (follow up). Κυρίως στα επόμενα πέντε χρόνια που ακολουθούν την εμφάνιση του καρκίνου θα πρέπει να γίνονται προγραμματισμένοι έλεγχοι. Οι εξετάσεις και η συχνότητα αλλάζουν με την περίπτωση. Σε γενικές γραμμές αυτό που ισχύει είναι 6μηνιαίες εξετάσεις τα δύο πρώτα χρόνια, ενώ από εκεί και έπειτα οι εξετάσεις γίνονται ετησίως. Όσο μεγαλώνει το διάστημα που η ασθενής είναι καθαρή από καρκίνο τόσο ελαττώνεται και η συχνότητα των προληπτικών ελέγχων. Ωστόσο επειδή ένα ποσοστό 10-20% των ασθενών μπορεί να αναπτύξουν μια νέα κακοήθεια στο μαστό στον αμφοτερόπλευρο καρκίνο, χρειάζεται μια παραπάνω προσοχή. Τέτοιοι ασθενείς οφείλουν να εξετάζουν το μαστό τους μηνιαίως και να κάνουν

ετησίως μαστογραφίες. Σε άλλες περιπτώσεις οι μεταστάσεις είναι «σιωπηρές» για μεγάλα χρονικά διαστήματα και είναι πιθανό να εμφανιστούν 10-15 χρόνια ή αργότερα μετά την αφαίρεση του πρωταρχικού όγκου. Σε κάθε περίπτωση είναι πολύ σημαντική η συστηματική παρακολούθηση από το θεράποντα γιατρό και κυρίως η προσοχή που κάθε ασθενής δίνει σε τυχόν αλλαγές του σώματος του και της υγείας του (Follow up care after breast cancer treatment, American Cancer Society) .

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3 ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

3.1 Σκοπός Μελέτης

Με την πάροδο του χρόνου έχει παρατηρηθεί πως όλο και περισσότεροι ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού δεν ανταποκρίνονται ή ακόμα έχουν αποκτήσει μια μορφή ανθεκτικότητας σε θεραπείες όπως οι ανθρακυκλίνες και οι ταξάνες. Ακόμα η πρόγνωση των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού είναι κακή και ο μέσος όρος επιβίωσης μετά την διάγνωση υπολογίζεται στους 12 μήνες για όσους δεν λαμβάνουν θεραπεία και 18-24 μήνες για όσους λαμβάνουν. Γι' αυτούς τους λόγους έχει δημιουργηθεί η ανάγκη ύπαρξης εναλλακτικών θεραπειών, οι οποίες θα επεκτείνουν το προσδόκιμο ζωής των ασθενών σε συνδυασμό με την βελτίωση της ποιότητας ζωής τους, και ιδιαίτερα αυτών που έχουν πάρει ήδη όλες τις μέχρι τώρα συμβατές πρώτης και δεύτερης γραμμής θεραπείες. Μέχρι στιγμής δεν υπάρχει κάποια καθορισμένη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού εφόσον οι ανθρακυκλίνες και οι ταξάνες έχουν αποτύχει. Το πιο πολυχρησιμοποιημένο φάρμακο σαν πρώτη, δεύτερη και τρίτη γραμμή θεραπείας θεωρείται το Capecitabine, το οποίο έχει αποτελέσει βασικό φάρμακο μελέτης σε πολλές κλινικές μελέτες (phase III) για τον μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Το Eribulin αποτελεί το πιο πρόσφατο αδειοδοτημένο χημικοθεραπευτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται στην θεραπεία ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί στην φαρμακοθεραπεία με ανθρακυκλίνες και ταξάνες. Δεν θεωρείται υπερβολικά ακριβή θεραπεία, ενώ παράλληλα μελέτες έχουν δείξει πως επιμηκύνει το χρόνο ζωής των ασθενών 4,6 μήνες περισσότερο από ότι το Capecitabine. Το πλεονέκτημα της μεγαλύτερης επιβίωσης έχει παρατηρηθεί περισσότερο σε ασθενείς με HER2-αρνητικό καρκίνο του μαστού, μια πάθηση της οποίας η φαρμακολογική αντιμετώπιση δεν έχει δείξει κάποια πρόοδο τα τελευταία χρόνια παρόλο που παρατηρείται στο 85% των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Στόχος των περισσότερων φαρμακοθεραπειών σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο είναι η επιμήκυνση της επιβίωσης των ασθενών σε συνάρτηση με τον έλεγχο των συμπτωμάτων της ασθένειας και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. Πέρα όμως από την κλινική αποτελεσματικότητα τους οι νέες θεραπείες έχουν ένα αρκετά υψηλό κόστος το οποίο επιβαρύνει σε σημαντικό βαθμό τα συστήματα υγείας κρίνοντας αναγκαία την εφαρμογή οικονομικών μελετών. Στην παρούσα μελέτη θα αξιολογηθεί η αποδοτικότητα του Eribulin ως τρίτη γραμμή θεραπείας σε σχέση με τις ήδη υπάρχουσες

φαρμακοθεραπείες σε ασθενείς που πάσχουν από μεταστατικό καρκίνο του μαστού, με τελικό στόχο την πραγματοποίηση ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας των συγκρινόμενων θεραπειών σε περίοδο ανάλυσης η οποία καλύπτει το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών αυτών.

3.2 Δεδομένα και Μέθοδος

Η εκπόνηση της μελέτης βασίστηκε σε δευτερογενή δεδομένα τα οποία περιλαμβάνουν στοιχειά κλινικής αποτελεσματικότητας των συγκρινόμενων φαρμακοθεραπειών, με σκοπό να γίνει η εκτίμηση της μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας του Eribulin έναντι της καθιερωμένης φροντίδας για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μεταστατικό καρκίνο του μαστού (TPC group). Παράλληλα στοιχειά κόστους αντλήθηκαν από δημοσιευμένες μελέτες και διαθέσιμη βιβλιογραφία. Πιο συγκεκριμένα πηγές πληροφοριών για την αξιολόγηση κόστους-αποτελέσματος αποτέλεσαν δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs), μελέτες κόστους-αποτελέσματος, συστηματικές οικονομικές αξιολογήσεις, μελέτες που συμπεριλάμβαναν στοιχειά από τις φαρμακευτικές εταιρίες παραγωγής καθώς και άλλη βιβλιογραφία. Τη βασική πηγή πληροφοριών αποτέλεσε το διαδίκτυο και το χρονοδιάγραμμα αναζήτησης διήρκησε από 5/2018 έως 7/2019.

3.3 Βασική Μελέτη Ενδιαφέροντος- EMBRACE

Η βασική μελέτη ενδιαφέροντος που χρησιμοποιήθηκε είναι η κλινική μελέτη EMBRACE. Η μελέτη EMBRACE διεξήχθη από την ιαπωνική φαρμακευτική εταιρεία Eisai, με στόχο την σύγκριση του Eribulin ως μονοθεραπεία έναντι άλλων καθιερωμένων φαρμακοθεραπειών πάντα ανάλογων με την επιλογή του γιατρού σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Η βασική μελέτη ενδιαφέροντος συνοψίζεται πιο αναλυτικά στον Πίνακα 3.1. και αποτελεί την μοναδική μελέτη που σχετίζεται άμεσα με το πρόβλημα της παρούσας οικονομικής αξιολόγησης. Παρόλα αυτά σημαντικά αποτελέσματα και στοιχειά αντλήθηκαν και από άλλες παρεμφερείς μελέτες.

Πίνακας 3.1

Στοιχεία Μελέτης EMBRACE

ΜΕΛΕΤΗ EMBRACE	
Σχέδιο	Φάση III, Ανοιχτή, Πολυκεντρική, Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη
Πληθυσμός	N=762, γυναίκες με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, που είχαν ήδη χορηγηθεί από 2 έως 5 χημειοθεραπευτικά φάρμακα για προχωρημένη νόσο
Παρέμβαση	n=508; Eribulin mesylate 1.4mg/m ² 2-5 min IV infusion την 1 ^η και 8 ^η ημέρα ενός κύκλου 21 ημερών
Φάρμακο Σύγκρισης	n=254; TPC (οποιαδήποτε διαθέσιμη χημειοθεραπεία ως μονοθεραπεία, ορμονοθεραπεία ή βιολογική θεραπεία εγκεκριμένη για την θεραπεία του καρκίνου, ραδιοθεραπεία ή υποστηρικτική θεραπεία). Η επιλογή της TPC θεραπείας έγινε πριν την τυχαιοποίηση του δείγματος.
Αποτελέσματα	Συνολική Επιβίωση (OS), Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), ποσοστό ανταπόκρισης (ORR), προφίλ ασφάλειας
Υποομάδες	Ασθενείς που τους είχε ήδη χορηγηθεί Capecitabine (73,4% of ITT)
Πηγή	Cortes Javier et al., Lancet 2011;377:914923

Σε αυτή την ανοιχτή μελέτη φάση III, 762 γυναίκες με τοπικά υποτροπιάζοντα ή προχωρημένο καρκίνο του μαστού χορηγήθηκαν με τυχαίο τρόπο αναλογίας (2:1) Eribulin mesilate(1.4mg/m² ενδοφλέβια κατά την διάρκεια 2-5 λεπτών την 1^η και 8^η

ημέρα ενός κύκλου 21-ημερών) ή οποιαδήποτε άλλη θεραπεία επιλογής του γιατρού (TPC). Οι ασθενείς είχαν ήδη χορηγηθεί δυο ή και παραπάνω θεραπευτικά σχήματα, τα οποία συμπεριλάμβαναν ανθρακυκλίνες και ταξάνες. Η τυχαιοποίηση έγινε με βάση τη γεωγραφική περιοχή, προηγούμενη θεραπεία με Capecitabine και τα επίπεδα του αυξητικού παράγοντα EGFR-2. Από τις 762 γυναίκες, οι 508 έλαβαν Eribulin και οι 254 θεραπεία βασισμένη στην επιλογή του θεράποντα ιατρού (TPC). Η συνολική επιβίωση έδειξε να είναι σημαντικά βελτιωμένη στις γυναίκες που έλαβαν Eribulin (median 13.1 months, 95% CL 11.8-14.3) σε σύγκριση με τις γυναίκες που έλαβαν την θεραπεία επιλογής του γιατρού (TPC) (10.6 months, 9.3-12.5; hazard ratio 0.81, 95% CL 0.66-0.99; p=0.041). Ο μέσος χρόνος επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου ήταν 3.7 μήνες (95% CI 3.3-3.9) για τους ασθενείς που έλαβαν Eribulin και 2.2 μήνες (2.1-3.4) για τους ασθενείς της ομάδας TPC (HR 0.87; 95%CI 0.71-1.05; p=0.137). Η συνολική θεραπεία με Eribulin έδειξε να μειώνει κατά 14% την πιθανότητα εξέλιξης της νόσου σε σχέση με τη θεραπεία TPC. Ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν στο ~99% των ασθενών που έλαβαν Eribulin και 93% στους ασθενείς που έλαβαν TPC θεραπεία. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες και στις δύο ομάδες ασθενών ήταν η κόπωση (270 από τους 503 ασθενείς που έλαβαν Eribulin και 98 από τους 247 που έλαβαν TPC) και η ουδετεροπενία (260 ασθενείς από αυτούς που έλαβαν Eribulin και 73 από αυτούς που έλαβαν TPC). Ακόμα η περιφερειακή νευροπάθεια ήταν η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε διακοπή του Eribulin, και αυτό παρατηρήθηκε μόνο στο 5% των ασθενών που έλαβαν την συγκεκριμένη θεραπεία. Ακόμη οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στο θάνατο παρατηρήθηκαν στο 7% των ασθενών που έλαβαν TPC και μόνο στο 4% των ασθενών που έλαβαν Eribulin. Οι πίνακες 3.2, 3.3 και 3.4 παρουσιάζουν μια περίληψη των χαρακτηριστικών και των αποτελεσμάτων OS και PFS της βασικής μελέτης ενδιαφέροντος.

Πίνακας 3.2.

Χαρακτηριστικά των ασθενών στην μελέτη EMBRACE

	Eribulin (n=508)	TPC (n=254)
Median age, years (range)	55.0 years (28–85)	55.0 years (27–81)
Geographic region, n (%)	325 (64.0%)	163 (64.2%)
• North America, Western Europe, Australia	129 (25.4%)	64 (25.2%)
• Eastern Europe	54 (10.6%)	27 (10.6%)
• Latin America, South Africa		
HER2 status, n (%)		
+	83 (18.0%)	40 (17.2%)
–	373 (81.1%)	192 (82.8%)
Unknown	4 (0.9%)	0
Triple negative, n (%) (ER/PR/HER2-negative)	93 (18.3%)	51 (20.9%)

Abbreviations: ITT, Intent-to-treat; TPC, Treatment of Physician's Choice; HER2, Human epidermal growth factor receptor 2
Source: Table 19 and 20, Company submission

Πηγή: Company submission, Background and Clinical Effectiveness, 20 September 2016, NICE

Πίνακας 3.3.

Προηγούμενες θεραπείες στην μελέτη EMBRACE

	Eribulin (n=508)	TPC (n=254)
No. of prior chemotherapy regimens (adjuvant and LABC/MBC setting), n (%)		
1	1 (0.2%)	0
2	65 (12.8%)	31 (12.2%)
3	176 (34.6%)	83 (32.7%)
4	166 (32.7%)	79 (31.1%)
5	85 (16.7%)	51 (20.1%)
≥ 6	13 (2.6%)	9 (3.5%)
No. of patients who previously (adjuvant and LABC/MBC setting) received		
Taxanes	503 (99.0%)	251 (98.8%)
Anthracyclines	502 (98.8%)	250 (98.4%)
Capecitabine	370 (72.8%)	189 (74.4%)

Abbreviations: TPC, Treatment of Physician's Choice; LABC, locally advanced breast cancer; MBC, metastatic breast cancer

Πηγή: Company submission, Background and Clinical Effectiveness, 20 September 2016, NICE

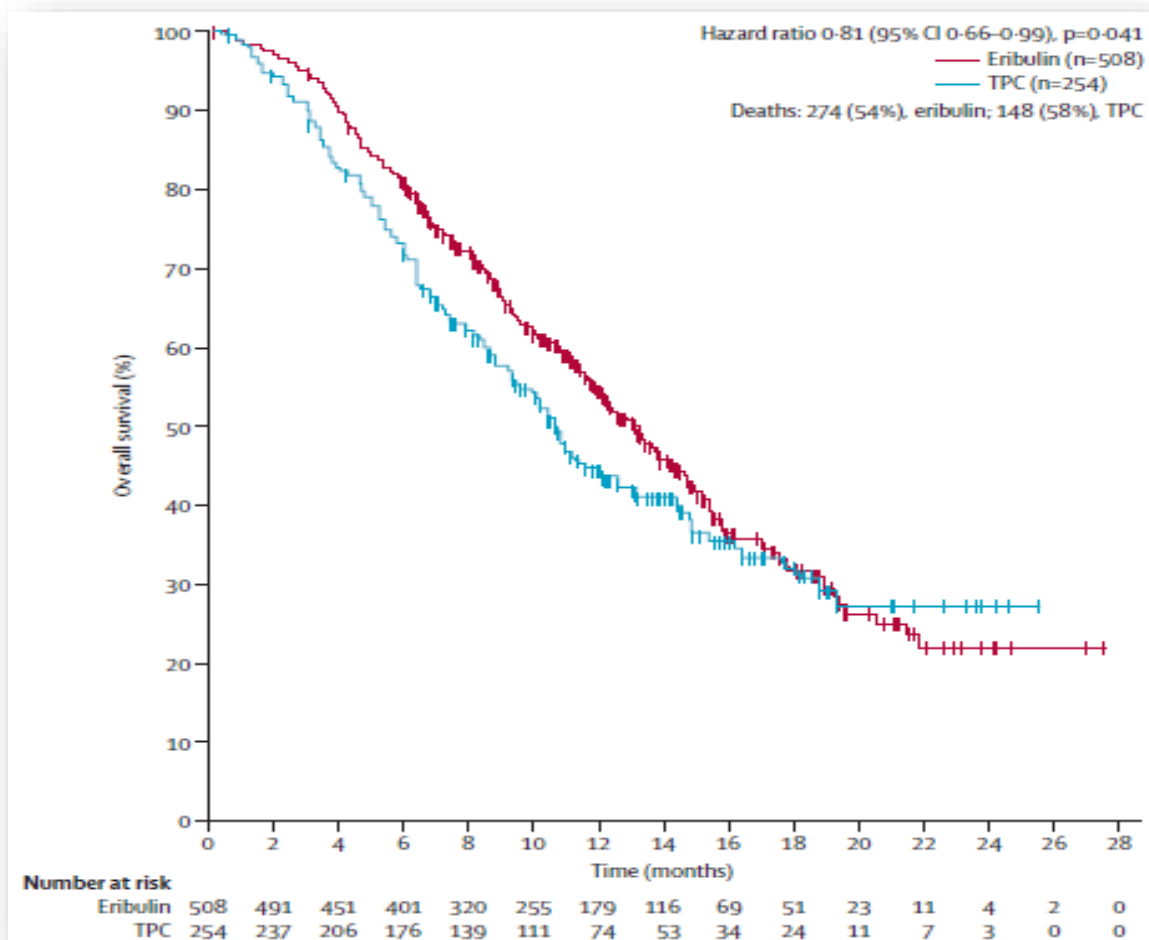
Πίνακας 3.4.

Αποτελέσματα επιβίωσης των ασθενών στην μελέτη EMBRACE

	ITT population		Subgroup 2	
	Eribulin (n = 508)	TPC (n = 254)	Eribulin (n = 370)	TPC (n = 189)
Overall survival (OS), months (95% CI)				
Median	13.24 (12.06, 14.4)	10.55 (9.23, 12)	13.0 (11.7, 13.8)	10.1 (7.7, 11.4)
Difference in medians	2.7 (1, 4.4)		2.9 (CIs N/A)	
	p = 0.011		p = 0.008	
Hazard ratio	0.815 (0.696, 0.955)		0.78 (0.65, 0.94)	
Progression-free survival (PFS) - investigator review, months (95% CI)				
Median	3.61 (3.29, 3.75)	2.17 (1.97, 2.76)	3.6 (3.3, 3.8)	2.1 (1.9, 2.2)
Difference in medians	1.4 (CIs N/A)		1.5 (CIs N/A)	
	p = 0.002		p < 0.001	
Hazard ratio	0.77 (0.65, 0.91)		0.68 (0.56, 0.83)	
Abbreviations: ITT, intention to treat; TPC, treatment physician's choice; CI, confidence interval; OS, overall survival; PFS, progression –free survival				

Πηγή: Company submission, Background and Clinical Effectiveness, 20 September 2016, NICE

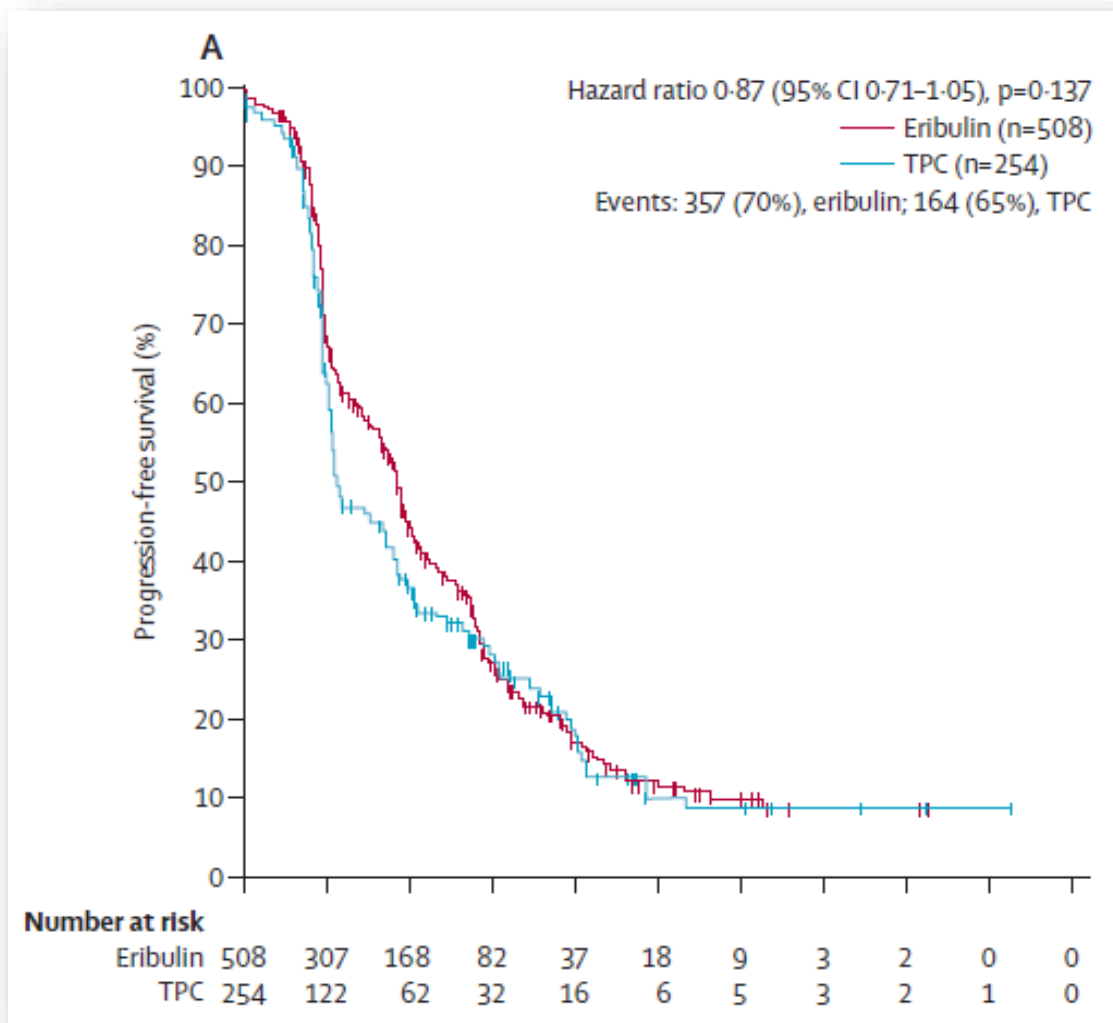
Οι καμπύλες επιβίωσης και τα ποσοστά επιβίωσης για κάθε ομάδα θεραπείας εκτιμήθηκαν με την χρήση των καμπυλών Kaplan-Meier. Στα διαγράμματα 3.1 και 3.2 παρουσιάζονται οι καμπύλες OS και PFS Kaplan-Meier της μελέτης.



Πηγή: Cortes et al., Eribulin monotherapy versus treatment of physician’s choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study, Lancet 2011; 377:914-23

Διάγραμμα 3.1

Γραφική παράσταση Kaplan-Meier για την συνολική επιβίωση



Πηγή: Cortes et al., Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study, Lancet 2011; 377:914-23

Διάγραμμα 3.2

Γραφική παράσταση Kaplan-Meier PFS χωρίς εξέλιξη επιβίωση

Στη μελέτη Embrace αντικατοπτρίζεται η κλινική πρακτική που ασκείται σήμερα σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού και απδεικνύει πως δεν υπάρχει μέχρι στιγμής μια καθορισμένη θεραπεία πέρα από τα φάρμακα που δίνονται σαν πρώτη και δεύτερη γραμμή θεραπείας. Συγκρίνοντας το Eribulin με την ομάδα TPC έγινε δυνατή η επιλογή της θεραπείας βάση αρκετών παραγόντων όπως η έκθεση σε χημειοθεραπεία και η ανταπόκριση, η προτίμηση των ασθενών, η διαθεσιμότητα των φαρμάκων, καθώς

επίσης και η ποιότητα ζωής των ασθενών μετά την οποιαδήποτε θεραπεία. Η EMBRACE θεωρείται η πρώτη μελέτη μονοθεραπείας ενός κυτταροτοξικού φαρμάκου η οποία δείχνει σημαντική αύξηση της επιβίωσης των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού στους οποίους έχουν χορηγηθεί στο παραλθόν διαφορετικά χημειοθεραπευτικά σχήματα.

3.4 Προφίλ ασφαλείας φαρμάκου

Οι συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη χρήση Eribulin και TPC προήλθαν επίσης από την κλινική δοκιμή EMBRACE. Σε γενικές γραμμές το Eribulin παρουσιάζει ένα διαχειρίσιμο προφίλ τοξικών αντιδράσεων, ενώ παράλληλα ο τρόπος χορήγησης του θεωρείται σχετικά εύκολος, με μικρό χρόνο έγχυσης, χωρίς την ανάγκη προκαταρκτικής θεραπείας η όποια να προλαμβάνει τυχόν υπερευαισθησία. Η συνολική συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και αυτών που οδήγησαν σε καθυστέρηση της θεραπείας, σε αλλαγή του δοσολογικού σχήματος ή ακόμα και στο θάνατο ήταν σχεδόν ίδιες στην ομάδα των ασθενών που πήραν Eribulin αλλά και σε αυτούς που πήραν TPC θεραπεία.

Πίνακας 3.5

Ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητα μεγαλύτερη του 10% και στις δύο θεραπευτικές ομάδες.

	Eribulin (n=503)			TPC (n= 247)		
	All grades	Grade 3	Grade 4	All grades	Grade 3	Grade 4
Haematological						
Neutropenia†	260 (52%)	106 (21%)	121 (24%)	73 (30%)	35 (14%)	17 (7%)
Leucopenia	116 (23%)	59 (12%)	11 (2%)	28 (11%)	12 (5%)	2 (1%)
Anaemia	94 (19%)	9 (2%)	1 (<1%)	56 (23%)	8 (3%)	1 (<1%)
Non-haematological						
Asthenia/fatigue	270 (54%)	41 (8%)	3 (1%)	98 (40%)	25 (10%)	0
Alopecia	224 (45%)	--	--	24 (10%)	--	--
Peripheral neuropathy‡	174 (35%)	39 (8%)	2 (<1%)	40 (16%)	5 (2%)	0
Nausea	174 (35%)	6 (1%)	0	70 (28%)	6 (2%)	0
Constipation	124 (25%)	3 (1%)	0	51 (21%)	2 (1%)	0
Arthralgia/myalgia	109 (22%)	2 (<1%)	0	29 (12%)	3 (1%)	0
Weight loss	107 (21%)	3 (1%)	0	35 (14%)	1 (<1%)	0
Pyrexia	105 (21%)	1 (<1%)	0	31 (13%)	1 (<1%)	0
Anorexia	98 (19%)	2 (<1%)	0	32 (13%)	3 (1%)	0
Headache	97 (19%)	2 (<1%)	0	29 (12%)	0	1 (<1%)
Diarrhoea	92 (18%)	0	0	45 (18%)	0	0
Vomiting	91 (18%)	4 (1%)	1 (<1%)	44 (18%)	3 (1%)	0
Back pain	79 (16%)	3 (1%)	1 (<1%)	18 (7%)	3 (1%)	1 (<1%)
Dyspnoea	79 (16%)	18 (4%)	0	31 (13%)	6 (2%)	1 (<1%)
Cough	72 (14%)	0	0	21 (9%)	0	0
Bone pain	60 (12%)	9 (2%)	0	23 (9%)	4 (2%)	0
Pain in extremity	57 (11%)	5 (1%)	0	25 (10%)	3 (1%)	0
Mucosal inflammation	43 (9%)	7 (1%)	0	25 (10%)	5 (2%)	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia	7 (1%)	2 (<1%)	0	34 (14%)	9 (4%)	0

Data are n (%). TPC=treatment of physician's choice. *Safety assessments were protocol prespecified and included the safety population (all patients randomly assigned to treatment groups who received either eribulin or TPC). †Data are adverse events as reported by the investigators. ‡Peripheral neuropathy includes neuropathy peripheral, neuropathy, peripheral motor neuropathy, polyneuropathy, peripheral sensory neuropathy, peripheral sensorimotor neuropathy, demyelinating polyneuropathy, and paraesthesia.

Πηγή: Cortes J., et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase-3 open label randomized study. Lancet 2011; 377: 914-23

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργειες βαθμού 3 ή 4 ήταν η ουδετεροπενία, αντίθετα η εμπύρετη ουδετεροπενία βαθμού 3 ή 4 ήταν η λιγότερο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια στους ασθενείς που έλαβαν Eribulin αλλά και σε αυτούς που έλαβαν TPC. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που οδήγησαν στον θάνατο και είναι συνυφασμένες με την θεραπεία ήταν η ίδια στους ασθενείς που έλαβαν Eribulin και σε αυτούς που πήραν TPC.

Πιο συγκεκριμένα ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν στο 99% των ασθενών που έλαβαν Eribulin και στο 93% των ασθενών που έλαβαν TPC. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν στο 25% των ασθενών που έλαβαν Eribulin και 26% σε αυτούς που έλαβαν TPC και ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στον τερματισμό της αγωγής παρατηρήθηκαν στο 13% των ασθενών που λάμβαναν Eribulin και στο 15% των ασθενών που έλαβαν TPC. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες και στις δύο ομάδες ασθενών (Eribulin, TPC) ήταν η ασθένεια/κόπωση και η ουδετεροπενία. Οι ανεπιθύμητες ανεργίες βαθμού 3 ή 4 που παρατηρήθηκαν πιο συχνά στους ασθενείς που έλαβαν Eribulin από αυτούς που έλαβαν TPC ήταν η ουδετεροπενία, η λευκοπενία και η περιφερειακή ουδετεροπενία. Τέλος ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στο θάνατο παρατηρήθηκαν στο 4% των ασθενών με Eribulin και στο 7% των ασθενών με TPC θεραπεία. Για την διεξαγωγή της ανάλυσης συμπεριελήφθησαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητα μεγαλύτερη του 10% και στα δύο θεραπευτικά σχήματα (Eribulin, TPC) (Πίνακας 3.5)

3.5 Μέθοδος

Ο βασικός στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας του Eribulin σε σχέση με τις υπάρχουσες θεραπείες, για την θεραπεία των ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού οι οποίοι έχουν προηγούμενος χορηγηθεί δυο ή περισσότερα χημειοθεραπευτικά σχήματα. Για αυτό το λόγω πραγματοποιήθηκε ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας, ώστε να προκύψει το πρόσθετο κόστος ανά κερδισμένο QALY της θεραπείας με Eribulin έναντι θεραπειών της επιλογής του γιατρού (TPC) στον καρκίνο του μαστού χρησιμοποιώντας μοντέλο Markov. Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με βάση το εθνικό σύστημα υγειονομικής περίθαλψης στην Ελλάδα και ορίστηκε ένα δια βίου χρονοδιάγραμμα για την κάλυψη των ανάλογων αποτελεσμάτων και δαπανών. Τα στάδια της ανάλυσης αναφέρονται παρακάτω:

- Μοντέλο Ανάλυσης
- Εκτίμηση Αποτελεσματικότητας
- Υπολογισμός Κόστους
- Υπολογισμός του πρόσθετου κόστους να μονάδα αποτελεσματικότητας (ICER)
- Ανάλυση ευαισθησίας
- Συμπεράσματα

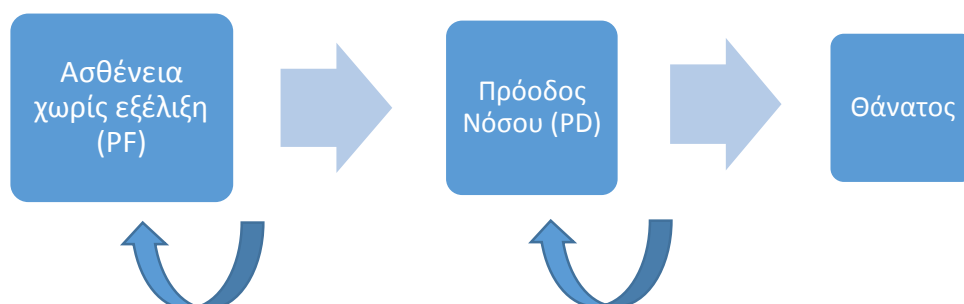
3.5.1 Μοντέλο Ανάλυσης

Για την εκπόνηση της ανάλυσης μας, κατασκευάστηκε ένα στοχαστικό μοντέλο Markov με το οποίο προσομοιώνεται η κατάσταση 1000 ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού για όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δυο ομάδες, την ομάδα παρέμβασης που έλαβε Eribulin και την ομάδα ελέγχου που έλαβε τις μέχρι τώρα χρησιμοποιούμενες θεραπείες με βάση την προτίμηση του γιατρού (TPC). Οι θεραπείες της δεύτερης ομάδας ασθενών (TPC) αποτελούνται από αδειοδοτημένα φάρμακα για την θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού όπως vinorelbine, gemcitabine, taxanes (paclitaxel/docetaxel) και anthracyclines (doxorubicin). Το μοντέλο Markov θεωρείται μια επαναληπτική διαδικασία όπου οι ασθενείς σε μια θεωρητική πάντα βάση έχουν την δυνατότητα να παραμείνουν σε μια ορισμένη κατάσταση υγείας ή αλλιώς σε ένα κύκλο για ορισμένο χρονικό διάστημα και στη συνέχεια να περάσουν στον επόμενο κύκλο. Ένα μαρκοβιανό μοντέλο είναι αρκετά χρήσιμο όταν οι αποφάσεις για την λύση ενός προβλήματος εμπεριέχουν κίνδυνο ο οποίος παρατείνεται κατά την διάρκεια του χρόνου, επιπρόσθετα όταν κάθε χρονική στιγμή είναι άρρηκτα συνυφασμένη με το αποτέλεσμα και κατά συνέπεια μπορεί να το επηρεάσει και τέλος όταν παρατηρείτε μια επανάληψη των σημαντικών γεγονότων.

Όσον αφορά τον πληθυσμό ανάλυσης είναι ο ίδιος με της βασικής μας μελέτης EBRACE και αποτελείται από γυναίκες με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, οι οποίες έχουν ήδη χορηγηθεί από δυο έως πέντε θεραπευτικά σχήματα εγκεκριμένα για προχωρημένη νόσο. Ο πληθυσμός συμφωνεί με την άδεια κυκλοφορίας του Eribulin αλλά και με την απόφαση του προβλήματος. Η μέση ηλικία των γυναικών του δείγματος της μελέτης μας με προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού είναι τα 55 έτη όπως στην μελέτη EMBRACE, η οποία και ορίστηκε ως ηλικία έναρξης του μοντέλου.

Το μοντέλο επιβίωσης χωρίζεται σε τρεις αμοιβαία αποκλειόμενες καταστάσεις υγείας: την σταθερή/χωρίς εξέλιξη νόσο-PF, την προοδευτική νόσο PD και το θάνατο. Λαμβάνοντας υπόψη το προσδόκιμο ζωής του πληθυσμού της μελέτης, ο κάθε κύκλος ορίστηκε να έχει χρονική διάρκεια 1 μήνα. Οι ασθενείς μεταβαίνουν από την μια κατάσταση υγείας στην άλλη μέχρι το θάνατο. Τα δασολογικά σχήματα των φαρμάκων προσαρμόστηκαν ώστε να ταιριάζουν σε ένα μηνιαίο κύκλο. Όλοι οι ασθενείς ξεκίνησαν από σταθερή ασθένεια χωρίς εξέλιξη και είτε παρέμειναν στο ίδιο στάδιο είτε πέρασαν

στην προοδευτική ασθένεια. Αντίστοιχα οι ασθενείς που βρέθηκαν στο προοδευτικό στάδιο είτε παρέμειναν σε αυτό είτε οδηγήθηκαν στο θάνατο. Στη μελέτη μας αποκλείσαμε την περίπτωση μετάβασης των ασθενών μας από σταθερή ασθένεια-PF κατευθείαν στο θάνατο λόγω της πρόγνωσης της νόσου αλλά και του σταδίου που βρίσκονταν οι ασθενείς.



Σχήμα 3.1

Καταστάσεις Υγείας Οικονομικού Μοντέλου

Η οικονομική αξιολόγηση εφαρμόστηκε στο Microsoft Excel. Το δια βίου κόστος προέκυψε αθροίζοντας τα κόστη κάθε κύκλου για κάθε κατάσταση υγείας στην οποία μεταβαίνουν οι ασθενείς. Για να εξασφαλιστεί η πλήρης κάλυψη των σχετικών δαπανών και οφελών το χρονικό πλαίσιο του μοντέλου ορίστηκε στους 60 μήνες που αντιστοιχούν με την ολική διάρκεια της ζωής. Λόγω του ότι δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες ως προς το ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης τόσο του κόστους όσο και της αποτελεσματικότητας στην Ελλάδα ορίσαμε με βάση τις συστάσεις του NICE ως ποσοστό προεξόφλησης το 3.5%. Βασισμένοι σε αυτό το ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης υπολογίσαμε το μηνιαίο ποσοστό προεξόφλησης το οποίο και εφαρμόστηκε σε κάθε κύκλο του μοντέλου μας. Με τη χρήση των τιμών χρησιμότητας, συνδυασμένων με δεδομένα επιβίωσης, μας επιτρέπεται ο υπολογισμός των ποιοτικά προσαρμοσμένων ετών ζωής τα οποία παράγουν διαφορετικές παρεμβάσεις στην υγεία. Οι αναλύσεις κόστους αποτελεσματικότητας χρησιμοποιούν ως μονάδα μέτρησης τα ποιοτικώς προσαρμοσμένα έτη ζωής. Ο συγκεκριμένος δείκτης συνδυάζει εκτιμήσεις χρησιμότητας

των καταστάσεων υγείας με δεδομένα επιβίωσης. Με αυτό τον τρόπο εκτιμάται το αποτέλεσμα οποιασδήποτε παρέμβασης στην υγεία, συνυπολογίζοντας ταυτόχρονα το κέρδος επιβίωσης σε σχέση με την ποιότητα ζωής των ασθενών πριν και μετά την παρέμβαση. Επομένως επιτρέπει την εκτίμηση του αποτελέσματος των παρεμβάσεων υγείας ως προς το κέρδος επιβίωσης, σταθμισμένο με την αλλαγή στην ποιότητα ζωής πριν και μετά από μια παρέμβαση. Πρακτικά για τον υπολογισμό των QALY's πολλαπλασιάζουμε την κάθε χρονική διάρκεια εκφρασμένη σε έτη με την αντίστοιχη χρησιμότητα και το άθροισμά τους μας δίνει τα κερδισμένα QALY's. Ο υπολογισμός του δείκτη πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) ανά κερδισμένο QALY, δίνεται από τη διαφορά στα οφέλη των δυο παρεμβάσεων σταθμισμένα με τις χρησιμότητες που προέκυψαν από την μελέτη σε κάθε κατάσταση υγείας, μεταξύ των ομάδων που βρίσκονται υπό σύγκριση (Eribulin vs TPC).

$$ICER = \frac{(C1 - C0)}{(E1 - E0)}$$

Σχήμα 3.2

Μαθηματική εξίσωση υπολογισμού ICER

3.5.2 Εκτίμηση Κλινική Αποτελεσματικότητας και QoL

Για την εκτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας αντλήθηκαν δεδομένα από τα αποτελέσματα της μελέτης για επιβίωση χωρίς εξέλιξη PFS και της συνολικής επιβίωσης OS που υπάρχουν στη βασική δημοσιευμένη μελέτη- EMBRACE. Από τις καμπύλες Kaplan Meier OS και PFS της συγκεκριμένης κλινικής δοκιμής αντλήθηκαν δεδομένα ώστε να εκτιμηθεί ο αριθμός των ασθενών σε κάθε κατάσταση υγείας για κάθε μήνα παρακολούθησης σε χρονικό ορίζοντα 28 μηνών (OS) και 20 μηνών(PFS). Η διαφορά μεταξύ OS και PFS υπολογίζει το ποσοστό των ασθενών στην κατάσταση υγείας PD. Από την άλλη πλευρά το ποσοστό των ασθενών που ήταν ελεύθεροι από πρόοδο (PFS) εκτιμήθηκε από τα στοιχεία που πάρθηκαν από την καμπύλη PFS και τέλος ο αριθμός των νεκρών αντλήθηκε από την καμπύλη OS καθ' όλη τη χρονική περίοδο που καθορίζει το μοντέλο (Πίνακες 3.6, 3.7).

Πίνακας 3.6

Αθροιστικές πιθανότητες ασθενών OS για κάθε μήνα παρακολούθησης απο την
καμπύλη Kaplan-Meier OS

OVERAL SURVIVAL		
ΜΗΝΕΣ	ERIBULIN	TPC
0	1	1
1	0.991	0.985
2	0.975	0.946
3	0.95	0.918
4	0.897	0.822
5	0.857	0.792
6	0.813	0.727
7	0.769	0.664
8	0.725	0.623
9	0.671	0.577
10	0.625	0.545
11	0.591	0.469
12	0.55	0.449
13	0.516	0.425
14	0.469	0.423
15	0.422	0.368
16	0.366	0.361
17	0.35	0.332
18	0.319	0.314
19	0.312	0.299
20	0.258	0.257
21	0.248	0.257
22	0.225	0.257
23	0.225	0.257
24	0.225	0.257
25	0.225	0.257

26	0.225	-
27	0.225	-
28	-	-

Πίνακας 3.7

Αθροιστικές πιθανότητες ασθενών PFS για κάθε μήνα παρακολούθησης από την καμπύλη Kaplan-Meier PFS

PROGERSSION FREE SURVIVAL		
ΜΗΝΕΣ	ERIBULIN	TPC
0	1	1
1	0.962	0.937
2	0.677	0.626
3	0.586	0.472
4	0.452	0.374
5	0.374	0.322
6	0.274	0.286
7	0.224	0.243
8	0.179	0.162
9	0.146	0.129
10	0.126	0.102
11	0.124	0.08
12	0.103	0.08
13	0.09	0.08
14	0.08	0.08
15	0.08	0.08
16	0.08	0.08
17	-	0.08
18	-	0.08
19	-	-
20	-	-

Συνεπώς με βάση τις καμπύλες Kaplan-Meier εκτιμώνται η πιθανότητα θανάτου και η πιθανότητα προόδου της νόσου σε καθένα από τους 28 κύκλους της μελέτης EMBRACE και για τις δύο ομάδες θεραπειών.

Βασισμένοι στο γεγονός πως ο χρόνος παρακολούθησης των ασθενών στην μελέτη EMBRACE ήταν 28 μήνες και λόγω έλλειψης αποδείξεων στην κλινική πρακτική πέρα από το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα πραγματοποιήθηκε προέκταση (extrapolation) της PFS και του OS πέρα από χρόνο παρακολούθησης της μελέτης EMBRACE. Η πιθανότητα μετάβασης στην χρονική περίοδο μετά το τέλος της κλινικής μελέτης (extrapolation), θεωρείται σταθερή σε κάθε κύκλο και υπολογίζεται με βάση το μέσο όρο των πιθανοτήτων των 28 μηνών όπως προκύπτουν από την μελέτη EMBRACE. Συμπερασματικά, για την κατασκευή του μοντέλου αρχικά χρησιμοποιήθηκαν αθροιστικές πιθανότητες επιβίωσης για την ελεύθερη εξέλιξη και την συνολική επιβίωση οι οποίες αντλήθηκαν από τις καμπύλες Kaplan-Meier OS και PFS της κλινικής μελέτης EMBRACE και παρουσιάζονται στους πίνακες 3.6 και 3.7. Με βάση τις αθροιστικές πιθανότητες μετάβασης σε κάθε κατάσταση υγείας υπολογίστηκαν οι πιθανότητες μετάβασης από την μια κατάσταση υγείας στην άλλη σε κάθε κύκλο. Οι τελευταίες δείχνουν πόσοι ασθενείς καταλαμβάνουν την κάθε κατάσταση υγείας στο μοντέλο μας (Πίνακες 3.8, 3.9).

Πίνακας 3.8
Πιθανότητες μετάβασης μεταξύ των καταστάσεων υγείας της θεραπείας
Παρέμβασης

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ (ERIBULIN)		
Κύκλοι/Μήνες	Πιθανότητες Μετάβασης	
	PF→PD	PD→Θάνατο
0		
1	0,038	0,009
2	0,296258	0,016145
3	0,134417	0,025641
4	0,228669	0,055789
5	0,172566	0,044593
6	0,26738	0,051342
7	0,182482	0,054121

8	0,200893	0,057217
9	0,184358	0,074483
10	0,136986	0,068554
11	0,015873	0,0544
12	0,169355	0,069374
13	0,126214	0,061818
14	0,111111	0,091085
15	0,111111	0,100213
16	0,111111	0,132701
17	0,111111	0,043716
18	0,111111	0,088571
19	0,111111	0,021944
20	0,111111	0,173077
21	0,111111	0,03876
22	0,111111	0,092742
23	0,111111	0,092742
24	0,111111	0,092742
25	0,111111	0,092742
26	0,111111	0,092742
27	0,111111	0,092742
28-60	0,111111	0,092742

Πίνακας 3.9

Πιθανότητες παρέμβασης μεταξύ των καταστάσεων υγείας της θεραπείας Ελέγχου

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ (TPC)		
Κύκλοι/Μήνες	Πιθανότητες Μετάβασης	
	PF→PD	PD→Θάνατο
0		
1	0,063	0,015
2	0,33191	0,039594
3	0,246006	0,029598

4	0,207627	0,104575
5	0,139037	0,036496
6	0,111801	0,082071
7	0,15035	0,086657
8	0,333333	0,061747
9	0,203704	0,073836
10	0,209302	0,055459
11	0,215686	0,13945
12	0,215686	0,042644
13	0,215686	0,053452
14	0,215686	0,004706
15	0,215686	0,130024
16	0,215686	0,019022
17	0,215686	0,080332
18	0,215686	0,054217
19	0,215686	0,047771
20	0,215686	0,140468
21	0,215686	0,140468
22	0,215686	0,140468
23	0,215686	0,140468
24	0,215686	0,140468
25	0,215686	0,140468
26	0,215686	0,140468
27	0,215686	0,140468
28-60	0,215686	0,140468

Για τον υπολογισμό της αποτελεσματικότητας μεταξύ των δύο θεραπευτικών μεθόδων χρησιμοποιήσαμε τα δεδομένα HRQoL που αντλήθηκαν από την μελέτη του NICE. Τα δεδομένα αυτά βασίστηκαν στην κλινική μελέτη 301 στην οποία χρησιμοποιήθηκαν ερωτηματολόγια για την κατάσταση υγείας EuroQol-5D και QLQ-C30 το οποίο συσχετίζεται με τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Στόχος ήταν να μετρηθεί το όφελος σε ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs). Τα QALYs αποτελούν το συχνότερο μέτρο

υπολογισμού της αποτελεσματικότητας. Είναι συνδυασμός δύο παραμέτρων, της ποιότητας ζωής (χρησιμότητας) και της ποσότητας (πιθανότητες επιβίωσης), σε όρους υποκειμενικής χρησιμότητας. Το ερωτηματολόγιο EQ-5D αποτελείται από 5 ερωτήσεις που σχετίζονται με την κινητικότητα, αυτοεξυπηρέτηση, συνηθισμένη δραστηριότητα, τον πόνο και το άγχος/κατάθλιψη. Για κάθε παράμετρο υπάρχουν τρεις δυνατές απαντήσεις: κανένα πρόβλημα, κάποιο πρόβλημα και μεγάλο πρόβλημα. Όλοι οι ασθενείς ξεκινούν από την τέλεια υγεία(1) και με βάση τις απαντήσεις τους χάνουν πόσους. Από το σύνολο των πέντε απαντήσεων προκύπτει η συνολική κατάσταση υγείας/ποιότητα ζωής. Ο δείκτης χρησιμότητας EQ-5D κλιμακώνεται από 0-1. Στο οικονομικό μοντέλο χρησιμοποιήθηκαν οι μέσες τιμές χρησιμότητας και συνοψίζονται στον πίνακα 3.10. Αυτές οι τιμές προέρχονται από ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού με βάση την κλινική μελέτη 301 και τις προσαρμογές του NICE και είναι 0,703 στην ασθένεια χωρίς εξέλιξη και 0,496 στην πρόοδο της νόσου. Οι τιμές χρησιμότητας ανά κατάσταση υγείας αντλήθηκαν από το NICE και είναι προσαρμοσμένες στον πληθυσμό της Μεγάλης Βρετανίας διότι δεν υπάρχουν αντίστοιχες στην Ελλάδα.

Πίνακας 3.10

Τιμές χρησιμότητας ανά κατάσταση υγείας

ΣΤΑΔΙΟ	ΤΙΜΕΣ ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑΣ (utilities)
Ασθένεια χωρίς εξέλιξη (PF)	0.703
Πρόοδος Νόσου (PD)	0.496
Θάνατος	0

Πηγή: Eribulin for treating locally advanced or metastatic breast cancer after two or more prior chemotherapy regimens (ID964), <https://www.nice.org.uk/>

Θεωρήθηκε πως οι χρησιμότητες είναι ίδιες σε κάθε κατάσταση υγείας και για τις δύο θεραπείες και χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των διαφορών στην αποτελεσματικότητα της κάθε θεραπείας. Για την εκτίμηση του συνολικού κόστους θεραπείας στην κάθε θεραπευτική αγωγή χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα του κάθε ασθενούς μεμονωμένα και στη συνέχεια συνδυάστηκε με την μέση επιβίωση ώστε να

υπολογιστεί το προστιθέμενο κόστος ανά έτος ζωής που εξοικονομήθηκε με την μια θεραπεία έναντι της άλλης.

3.5.3 Εκτίμηση Κόστους

Μόνο τα άμεσα κόστη, αυτά δηλαδή ου επιβαρύνουν το ΕΣΥ για τις παροχές υγείας, θα ληφθούν υπόψη κατά την εκτίμηση του κόστους. Συνεπώς η οπτική γωνιά που θα διεξαχθεί η μελέτη είναι αυτή του αγοραστή υπηρεσιών υγείας. Με γνώμονα τις δημόσιες δομές και τις κρατικές τιμές αποζημίωσης, δεν συμπεριλήφθηκαν δαπάνες που προκαλούνται από ιατρικές πράξεις σε ιδιωτικές δομές και παροχές όπως η οξυγονοθεραπεία στις περιπτώσεις δύσπνοιας, οι οποίες αποζημιώνονται από τον Εθνικό Οργανισμό Παροχής Υπηρεσιών Υγείας (ΕΟΠΥΥ). Αυτό δεν σημαίνει βέβαια πως τα κόστη που προκαλούνται από τους ασθενείς ή τις οικογένειες τους δεν είναι εξίσου σημαντικά. Με τον όρο άμεσο κόστος εννοούμε το κόστος των πόρων που χρησιμοποιούνται εξαιτίας της θεραπείας όπως τα μηχανήματα, οι διαγνωστικές εξετάσεις, τα αναλώσιμα φάρμακα, η μισθοδοσία του προσωπικού. Το άμεσο κόστος χωρίζεται σε δυο υποκατηγορίες στο σταθερό και το μεταβλητό κόστος. Το σταθερό κόστος θεωρείται το κόστος που δεν αλλάζει ανάλογα με τον αριθμό των κύκλων παρακολούθησης, ενώ το μεταβλητό κόστος εξαρτάται από τον αριθμό των πραγματοποιημένων επισκέψεων. Με βάση τα κριτήρια οικονομικής αξιολόγησης του Eribulin και τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού του έγινε μια συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση ώστε να προσδιοριστεί το κόστος και η χρήση των πόρων για την υγειονομική περίθαλψη των ασθενών. Στον πίνακα 3.11 καταγράφονται όλες οι σχετικές μελέτες που βρέθηκαν, οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν ώστε να διαμορφωθούν οι υποθέσεις χρήσης των πόρων στο μοντέλο της μελέτης μας. Ταυτόχρονα ζητήθηκε και η γνώμη ειδικού ογκολόγου ιατρού. Έτος αναφοράς θεωρείται το 2018.

Πίνακας 3.11

Αναφορά των μελετών κόστους και πόρων μετά την συστηματική ανασκόπηση

Μελέτη (έτος)	Χώρα	Πληθυσμός	Τύπος Μελέτης	Χρήση πόρων και κόστος
Gilberto Lopes et al. (2012)	Νέα Υόρκη	Γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία για μεταστατικό καρκίνο του μαστού.	Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (CEA) <u>Αποτελέσματα:</u> Στην ομάδα των ασθενών που χορηγήθηκαν Eribulin προστέθηκαν 0.208 LY και 0.119 QALY με οριακό κόστος \$25.458, το οποίο ήταν μεγαλύτερο από των ασθενών στην ομάδα TPC, επομένως το ICER υπολογίστηκε στα \$213.742 ανά QALY. Η συγκεκριμένη ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας αποδεικνύει πως το Eribulin δεν ενδείκνυται για την θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού σε κατώτατο όριο \$120.000 ανά QALY.	<ul style="list-style-type: none"> • Φαρμακευτικά κόστη • Κόστος εξετάσεων • Κόστος συμπληρωματικής θεραπείας με G-CSF • Κόστος χορήγησης φαρμάκων • Κόστος ιατρικών επισκέψεων
Gabriel Tremblay et al. (2015)	Ισπανία	Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία μεταστατικού καρκίνου του μαστού.	Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (CEA) <u>Αποτελέσματα:</u> Το Eribulin έδειξε μεγαλύτερο οριακό όφελος σε LY και QALY's, σαν δεύτερη σειρά θεραπείας από ότι το Vinorelbine και το Capecitabine, όπως επίσης και σαν τρίτη σειρά θεραπείας σε σχέση με τους TPC ασθενείς. Τα ICER's του Eribulin ήταν υψηλότερα ως δεύτερη γραμμή θεραπείας από ότι ως τρίτη όσων αφορά τα LYs (€35.149 vs €24.884) και τα QALYs (€37.152 vs €35.484). Το Eribulin ενδείκνυται ως δεύτερης σειράς θεραπείας σε ασθενείς με HER-2 αρνητικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού.	<ul style="list-style-type: none"> • Κόστος χημειοθεραπείας • Κόστος ανεπιθύμητων ενεργειών • Κόστος εξετάσεων • Κόστος ιατρικών επισκέψεων • Κόστος νοσηλείας • Κόστος περίθαλψης κατοίκων • Κόστος χορήγησης φαρμάκων

Eribulin [ID964], (NICE 2016)	Αγγλία	Θεραπεία τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου του μαστού με Eribulin μετά τη χρήση δύο ή περισσότερων χημειοθεραπευτικών σχημάτων.	Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (CEA) <u>Αποτελέσματα:</u> Το Eribulin σχετίστηκε με μεγαλύτερα κόστη αλλά ταυτόχρονα έδωσε μεγαλύτερα QALYs σε σύγκριση με το Capecitabine(subgroup 1) και με την ομάδα των TPC ασθενών. Για την ομάδα σύγκρισης με Capecitabine(subgroup 1) το ICER υπολογίστηκε 36,244£ και για την ομάδα TPC 35,624£. Το Eribulin εγκρίνεται για τη θεραπεία τελικού σταδίου μεταστατικού καρκίνου του μαστού από το NHS.	<ul style="list-style-type: none"> • Κόστος χημειοθεραπείας • Κόστος χορήγησης φαρμάκων • Κόστος θεραπείας ανεπιθύμητων ενεργειών • Κόστος εξετάσεων • Κόστος ιατρικών επισκέψεων • Κόστος νοσηλείας • Κόστος φροντίδας τελικού σταδίου • Κόστος παρηγορητικής φροντίδας
Maniadakis et. al. (2008)	Ελλάδα	Οικονομική αξιολόγηση ταξάνων ως πρώτη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού στην Ελλάδα	Οικονομική αξιολόγηση <u>Αποτελέσματα:</u> Το Paclitaxel θεωρήθηκε ελκυστική θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού	<ul style="list-style-type: none"> • Κόστος χημειοθεραπείας • Κόστος ανοσο-ενισχυτικής θεραπείας • Κόστος θεραπείας ανεπιθύμητων ενεργειών • Κόστος ιατρικών εξετάσεων • Κόστος ιατρικών επισκέψεων • Κόστος νοσηλείας
Dranitsaris et.al. (2015)	US	Αναδρομική μελέτη παρατήρησης Αμερικανών ασθενών με μεταστατικό καρκίνο μαστού που χορηγήθηκαν capecitabine, vinorelbine, gemcitabine ή eribulin. Συγκρίθηκε η τοξικότητα και οι υγειονομικοί πόροι που χρησιμοποιήθηκαν.	Αναδρομική μελέτη <u>Αποτελέσματα:</u> Το Eribulin θεωρήθηκε με ασφαλή θεραπευτική επιλογή σε σχέση με το gemcitabine και το vinorelbine, ακόμα και όταν χρησιμοποιείται μετά τρεις διαφορετικές μορφές θεραπείας, όπως επίσης θεωρήθηκε και λιγότερο τοξικό από το capecitabine το οποίο χρησιμοποιείτε σαν αρχική θεραπεία.	<ul style="list-style-type: none"> • Ανοσο-ενισχυτική φροντίδα • Ιατρικές επισκέψεις • Επίσκεψη στα επείγοντα περιστατικά • Νοσηλεία • Μετάγγιση αίματος

Με βάση τις οικονομικές αναλύσεις του παραπάνω πίνακα, οι παράγοντες που συνθέτουν το κόστος των θεραπειών διαχωρίστηκαν στις παρακάτω κατηγορίες. Βασική μελέτη ενδιαφέροντος αποτέλεσε η οικονομική μελέτη του NICE για το Eribulin. Επιβάλλεται να αναφερθεί το γεγονός ότι τα μοναδιαία κόστη των φαρμάκων και των εξετάσεων στην παρούσα μελέτη αναφέρονται στο νοσοκομειακό περιβάλλον γι' αυτό το λόγω είναι αρκετά χαμηλότερα από τις λιανικές τους τιμές.

3.5.3.1 Κόστος θεραπείας:

Αυτή η κατηγορία περιλαμβάνει το κόστος απόκτησης των φαρμάκων με μέγεθος συσκευασίας/φιαλιδίου ανά δόση για τις δυο παρεμβάσεις του μοντέλου μας και η διαχείριση τους. Ο πίνακας 3.12 παρουσιάζει αναλυτικά τη δόση, τη συχνότητα χορήγησης και υπολογίζεται η μηνιαία και η ετήσια δαπάνη για κάθε θεραπεία. Το μοναδιαίο κόστος όλων των φαρμάκων σύγκρισης προέρχεται από το site 'Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων' με βάση το δελτίο τιμών φαρμάκων ανθρώπινης χρήσης του Υπουργείου Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης μετά τις τελευταίες διορθώσεις στις 22.11.2018. Η δοσολογία του Eribulin και όλων των φαρμάκων που χορηγήθηκαν στην ομάδα TPC υπολογίζεται με βάση την επιφάνεια σώματος (BSA). Οι θεραπείες χορηγούνται ενδοφλέβια και σύμφωνα με το SPC των φαρμάκων. Δεδομένου ότι δεν υπήρχαν στοιχεία σχετικά με την τυπική κατανομή του βάρους και του ύψους των γυναικών με καρκίνο του μαστού άμεσα διαθέσιμα για την Ελλάδα για τον υπολογισμό της δόσης όλων των φαρμάκων της μελέτης μας, χρησιμοποιήσαμε ως μέσο όρο επιφάνειας σώματος (BSA) $1,74\text{m}^2$ με βάση τα στοιχεία της μελέτης EMBRACE. Επιπλέον κατά τη διάρκεια της μελέτης θεωρείται ότι η δόση των φαρμάκων παραμένει σταθερή.

Πίνακας 3.12

Κόστος απόκτησης φαρμάκων

Φάρμακο	Οδός χορήγησης	Δόση	Αριθμός φιαλιδίων ή χαπιών/δόση	Κόστος φαρμάκου/δόση(€)	Συχνότητα χορήγησης	Εκτιμώμενο κόστος(€)/μήνα/έτος
Eribulin	IV	$1.23\text{mg}/\text{m}^2 \times 1,74\text{m}^2 = 2,14\text{mg}$	3 φιαλίδια (0,88mg/vial)	833,61	2 φορές το μήνα	1.667,22/μήνα 20.006,64/έτος
Vinorelbine	Oral	$80\text{mg}/\text{m}^2 \times 1,74\text{m}^2 = 139,2\text{mg}$	4 κάψουλες (30mg) & 1 κάψουλα (20mg)	361,77	4 φορές το μήνα	1.447,08/μήνα 17.364,96/χρόνο
Vinorelbine	IV	$30\text{mg}/\text{m}^2 \times 1,74\text{m}^2 = 52,2\text{mg}$	1 φιαλίδιο (50mg)	32,47	4 φορές το μήνα	129,88/μήνα 1.558,56/χρόνο
Gemcitabine	IV	$1250\text{mg}/\text{m}^2 \times 1,74\text{m}^2 = 2.175\text{mg}$	1 φιαλίδιο (2G) & 1 φιαλίδιο (200mg)	77,1	2 φορές το μήνα	154,2/μήνα 1850,4/χρόνο
Docetaxel	IV	$100\text{mg}/\text{m}^2 \times 1,74\text{m}^2 = 174\text{mg}$	1 φιαλίδιο (160mg) & 1 φιαλίδιο (20mg)	148,52	1 φορά το μήνα	148,52/μήνα 1782,24/χρόνο
Paclitaxel	IV	$175\text{mg}/\text{m}^2 \times 1,74\text{m}^2 = 304,5\text{mg}$	2 φιαλίδια (150mg)	234,1	1 φορά το μήνα	234,1/μήνα 2.809,2/χρόνο
Doxorubicin	IV	$75\text{mg}/\text{m}^2 \times 1,74\text{m}^2 = 130,5\text{mg}$	2 φιαλίδια (50mg) & 3 φιαλίδια (10mg)	49,19	1 φορά το μήνα	49,19/μήνα 590,28/χρόνο

1. Στη βασική εκτίμηση χρησιμοποιήθηκαν τα μικρότερα και πιο οικονομικά διαθέσιμα
2. Οι δόσεις έχουν υπολογιστεί για ασθενείς με BSA 1,74m²
3. Πηγή: <https://www.galinos.gr/> (Πρόσβαση 13.03.2019)

3.5.3.2 Κόστος χορήγησης θεραπειών:

Ο πίνακας 3.13 παρουσιάζει τη μοναδιαία δαπάνη και την δαπάνη ανά μήνα (ένα κύκλο) όπως εφαρμόστηκε στο μοντέλο μας. Λόγω του ότι δεν υπάρχουν επίσημες οδηγίες χορήγησης (κάποιο ειδικό ΚΕΝ) χημειοθεραπευτικών φαρμάκων στην Ελλάδα, κάναμε την παραδοχή πως θα χορηγηθούν στα εξωτερικά ιατρεία νοσοκομείου (ημερήσια παραμονή δωρών-χημειοθεραπεία) και θα περιλαμβάνει όλες τις ιατρικές και νοσηλευτικές πράξεις με βάση το ΦΕΚ 1702 Β΄, 2012.

Πίνακας 3.13

Δαπάνη χορήγησης θεραπειών

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΤΥΠΟΣ ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗΣ	ΔΑΠΑΝΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΝΑ ΕΠΙΣΚΕΨΗ (€)	ΔΑΠΑΝΗ ΑΝΑ ΜΗΝΑ (€)
Eribulin	Ημερήσιο Νοσήλιο	60	120
Vinorelbine Oral	-	-	-
Vinorelbine IV	Ημερήσιο Νοσήλιο	60	240
Gemcitabine	Ημερήσιο Νοσήλιο	60	120
Docetaxel	Ημερήσιο Νοσήλιο	60	60
Paclitaxel	Ημερήσιο Νοσήλιο	60	60
Doxorubicin	Ημερήσιο Νοσήλιο	60	60

3.5.3.3 Κόστος παρακολούθησης:

Ο υπολογισμός της δαπάνης παρακολούθησης ενός ασθενή στην κατάσταση υγείας PF και PD υπολογίστηκε ανά 4 εβδομάδες (ένας μηνιαίος κύκλος) και θεωρείται πως είναι η ίδια και για τις δυο καταστάσεις υγείας. Στη δαπάνη των εξετάσεων συμπεριλαμβάνεται το κόστος της επίσκεψης στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου και στον ιατρό ογκολόγο και υπολογίζεται με βάση τις κρατικές τιμές αποζημίωσης (ΦΕΚ 62 Α΄, 1991; ΦΕΚ 3458 Α΄, 2016; ΦΕΚ 3100 Β΄, 2011) (Παράρτημα Α). Οι εξετάσεις προσδιορίστηκαν από τα SPC των φαρμάκων και την δημοσιευμένη βιβλιογραφία. Ο πίνακας 3.14 παρουσιάζει την δαπάνη ανά επίσκεψη, κάθε τέσσερις εβδομάδες (ένα μηνιαίο κύκλο) και τη συχνότητα χρήσης τους.

Πίνακας 3.14**Δαπάνη παρακολούθησης ασθενή στις καταστάσεις υγείας PF και PD**

Φάρμακο	Παρεχόμενη Υγειονομική Υπηρεσία	Δαπάνη ανά επίσκεψη (€)	Συχνότητα ανά μήνα	Δαπάνη Παρακολούθησης (€)
Eribulin	Εξετάσεις Αίματος/Βιοχημικές	76,72	2	153,44
Vinorelbine oral	-	-	-	-
Vinorelbine IV	Εξετάσεις Αίματος/Βιοχημικές	76,72	4	306,88
Gemcitabine	Εξετάσεις Αίματος/Βιοχημικές	76,72	2	153,44
Docetaxel	Εξετάσεις Αίματος/Βιοχημικές	76,72	1	76,72
Paclitaxel	Εξετάσεις Αίματος/Βιοχημικές	76,72	1	76,72
Doxorubicin	Εξετάσεις Αίματος/Βιοχημικές/ Καρδιολογικές	89,05	1	89,05

3.5.3.4 Κόστος διαχείρισης της νόσου στις καταστάσεις υγείας PFS και PD:

Η δαπάνη διαχείρισης της νόσου υπολογίζεται από το μοναδιαίο κόστος των ιατρικών πράξεων, την ποσότητα και τη συχνότητα χρήσης των πόρων, με βάση την κατάσταση της υγείας την οποία βρίσκεται ο ασθενής (PFS ή PD). Ο προσδιορισμός του είδους των πόρων, της ποσότητας και της συχνότητας χρήσης τους προήλθε από προηγούμενες δημοσιευμένες οικονομικές αξιολογήσεις, οι οποίες έχουν επικυρωθεί από κλινικούς ιατρούς. Στις οικονομικές μελέτες αναφοράς η συχνότητα χρήσης πόρων έχει θεωρηθεί ίδια και στις δύο καταστάσεις υγείας (PFS και PD). Ακόμη παρατηρήθηκε πως στην κατάσταση υγείας PD εκτός από τα άμεσα ιατρικά κόστη συνυπολογίζονται και η παρηγορητική φροντίδα καθώς και το κόστος στο τέλος της ζωής των ασθενών. Στο παρόν μοντέλο η δαπάνη αυτή θεωρείται μηδενική διότι στην Ελλάδα δεν διατίθενται δεδομένα για το κόστος της παρηγορητικής φροντίδας, το κόστος του τέλους της ζωής

των ασθενών και τον τρόπο που αυτά εφαρμόζονται από το ΕΣΥ (ΦΕΚ 3054 Β', 2012). Επιπλέον, κατόπιν συζήτησης με κλινικό ογκολόγο, η δαπάνη για ακτινοθεραπεία θεωρείται μηδενική καθώς στο προχωρημένο στάδιο της νόσου η πλειοψηφία των ασθενών έχει προβεί σε ολική μαστεκτομή και έχει ήδη εκτεθεί σε ακτινές. Ο πίνακας 3.15 δείχνει την χρήση των πόρων για την διαχείριση της νόσου στις καταστάσεις υγείας PFS και PD. Ακόμη στους πίνακες περιγράφεται η μοναδιαία δαπάνη με βάση τις κρατικές τιμές αποζημίωσης (ΦΕΚ 62 Α', 1991; ΦΕΚ 1702 Β', 2012; ΕΟΠΥΥ, 2019) και η δαπάνη ανά μηνιαίο κύκλο με βάση τη συχνότητα χρήσης όπως αυτή αναγράφεται στις οικονομικές αναλύσεις αναφοράς για κάθε παρεχόμενη υγειονομική υπηρεσία.

Πίνακας 3.15

Κόστος διαχείρισης νόσου στις καταστάσεις υγείας PFS & PD

ΧΡΗΣΗ ΠΟΡΩΝ ΓΙΑ ΤΙΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΥΓΕΙΑΣ PF & PD					
Παρεχόμενη Υγειονομική Υπηρεσία	Χρήση ανά 4 εβδομάδες	% ασθενών που χρήζουν τους πόρους	Μοναδιαία δαπάνη (€)	Δαπάνη ανά 4 εβδομάδες	Πηγή
Επίσκεψη ρουτίνας στον ιατρό-ογκολόγο (ημερήσιο νοσήλιο)	1	100%	60	60	Eribulin [ID964], (NICE 2016)
Αξονική τομογραφία (CT scan)	0.33	100%	71,11	23,47	Eribulin [ID964], (NICE 2016)
Παρηγορητική φροντίδα ανά ημέρα	0	100%	0	0	Eribulin [ID964], (NICE 2016)
Φροντίδα στο τέλος της ζωής ανά ημέρα	0	100%	0	0	Eribulin [ID964], (NICE 2016)
Συνολική Δαπάνη				83,47	

3.5.3.5 Κόστος διαχείρισης ΑΕ:

Για την εκτίμηση της δαπάνης διαχείρισης ΑΕ αντλήθηκαν δεδομένα από τη βασική μελέτη EMBRACE. Στο μοντέλο συμπεριλήφθηκαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού που παρουσιάστηκαν σε συχνότητα μεγαλύτερη του 10% στους ασθενείς σε οποιοδήποτε σκέλος της μελέτης, οι οποίοι έχριζαν νοσοκομειακής θεραπείας. Συνεπώς επιλέχθηκαν οι επτά πρώτες σε συχνότητα ανεπιθύμητες ενέργειες και για τα δύο σκέλη. Το κόστος θεραπείας των ΑΕ υπολογίστηκε ανά ασθενή και ανά κύκλο. Λόγω του ότι η συχνότητα εμφάνισης των ΑΕ δεν ήταν διαθέσιμη στα δεδομένα της μελέτης αναφοράς (EMBRACE-305) έγινε παραδοχή ότι διατηρείται ίδια για κάθε κύκλο σε όλη την διάρκεια της παρακολούθησης. Με αυτό τον τρόπο στο μοντέλο μας, το κόστος διαχείρισης των ΑΕ για κάθε θεραπεία υπολογίστηκε σαν σταθερή δαπάνη ανά κύκλο (Πίνακας 3.16). Εφόσον όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συμπεριελήφθησαν στο μοντέλο είναι 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού, θεωρείται απαραίτητη η εισαγωγή και η νοσηλεία των ασθενών. Ακόμα, κατά τη δημιουργία του μοντέλου μας όσων αφορά τις ΑΕ έγιναν δυο παραδοχές. Πρώτων, όσοι ασθενείς εμφάνισαν ουδετεροπενία ή λευκοπενία εισήχθησαν στο νοσοκομείο για δύο ημέρες με KEN Σ22X «Άλλες νεοπλασματικές διαταραχές χωρίς συνυπάρχουσες παθήσεις-επιπλοκές». Δεύτερον, στις δαπάνες νοσηλείας δεν συμπεριελήφθησαν άλλες δαπάνες ιατρικών πράξεων όπως οι διαγνωστικές εξετάσεις, καθώς σύμφωνα με την υπ'αρ. Υ4α/οικ.28884/21-3-2012 εγκύκλιο του Υπουργείου Υγείας (Υπουργείο Υγείας Υ4α/οικ.28884, 2012) «Στην έννοια του Κλειστού Ενοποιημένου Νοσηλίου (KEN) περιλαμβάνεται κάθε ιατρική και νοσηλευτική προς άρρωστο συνδρομή, που παρέχεται από το Νοσοκομείο καθώς και η σχετική δαπάνη που πραγματοποιείται για την παροχή σ' αυτόν των ανωτέρω υπηρεσιών» πλέον των αντινεοπλασματικών και επικουρικών φαρμάκων χημειοθεραπείας. Στο παράρτημα Β και Γ παρατίθενται αναλυτικά η υπόθεση εργασίας σε σχέση με το κόστος διαχείρισης ΑΕ που εφαρμόστηκε στο μοντέλο μας το οποίο βασίστηκε σε δημοσιευμένα άρθρα και βιβλιογραφία.

Πίνακας 3.16
Κόστος διαχείρισης ΑΕ

Ανεπιθύμητες Ενέργειες	Κόστος ανά επεισόδιο (€)	Συχνότητα περιστατικών	Συνολικό Κόστος ΑΕ ομάδας Eribulin (€)	Συχνότητα Περιστατικών	Συνολικό Κόστος ΑΕ ομάδας TPC (€)	Πηγή
Αναιμία	162,9	0,02	3,258	0,036	5,8644	Cortes et al., 2011
Ουδετεροπενία	683,28	0,45	307,476	0,21	143,4888	Cortes et al., 2011
Λευκοπενία	683,28	0,14	95,66	0,057	38,95	Cortes et al., 2011
Ασθένεια/Κόπωση	0	0,087	0	0,1	0	Cortes et al., 2011
Περιφερική Νευροπάθεια	0	0,082	0	0,02	0	Cortes et al., 2011
Δύσπνοια	0	0,036	0	0,028	0	Cortes et al., 2011
Πάλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαισθήσια	0	0,004	0	0,036	0	Cortes et al., 2011
Συνολικό κόστος/ασθενή			406,394		188,3032	
Συνολικό κόστος ασθενή/μηναίο κύκλο			17,67		8,19	

Ο Πίνακας 3.17 παρουσιάζει συγκεντρωτικά τις επιμέρους δαπάνες και το συνολικό κόστος ανά ασθενή σε κάθε κατάσταση υγείας για κάθε μήνα.

Πίνακας 3.17

Επιμέρους δαπάνες και συνολικό κόστος ανά ασθενή σε κάθε κατάσταση υγείας για κάθε μήνα

ΔΑΠΑΝΕΣ	ΘΕΡΑΠΕΙΑ ERIBULIN			ΘΕΡΑΠΕΙΑ TPC		
	Ασθένεια χωρίς εξέλιξη (PF)	Πρόοδος νόσου (PD)	Θάνατος	Ασθένεια χωρίς εξέλιξη (PF)	Πρόοδος νόσου (PD)	Θάνατος
Δαπάνη απόκτησης και χορήγησης φαρμάκων	1.787,22	2699,97	0	2.699,97	2.699,97	0
Δαπάνη παρακολούθησης νόσου	153,44	702,81	0	702,81	702,81	0
Δαπάνη διαχείρισης νόσου	83,47	83,47	0	83,47	83,47	0
Δαπάνη διαχείρισης ανεπιθύμητων ενεργειών	17,67	17,67	0	8,19	8,19	0
Δαπάνη ανά μήνα	2.041,8	3.503,92	0	3.494,44	3.494,44	0

Συμπερασματικά στο μοντέλο Markov που δημιουργήσαμε συμπεριλήφθηκαν οι δαπάνες και για τις δυο ομάδες μελέτης σε κάθε κατάσταση υγείας. Μετά από τις παραδοχές που έγιναν κατά το σχεδιασμό της υπόθεσης εργασίας στο μοντέλο, η συνολική μέση δαπάνη ανά μήνα για κάθε ασθενή χωρίς πρόοδο της νόσου (PF) στην οποία περιλαμβάνονται οι δαπάνες απόκτησης και χορήγησης της θεραπείας αλλά και παρακολούθησης και διαχείρισης της νόσου και των ανεπιθύμητων ενεργειών για το φάρμακο παρέμβασης Eribulin είναι 2.041,8 € και για τα φάρμακα ελέγχου TPC 3.494,44€. Αντιστοίχως, στην κατάσταση υγείας PD όπου έχουμε εξέλιξη της νόσου, η συνολική μέση δαπάνη ανά μήνα και ανά ασθενή για το Eribulin είναι 3.503,92€ και για τα TPC 3.494,44.

Παρατηρούμε πως η συνολική μέση δαπάνη ανά μήνα και ανά ασθενή για την ομάδα TPC στην κατάσταση υγείας PFS&PD είναι ίδια. Αυτό συμβαίνει γιατί σύμφωνα με τη μελέτη EMBRACE οι ασθενείς που έλαβαν ως αρχική θεραπεία TPC δεν άλλαξαν ούτε θεραπευτικό σχήμα ούτε τρόπο παρακολούθησης της νόσου κατά την πρόοδο τους στην κατάσταση υγείας PD.

3.5.4 Εκτίμηση του δείκτη ICER

Στις αναλύσεις κόστους-αποτελεσματικότητας ο υπολογισμός του ICER αποτελεί σημαντικό στοιχείο για τους λήπτες αποφάσεων και αυτό γιατί δείχνει το επιπλέον κόστος για το επιπλέον όφελος που κερδίζουμε από μια νέα παρέμβαση.

Με βάση τη χρονική περίοδο των 60 μηνών που προέβλεπε το μοντέλο Markov, αφού κατανεμήθηκαν οι δαπάνες και η χρησιμότητα της υγείας κάθε ασθενή σε κάθε κατάσταση υγείας, πολλαπλασιάστηκαν με ποσοστό 3,5% ανά έτος και αθροίστηκαν για τον υπολογισμό τόσο των QALY's όσο και του σταθμισμένου κόστους. Η οικονομική ανάλυση από την οπτική του Εθνικού Συστήματος Υγείας και με βάση τις παραδοχές που έγιναν έδειξε πως το ισόβιο κόστος της θεραπείας Eribulin για κάθε ασθενή ανέρχεται στα 54302,1€ ενώ η αντίστοιχη δαπάνη για την ομάδα TPC είναι 53622,8€. Επιπρόσθετα για το Eribulin εκτιμήθηκε πως τα κερδισμένα έτη ζωής (LYG) είναι 1,46316(ή 17,56 μήνες) και τα QALY's είναι 0,810902(ή 9,73μήνες), ενώ για την ομάδα TPC τα κερδισμένα έτη ζωής (LYG) και τα QALY's είναι 1,278765(ή 15,35μήνες) και 0,70275(ή 8,43μήνες) αντίστοιχα (Πίνακας 3.18).

Πίνακας 3.18

Αποτελέσματα Βασικής Ανάλυσης

ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΚΟΣΤΟΣ (€)	QALY	LYG	Πρόσθετη Δαπάνη (€)	Πρόσθετα LY	Πρόσθετα QALY	ICER (€/LYG)	ICER (€/QALY)
ERIBULIN	54302,1	0,810902	1,46316	679,2962	0,184395	0,108152	3683,917	6280,934
TPC	53622,8	0,70275	1,278765					

Ο δείκτης πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας ICER υπολογίστηκε από το λόγο της διαφοράς των δαπανών που προκλήθηκαν προς την διαφορά των ωφελειών, μετρούμενων σε QALY's, της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου και είναι 6280,934€/QALY. Άρα για κάθε επιπλέον QALY που κερδίζεται από την παρέμβαση του Eribulin πρέπει να δαπανηθεί το παραπάνω ποσό. Με αυτό τον τρόπο αποδεικνύεται

η χρησιμότητα του ICER για την κατανόηση οικονομικών αναλύσεων από τους υπεύθυνους λήψης αποφάσεων και την χάραξη πολιτικής υγείας. Μπορεί λοιπόν η παραπάνω θεραπεία να θεωρηθεί οικονομικά αποδοτική;

Στις Η.Π.Α, στο Ηνωμένο Βασίλειο αλλά και σε άλλες ανεπτυγμένες χώρες όπου γίνονται οικονομικές αξιολογήσεις για την σωστή κατανομή των πόρων, έχουν οριστεί κάποια όρια (thresholds), τα οποία καθορίζουν αν μια παρέμβαση αξίζει να αποζημιωθεί. Για παράδειγμα στις Η.Π.Α το κατώφλι στο οποίο μια παρέμβαση θεωρείται αποδοτική είναι 150.000\$/QALY(133,605€/QALY) (Dubois R., 2016). Στο Ηνωμένο Βασίλειο το όριο που θέτει ο NICE είναι 30,000€/QALY (ή 33,351€/QALY) το οποίο μπορεί να φτάσει μέχρι και τις 50,000€/QALY(ή 55,585€/QALY) για θεραπείες που εφαρμόζονται κατά το τέλος της ζωής των ασθενών με πρόγνωση μικρότερη των 24 μηνών όπως στην παρούσα μελέτη (NICE, 2018).

Για το λόγο του ότι στην Ελλάδα δεν υπάρχει κατώφλι που να αποτελεί αναφορά στην αποτίμηση της παρούσας οικονομικής μελέτης έγινε η παραδοχή πως θα χρησιμοποιηθεί το κατώφλι του NICE για τις θεραπείες που εφαρμόζονται στο τέλος της ζωής των ασθενών άρα τα 55,585€/QALY. Με βάση αυτό το κατώφλι το Eribulin συγκρινόμενο με τις ήδη υπάρχουσες θεραπείες θεωρείται μια οικονομικά αποδοτική επιλογή σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού για το Εθνικό Σύστημα Υγείας στην Ελλάδα.

3.5.5 Ανάλυση ευαισθησίας

Για να εξεταστούν οι αβεβαιότητες που εμπεριέχει το μοντέλο πραγματοποιήθηκε ανάλυση ευαισθησίας. Οι μεταβλητές που επιλέχθηκαν να εξεταστούν ήταν οι πιθανότητες μετάβασης στις διάφορες καταστάσεις υγείας, το προεξοφλητικό επιτόκιο και η τιμή χρησιμότητας στο στάδιο της προόδου της νόσου (PD). Κατά την ανάλυση εξετάστηκε συστηματικά η επίδραση κάθε μεταβλητής στα συνολικά αποτελέσματα της ανάλυσης στην οποία μεταβαλλόταν μία παράμετρος κάθε φορά ενώ όλες οι υπόλοιπες μεταβλητές παραμένουν σταθερές.

Έτσι λοιπόν όταν η πιθανότητα προόδου της νόσου αυξάνεται κάθε μήνα ανά 0,001 σε σχέση με την πιθανότητά προόδου της νόσου που χρησιμοποιήθηκε στη βασική μελέτη και ήταν σταθερή κατά την προέκταση της περιόδου ανάλυσης των 60 μηνών του μοντέλου, παρατηρείται σημαντική μείωση κυρίως στη διαφορά κόστους και ελάχιστα στην αποτελεσματικότητα κατά συνέπεια σημαντική μείωση του ICER (Πίνακας 3.19).

Πίνακας 3.19**Αποτελέσματα Ανάλυσης με διαφορετική πιθανότητα προόδου της νόσου**

ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΚΟΣΤΟΣ (€)	QALY	LYG	Πρόσθετη Δαπάνη (€)	Πρόσθετα LY	Πρόσθετα QALY	ICER (€/LYG)	ICER (€/QALY)
ERIBULIN	53446,13	0,799369	1,441356	186,4483	0,171251	0,101037	1088,745	1845,352
TPC	53259,68	0,698333	1,270105					

Στη βασική μελέτη το ποσοστό προεξόφλησης που χρησιμοποιήθηκε τόσο στο κόστος όσο και στην αποτελεσματικότητα ήταν 3,5%. Για την ανάλυση ευαισθησίας εφαρμόστηκε προεξοφλητικό επιτόκιο της τάξης του 5% και παρατηρήθηκε μια μικρή διαφορά τόσο στο κόστος όσο και στην αποτελεσματικότητα με τον ICER να κυμαίνεται περίπου στα ίδια επίπεδα (Πίνακας 3.20).

Πίνακας 3.20**Αποτελέσματα Ανάλυσης με προεξοφλητικό επιτόκιο 5%**

ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΚΟΣΤΟΣ (€)	QALY	LYG	Πρόσθετη Δαπάνη (€)	Πρόσθετα LY	Πρόσθετα QALY	ICER (€/LYG)	ICER (€/QALY)
ERIBULIN	53409,2	0,799017	1,440562	489,5189	0,178565	0,104967	2741,41	4663,559
TPC	52919,68	0,694051	1,261997					

Τέλος, περίπου το ίδιο παρατηρείται και στην αλλαγή της χρησιμότητας στο στάδιο της προόδου της νόσου. Από το 0,496(NICE) που χρησιμοποιήθηκε στη βασική μελέτη εφαρμόστηκε η χρησιμότητα που πρότεινε η μελέτη της ίδια της εταιρείας παραγωγής του Eribulin δηλαδή 0,679. Εδώ παρόλο που η αλλαγή στο κόστος δεν είναι μεγάλη παρατηρείτε σημαντική αύξηση των κερδισμένων QALY's με τον ICER να μειώνεται στα 5342,917€/QALY(Πίνακας 3.21).

Πίνακας 3.21

Αποτελέσματα Ανάλυσης με διαφορετική τιμή χρησιμότητας στο στάδιο προόδου της νόσου (PD)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΚΟΣΤΟΣ (€)	QALY	LYG	Πρόσθετη Δαπάνη (€)	Πρόσθετα LY	Πρόσθετα QALY	ICER (€/LYG)	ICER (€/QALY)
ERIBULIN	54302,1	1,003361	1,46316	679,2962	0,184395	0,12714	3683,917	5342,917
TPC	53622,8	0,876221	1,278765					

Συμπερασματικά ο δείκτης ICER δεν δείχνει να επηρεάζεται από την αλλαγή στο προεξοφλητικό επιτόκιο ούτε όμως από τη διαφορετική τιμή χρησιμότητας στο στάδιο της προόδου της νόσου. Ωστόσο φαίνεται να είναι ευαίσθητος στη μεταβολή της πιθανότητας προόδου της νόσου.

Η επίδραση που έχει η αύξηση της πιθανότητας κατά 0.001 στην πρόοδο της νόσου κατά την πάροδο των 60 μηνών που τρέχει το μοντέλο μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι όλο και περισσότεροι ασθενείς θα μεταβαίνουν σε TPC θεραπεία η οποία κοστολογείται χαμηλότερα από την θεραπεία με Eribulin ενώ ταυτόχρονα παρατηρείται και μείωση στα QALY's. Παρά τις παρατηρήσεις που έγιναν από την ανάλυση ευαισθησίας, οι πιθανές αλλαγές στον ICER δεν είναι σε θέση να ορίσουν την παρούσα μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας ως μη οικονομικά αποδεκτή και αυτό γιατί απέχουν κατά πολύ από το κατώφλι πληρωμών που έχει οριστεί στο μοντέλο μας.

4 ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΣΥΖΥΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

4.1 Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του καινοτόμου αντινεοπλασματικού φαρμάκου Eribulin σε σύγκριση με τα ευρέως χημειοθεραπευτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική, ως τρίτη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Το Eribulin θεωρείται μια πρωτοποριακή ογκολογική θεραπεία λόγω όχι μόνο του ιδιαίτερου μηχανισμού δράσης του αλλά και επειδή η φαρμακοτεχνική του μορφή δεν χρειάζεται ανασύσταση ή διάλυση όπως των περισσότερων χημειοθεραπειών, έχει σύντομο χρόνο χορήγησης (2-5 λεπτά IV) και δεν χρειάζεται η προ-χορήγηση φαρμάκων που να προλαμβάνουν τυχόν υπερευαισθησίες κατά τη χρήση της συγκεκριμένης χημειοθεραπείας. Το Eribulin φαίνεται να βελτιώνει το OS και την ποιότητα ζωής των ασθενών όπως επίσης δείχνει να έχει ένα ευνοϊκότερο προφίλ ασφαλείας σε σχέση με τα φάρμακα της ομάδας TPC.

Η ανάλυση στηρίχθηκε στην οπτική του Εθνικού Συστήματος Υγείας της Ελλάδας για ιατρικές πράξεις που έγιναν σε δημόσιες δομές, με αποτέλεσμα να εξαιρεθούν οι έμμεσες δαπάνες. Ακόμη, αποκλείστηκαν δαπάνες για ιατρικές πράξεις και υγειονομικές παροχές, που έλαβαν χώρα σε ιδιωτικές δομές. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με βάση τα ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής (QALY's) και το προσδόκιμο επιβίωσης (LY's). Οι τιμές χρησιμότητας αντλήθηκαν από το NICE, με τις όποιες διαμορφώσεις υπέστησαν είτε από την ίδια την εταιρεία (EISAI) όσο και από την ομάδα εργασίας του NICE (ERG). Με αυτό τον τρόπο η τιμή χρησιμότητας για την μη εξέλιξη της νόσου ορίστηκε 0,703 και για την πρόοδο της νόσου 0,496. Για την διεξαγωγή της μελέτης χρησιμοποιήθηκε μοντέλο Markov με χρονικό ορίζοντα 60 μηνών, όπου θεωρητικά ισοδυναμεί με τη διάρκεια ζωής των ασθενών με προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Τέλος για την ανάλυση ορίστηκε ετήσιο προεξοφλητικό επιτόκιο 3,5%.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι η δια βίου δαπάνη ανά ασθενή της ομάδας παρέμβασης (Eribulin) ανέρχεται στα 54302,1€ με όφελος 0,810902QALY's. Η διαφορά της δια βίου δαπάνης ανά ασθενή μεταξύ των δύο ομάδων υπολογίστηκε στα 679,2962€ και η διαφορά οφέλους στα 0,108152QALY's ή 0,184395LY's. Το ICER (δείκτης πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας) υπολογίστηκε ότι ήταν 6280,934€

ανά κερδισμένο QALY. Παρόλο που στην Ελλάδα δεν έχει οριστεί οικονομικό κατώφλι επιλογής μιας παρέμβασης, το ποσό των 6280,934€ με βάση άλλα συστήματα υγείας και λήπτες αποφάσεων θεωρείται αρκετά χαμηλό .

Μετά την ανάλυση ευαισθησίας που πραγματοποιήθηκε παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των μεθόδων τόσο στο κόστος όσο και στην αποτελεσματικότητα. Η μεταβλητή που επηρέασε περισσότερο τον ICER ήταν η αύξηση των πιθανοτήτων κατά 0,001 που προκλήθηκε κατά την πρόοδο της νόσου στο χρονικό διάστημα των 60 μηνών που έτρεξε το μοντέλο. Από την άλλη πλευρά η αύξηση στο προεξοφλητικό επιτόκιο στο 5% και η αλλαγή της τιμής χρησιμότητας στο στάδιο της προόδου προς το θάνατο δεν προκάλεσαν μεγάλες μεταβολές στο ICER. Τα ευρήματα αυτά συνάδουν με την οικονομική μελέτη του NICE (NICE, Eribulin for treating locally advanced or metastatic breast cancer after two or more prior chemotherapy regimens -ID964, <https://www.nice.org.uk/>)

4.1.1 Περιορισμοί Μελέτης

Η παρούσα μελέτη έχει βασιστεί σε ορισμένους περιορισμούς. Αυτοί οι περιορισμοί είναι πιθανό να επηρεάσουν το αποτέλεσμα εάν αποκλίνουν σημαντικά από την πραγματικότητα. Καθώς δεν βρέθηκαν στοιχεία για το μέσω ύψος και βάρος των γυναικών με καρκίνο του μαστού στην Ελλάδα χρησιμοποιήθηκαν τα στοιχεία του πληθυσμού της Μεγάλης Βρετανίας. Έτσι σε περίπτωση μικρότερης δόσης θα μειωνόταν η δαπάνη απόκτησης του φαρμάκου άρα και ο ICER. Ακόμα δεδομένου ότι η μελέτη έγινε με βάση το Εθνικό Σύστημα Υγείας της Ελλάδας εξαιρέθηκαν από τον υπολογισμό του κόστους δαπάνες για την παρηγορητική φροντίδα και για το τέλος της ζωής των ασθενών, στοιχεία τα οποία μπορούν σε μεγάλο βαθμό να επηρεάσουν τον ICER. Ένας ακόμα σημαντικός περιορισμός έχει να κάνει με τον υπολογισμό του κόστους των ανεπιθύμητων ενεργειών. Λόγω έλλειψης πληροφοριών για τον τρόπο διαχείρισης και αντιμετώπισης τους στην Ελλάδα, ζητήθηκε η γνώμη ειδικού ογκολόγου σε συνάρτηση με δεδομένα που αντλήθηκαν από την βιβλιογραφία. Από τον υπολογισμό του κόστους εξαιρέθηκαν ακόμα οι δαπάνες σε ιδιωτικές δομές και οι ιατρικές πράξεις που αποζημιώνονται από τον Εθνικό Οργανισμό Παροχής Υπηρεσιών Υγείας (ΕΟΠΥΥ). Όσον αφορά τις χρησιμότητες, αντλήθηκαν από την οικονομική μελέτη του NICE διότι δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις χρησιμότητες σε κάθε κατάσταση υγείας για τον ελληνικό πληθυσμό. Ως εκ τούτου, όσο περισσότερο αποκλίνουν οι παραδοχές που έγιναν από την πραγματικότητα τόσο περισσότερο επηρεάζονται τα αποτελέσματα της

ανάλυσης και κατ' επέκταση ο δείκτης ICER. Τέλος, είναι σημαντικό να αναφερθεί πως η αξιολόγηση του δείκτη ICER έγινε βάση των ορίων του NICE. Στην Ελλάδα δεν έχουν ακόμη διαμορφωθεί ανάλογα όρια προσαρμοσμένα στο μέγεθος της οικονομίας της χώρας και στο κατά κεφαλήν Ακαθόριστο Εγχώριο Προϊόν, συμπεριλαμβάνοντας όχι μόνο τις προτιμήσεις της ελληνικής κοινωνίας αλλά και των ίδιων των ασθενών.

4.1.2 Σύγκριση με Άλλες Μελέτες

Μετά από εκτενή βιβλιογραφική απασχόληση, η παρούσα μελέτη θεωρείται η πρώτη που εξετάζει τη σχέση κόστους αποτελεσματικότητας του Eribulin ως τρίτη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού στην Ελλάδα. Με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας ανάλυσης, το Eribulin συγκρινόμενο με την ήδη εφαρμοσμένη κλινική πρακτική σε φαρμακοθεραπεία στους ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού θεωρείται οικονομικά αποδοτική επιλογή θεραπείας στις τρέχουσες τιμές για το Εθνικό Σύστημα Υγείας στην Ελλάδα. Τα αποτελέσματα δεν είναι εύκολο να συγκριθούν με αυτά της διεθνούς βιβλιογραφίας καθώς καμία από τις τέσσερις δημοσιευμένες μελέτες που αναφέρθηκαν και στον πίνακα 3.11 δεν συνάδει απόλυτα με τον τελικό στόχο της παρούσας μελέτης εξαιρουμένη η μελέτη που διεξήχθη από το NICE.

Ωστόσο σε μια από τις αναλύσεις κόστους-αποτελεσματικότητας (Tremblay et al., 2015) όπου τα αποτελέσματα περιορίστηκαν σε ασθενείς με HER-2 αρνητικό μεταστατικό του μαστού το Eribulin εγκρίθηκε και ως δεύτερη σειρά θεραπείας. Αύτη η μελέτη έγινε από την οπτική του Ισπανικού Συστήματος Υγείας. Η αντίσταση στην συστηματική θεραπεία, τόσο στη στοχευμένη όσο και στην κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, είναι μια αναπόφευκτη και ατυχής πραγματικότητα ιδιαίτερα για τις γυναίκες με καρκίνο του μαστού HER-2 αρνητικό. Η πάθησή τους δείχνει να είναι περισσότερο ανθεκτική στις υπάρχουσες θεραπείες και αυτό οδηγεί στην χρήση νέων χημειοθεραπευτικών που εφαρμόζουν αποδοτικότερα στη συγκεκριμένη ομάδα πληθυσμού. Σε αυτή την μελέτη συγκρίθηκε το Eribulin ως δεύτερη γραμμή θεραπείας με το Capecitabine και το Vinorelbine, και ως τρίτη γραμμή θεραπείας με το TPC. Και στις δύο περιπτώσεις έδειξε μεγαλύτερο οριακό όφελος και σε LY's αλλά και σε QALY's. Επίσης το ICER για το Eribulin ως δεύτερη γραμμή θεραπείας υπολογίστηκε μεγαλύτερο από το ICER ως Τρίτη γραμμή θεραπείας με τιμές σε LY's (€35,149 vs €24,884) και σε QALY's (€37,152 vs €35,484). Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα της μελέτης του Tremblay και της παρούσας

μελέτης θα μπορούσαμε να υποστηρίξουμε πως η μεγάλη διαφορά στον ICER οφείλεται κυρίως στο γεγονός πως στην Ελλάδα δεν διατίθενται δεδομένα για το κόστος της παρηγορητικής φροντίδας και το κόστος στο τέλος της ζωής των ασθενών, τα οποία θεωρούνται αρκετά υψηλά. Ακόμα υπάρχουν διαφορές στα κόστη των φαρμάκων οι οποίες αν και μικρές δεν είναι αμελητέες.

Μια ακόμα ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του Eribulin έναντι τριών από τα πιο αποδοτικά φάρμακα της ομάδας TPC (EMBRACE-trial) έγινε σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού οι οποίοι έχουν λάβει ήδη τουλάχιστον δυο χημικοθεραπευτικά σχήματα (Lopes *et. al.*, 2012). Η συγκεκριμένη ανάλυση ακολούθησε την οπτική του αγοραστή υπηρεσιών υγείας (Medicare) στις Η.Π.Α. Με βάση τον ICER αλλά και το κατώφλι πληρωμών (\$120,000/QALY) στις Η.Π.Α, το Eribulin δεν θεωρείται οικονομικά και κλινικά αποδοτικό σε σχέση με τα τρία πιο αποδοτικά φάρμακα της ομάδας TPC από την μελέτη EMBRACE, αφού υπολογίστηκε στα \$213,742/QALY. Βασικός παράγοντας της μεγάλης τιμής του ICER αποτελεί η τιμή του Eribulin που είναι πολλαπλάσια σε σχέση με την τιμή του στην Ευρώπη και συγκεκριμένα στην Ελλάδα. Επίσης το Eribulin βρίσκεται ακόμα υπό πατέντα, ενώ τα συγκρινόμενα φάρμακα έχουν φθηνότερα γενόσημα στην αγορά.

Όσον αφορά το NICE η επιτροπή κατέληξε στο ότι το Eribulin προτείνεται σαν επιλογή αντιμετώπισης του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου του μαστού σε ενήλικους ασθενείς που δεν έχουν ανταποκριθεί μετά από τουλάχιστον δυο χημειοθεραπευτικά σχήματα. Αυτή η απόφαση βασίστηκε στην εξέταση δυο αναλύσεων, της ίδιας της εταιρίας παραγωγής του φαρμάκου (EISAI) αλλά και της ομάδας η οποία είναι υπεύθυνη για τον έλεγχο όλων των δεδομένων που υπέβαλλε η εταιρία στο NICE (evidence review group-ERG). Η επιτροπή συμπέρανε πως η ορθή προσέγγιση μοντελοποίησης είναι αβέβαιη, γι' αυτό και ο πιο εύλογος δείκτης κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) για το Eribulin σε σύγκριση με τη θεραπεία επιλογής του γιατρού (TPC) είναι πιθανό να είναι μεταξύ της βασικής περίπτωσης ICER της εταιρίας (£35,624/QALY) και της αναθεωρημένης βασικής μελέτης από την ομάδα ERG (ICER: £62,672/QALY). Παρόλο που δεν είναι δυνατό να προσδιοριστεί ακριβής ICER για το Eribulin σε σύγκριση με την TPC, θεωρήθηκε πως ορισμένες από τις υποθέσεις της ομάδας ERG βασίστηκαν σε εξαιρετικά συντηρητικά σενάρια. Έτσι η επιτροπή έκρινε ότι το πιο αξιόπιστο μέτρο ICER θα ήταν πολύ χαμηλότερο από αυτό που υπολόγισε η ομάδα ERG και πιθανότατα κάτω από £50,000/QALY. Ωστόσο, έκρινε ότι αν το ποσοστό των ατόμων που έλαβαν vinorelbine και gemcitabine στην ομάδα TPC αυξηθεί, με βάση

την κλινική πρακτική του Ηνωμένου Βασιλείου, το ICER θα υποστεί περαιτέρω μειώσεις. Με βάση τις παραπάνω παραδοχές η επιτροπή του NICE ήταν ικανοποιημένη, ότι το ICER για το Eribulin ήταν αποδεκτό δεδομένου του επιπλέον βάρους που μπορεί να αποδοθεί στα κερδισμένα QALY για μία θεραπεία που πληροί τα κριτήρια λήξης της ζωής των ασθενών.

Σε γενικές γραμμές και κυρίως βάση της μελέτης του NICE, παρόλο που το Eribulin σχετίστηκε με μεγαλύτερα κόστη έδωσε ταυτόχρονα καλύτερα QALY's σε σχέση με τις ήδη υπάρχουσες θεραπείες. Λόγω της έλλειψης σχετικών οικονομικών μελετών στη βιβλιογραφία, η σύγκριση με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δεν ήταν ιδιαίτερα εύκολη. Πάραυτα, η μεγάλη διαφορά που παρατηρήθηκε στον υπολογισμό του ICER στην παρούσα μελέτη με τις συγκρινόμενες μελέτες προκύπτει κυρίως για δύο λόγους, πρώτων διότι το κόστος των φαρμάκων και ειδικά του Eribulin στην Ελλάδα σε σύγκριση με την Ισπανία, το Ηνωμένο Βασίλειο και κυρίως με της Η.Π.Α είναι πολύ χαμηλότερο και δεύτερον γιατί στην Ελλάδα δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά την χρήση των πόρων και την κοστολόγηση τους στην παρηγορητική φροντίδα των ασθενών αλλά και στην φροντίδα που λαμβάνουν στο τέλος της ζωής του, όπου οι ανάγκες τους είναι ιδιαίτερα αυξημένες. Ένας ακόμα λόγος της διαφοράς του ICER της παρούσας μελέτης με τις συγκρινόμενες, όχι τόσο σημαντικός αλλά μη αμελητέος, θα μπορούσε να θεωρηθεί η διαφοροποίηση στην κοστολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Στη δική μας μελέτη η οποία βασίστηκε στη μελέτη EMBRACE για τις ανεπιθύμητες ενέργειες αποκλείστηκε η κοστολόγηση της εμπύρετης ουδετεροπενίας. Η εμπύρετη ουδετεροπενία έχει ένα αρκετά ακριβό πρωτόκολλο αντιμετώπισης το οποίο με βάση το NICE κοστολογείται στις ~£6.060.

4.2 Συμπεράσματα

Προς το παρόν δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για το μεταστατικό καρκίνο του μαστού και η μακροπρόθεσμη πρόγνωση είναι κακή. Ο σκοπός της θεραπείας σε αυτή τη φάση είναι να παρατείνει τη ζωή χωρίς να επηρεάσει δυσμενώς την ποιότητα της. Ο μέσος όρος επιβίωσης στις γυναίκες οι οποίες δεν λαμβάνουν θεραπεία σε αυτό το στάδιο είναι 12 μήνες ένα σε αυτές που λαμβάνουν θεραπεία είναι 18-24 μήνες. Στο σημείο της θεραπείας όπου επιλέγεται να τοποθετηθεί το Eribulin, δηλαδή μετά από τουλάχιστον δυο θεραπευτικά σχήματα προχωρημένης νόσου, η επιβίωση αναμένεται να είναι μικρή.

Γενικά οι ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού που έχουν λάβει ήδη άλλα χημειοθεραπευτικά σχήματα, έχουν περιορισμένες επιλογές στην περαιτέρω αντιμετώπιση της νόσου. Ακόμα όλο και περισσότεροι ασθενείς προχωρημένου σταδίου δεν δείχνουν να επωφελούνται από τις υπάρχουσες θεραπείες και με βάση το NICE δεν υπάρχουν και μελέτες οι οποίες να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα κάποιας νέας μονοθεραπείας που να επιμηκύνει την διάρκεια της ζωής τους. Το Eribulin είναι μια νέα θεραπεία η οποία έχει θεωρηθεί αποδοτική όσον αφορά την επιμήκυνση της ζωής των ασθενών οι οποίοι βρίσκονται σε τελικό στάδιο της νόσου.

Η εκτίμηση της αξίας της παρούσας παρέμβασης έδειξε ότι το Eribulin θεωρείται μια οικονομικά αποδοτική επιλογή. Ωστόσο, επειδή για το άμεσο κόστος που σχετίζεται με το μεταστατικό καρκίνο του μαστού οι πληροφορίες είναι αρκετά περιορισμένες σε αντίθεση με την τοπικά προχωρημένη νόσο, θα θεωρούνταν εύλογος ο διαχωρισμός τους όσον αφορά την μελέτη κόστους αποτελεσματικότητας του Eribulin σε σχέση με τις υπάρχουσες θεραπείες. Ακόμα, είναι σημαντικό να ποσοτικοποιηθεί το κόστος και τα πλεονεκτήματα των παρεμβάσεων κατά τη διάρκεια του τελικού σταδίου του καρκίνου του μαστού διότι θα αποτελέσει σημαντικό στοιχείο στην προσπάθεια εξοικονόμησης δαπανών. Ασθενείς με προχωρημένη νόσο και κυρίως με μετάσταση πέρα από τις πολλές νοσοκομειακές εισαγωγές και την μεγάλη διάρκεια ενδονοσοκομειακής περίθαλψης, λαμβάνουν και πολύ μεγάλη υποστηρικτική φροντίδα στο σπίτι, η οποία με βάση τα ελληνικά δεδομένα δεν είναι καν ορισμένη. Προκειμένου λοιπόν να ανακουφιστεί ο νοσοκομειακός τομέας από την πίεση της οξείας φροντίδας κρίνεται απαραίτητη η επένδυση σε κοινωνικές υπηρεσίες ή σε παροχή φροντίδας στο σπίτι. Επιπλέον μελέτες έχουν δείξει πως οι πιο ηλικιωμένες ασθενείς με προχωρημένη νόσο κοστίζουν λιγότερο από τις νεότερες. Αυτό οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι στις μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες γίνεται μικρότερη χρήση ακριβών χημειοθεραπειών αλλά και ακτινοθεραπείας. Μελλοντική έρευνα θα μπορούσε να εστιάσει στην ηλικία όσον αφορά τις θεραπευτικές επιλογές.

Σε περαιτέρω μελέτες θα πρέπει να διερευνηθούν οι τιμές χρησιμότητας των καταστάσεων υγείας στην Ελλάδα έτσι ώστε να εκτιμηθεί με μεγαλύτερη βεβαιότητα η επίδρασή τους στον ICER της παρούσας μελέτης. Επιπλέον, στην Ελλάδα η λήψη απόφασης διάθεσης πόρων σε μια παρέμβαση στερείτε ένα στοιχειώδες οδηγό σύγκρισης του κόστους-αποτελεσματικότητας δράσεων και αυτός είναι η ύπαρξη ενός ορίου

αποδοχής. Αυτό το κατώφλι μπορεί να διευκολύνει τους υπεύθυνους στις λήψεις αποφάσεων στην σωστή κατανομή πόρων και τη χάραξη πολιτικής υγείας.

Σε κάθε περίπτωση, ανεξάρτητα με τις επιλογές που γίνονται για την περιστολή των δαπανών και τον έλεγχο του κόστους, προέχει η ανθρωποκεντρική προσέγγιση των καταστάσεων.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΞΕΝΗ

1. Agarwal S., Pappas L., Neumayer L., Kokeny K., Agarwal J. (2014) Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. *JAMA Surgery.*; 149:267-274.
2. Allemani C. et al. (2015), “Global Surveillance of Cancer Survival 1995-2009: Analysis of Individual Data for 25.676.887 Patients from 279 Population-based Registries in 67 Countries (CONCORD-2)”, *The Lancet*, Vol. 385, pp. 977-1010, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62038-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62038-9)
3. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018. Atlanta: *American Cancer Society, Inc.* 2017
4. Bellavance E.C., Kesmodel SB. (2016) Decision-Making in the Surgical Treatment of Breast Cancer: Factors Influencing Women’s Choices for Mastectomy and Breast Conserving Surgery. *Front Oncology.*; 6:74
5. Benson JR., Jatoi I., Toi M. (2016) Treatment of low-risk ductal carcinoma in situ: in nothing better than something? *Lancet Oncology.*; 17: e442-e451
6. Bentzon N., Durning M., Rasmussen B.B., Mouridsen H., Kroman N., (2007). Prognostic effect of estrogen receptor status across age in primary breast cancer. *International Journal of Cancer.* Volume122, Issue 5
7. Brayton T., Snyder E. (2013). The clinical Breast Exam: A skill that should not be abandoned. 28(5): 719-722
8. Brazier, J.E., Roberts, J. and Deverill, M. (2002) The estimation of preference-based measure of health from the SF-36. *Journal of Health Economics*, 21 (2). pp. 271-292. ISSN 0167-6296
9. Brown M.M, Brown G.C., Sharma S., Landy J. (2003) Health care economic analyses and value based medicine. *Survey of Ophthalmology*;48(2): 204-223
10. Burstein HJ., Temin S., Anderson H., et al. (2014) Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. *Journal of Clinical Oncology.*; 32: 2255-2269
11. Byrne C., Schaiper C., Wolfe J., Parekh N., Salane M., Brinton LA., et al. (1995) Mammographic features and breast risk: Effects with time, age and menopause status. *Journal of the National Cancer Institute.*, 87:1622-1629

12. Chen YY, Hwang ES, Roy R. et al. (2009) Genetic and phenotypic characteristics of pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast. *American Journal of Surgical Pathology*.; 33:1683-1694
13. Cortes J., et al. (2011) Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase-3 open label randomized study. *Lancet*; 377: 914-23
14. Cristofanilli M., Gonzalez-Angulo A., Sneige N., et al. (2005) Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcome. *Journal of Clinical Oncology*.; 23:41-48
15. Cullis, J. (1993), Economics of health care financing-the visible hand by Cam Donaldson and Karen Gerard Macmillan: Basingstoke, 1993. No. of pages: ix & 217. ISBN 0-333-53870-6. *Health Economics*, 2:291. doi:10.1002/hec.4730020312
16. Culyer A.J. (2015), Efficiency, equity and equality in health and health care, CHE Research Paper 120, University of York, Centre for Health Economics
17. Donaldson C., Gerard K. (1993). Economics of healthcare financing: The visible hand. *St. Martin's press*. ISBN 0312090897
18. Drummond M.F. (1992). Cost of illness studies: a major headache? *Pharmacoeconomics*, 2(1), 1-4
19. Drummond M.F., O' Brien B.J., Stoddart G.L., Torrance G.W. (1997). Μέθοδοι οικονομικής αξιολόγησης των προγραμμάτων υγείας. 1η έκδοση. *Oxford: Oxford University Press*. Μετάφραση στα Ελληνικά από Ρούσσο Ν., Ματσαγγάνη Μ., (2002). Αθήνα, Εκδόσεις Κριτική
20. Drummond M.F., Sculpher M.J., Claxton K., Stoddart G.L., Torrance G.W. (2015). Methods for the economic evaluation of Health Care Programs, Fourth edition, Oxford
21. Dubois R (2016), Cost-effectiveness thresholds in the USA: are they coming? Are they already here? *J. Comp. Eff. Res.*, 5(1), p.9-11
22. Eberl MM., Sunga AY., Farrell CD., Mahoney MC. (2005). Patients with a family history of cancer: identification and management. *Journal of the American Board of Family Medicine*, 18: 211-217
23. Ehemann CR., Shaw KM., Ryerson AB., Miller JW., Ajani UA., White MC. (2009) The changing incidence of in-situ and invasive ductal and lobular breast carcinomas. *Cancer Epidemiological Biomarkers Prev.*; 18(6):1763-1769

24. Ellisen LW., Haber DA. (1998) Hereditary breast cancer. *Annual Review of Medicine.*, 49: 425-436
25. Farid M., (2007) Essentials of Diagnostic Breast Pathology, Practical Approach. 1st edition, Berlin: Springer; ISBN 978-3-540-45117-4
26. Fattaneh AT., Peter D. (2003) WHO Classification Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. *IARC Press.*, Lyon, France;
27. Fayanju OM., Stoll CR., Fowler S., Colditz GA., Margenthaler JA. (2014) Contralateral prophylactic mastectomy after unilateral breast cancer: a systemic review and meta-analysis. *Annals of Surgery.*; 260: 1000-1010
28. Greene MH. (1997) Genetics of breast cancer. *Mayo Clinic Proceedings.*; 72: 54-65
29. Guiliano AE., Connolly JL., Edge SB., et al. (2017) Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer Journal Clinic.*; 67:290-303
30. Hind N., Tracy W., Aleodor A., Jyotirmoy D., Volkan A., Daniel V. (2001) Clinicopathologic analysis of invasive micropapillary. *Modern Pathology.*; 14: 836841
31. Kelsey JL., Gammon MD., John EM. (1993) Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiology Reviews.*, 15:36-47
32. Klijn JG., Blamey RW., Boccardo F., et al. (2001) Combined tamoxifen and lutenizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *Journal of Clinical Oncology.*; 19:343-353
33. Krug D., Baumann R., Budach W., et al. (2017) Current controversies in radiotherapy for breast cancer. *Radiation Oncology.*; 12:25
34. Kunst AE, Mackenbach JP. (1995) Measuring socioeconomic inequalities in health. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen,
35. Lakhani SR., Ellis IO., Schnitt SJ, Tan PH, Van de Vijver MJ., (2012) eds. WHO Classification of Tumors of the Breast. Fourth edition, IARC, Lyon. ISBN.13.
36. Leonard Da Silva, Sunil R Lakhani (2010). Pathology of hereditary breast cancer. *Modern Pathology*, 23: S46-S51; doi: 10.1038/modpathol.2010.37
37. Long AF, Harrison S., (1985) Health services performance: Effectiveness and efficiency. *Croom Helm*, USA,
38. Lyman GH., Somerfield MR., Bosserman LD., Perkins CL., Weaver DL., Giuliano AE. (2016) Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients with Early-Stage Breast

- Cancer: American Society of Clinical Oncology. Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*.: JCO201671094.
39. Makki. (2015) Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clinical Medicine Insights: Pathology*:8 23-31 doi: 10.4137/CPath.S31563
 40. Maniadakis N. et.al. (2009). Economic evaluation of taxane-based first-line chemotherapy in the treatment of patients with metastatic breast cancer in Greece: an analysis alongside a multicenter, randomized phase III clinical trial. *Annals of Oncology* 20: 278-285
 41. Mauri D., Pavlidis N., Ioannidis JP. (2005) Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *Journal of National Cancer Institute*.; 97:188-194
 42. Maynard AK. (1982) The regulation of public and private health care markets. In McLachlan G, Maynard AK (eds) *The private/public mix for health: The prevalence and effects of change. Nuffield Provincial Hospitals Trust, London* ,
 43. NICE, Eribulin for treating locally advanced on metastatic breast cancer after two or more prior chemotherapy regimens(ID964), <https://www.nice.org.uk/>
 44. OECD (2017), *Health at a Glance 2017: OECD Indicators*, *OECD Publishing*, Paris, http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2017-en
 45. OECD (2014), *OECD Reviews of Health Care Quality: Czech Republic 2014: Raising Standards*, *OECD Publishing*, Paris, <http://dx.doi.org/10.1787/9789264208605-en>.
 46. OECD (2013), *Cancer Care: Assuring Quality to Improve Survival*, *OECD Publishing*, Paris, <http://dx.doi.org/101787/9789264181052-en>
 47. Pagani O., Regan MM., Walley BA., et al. (2014) Adjuvant Exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *The New England Journal of Medicine*.; 371: 107-118
 48. Pearson, M. (2002). Income Distribution and Poverty in the OECD area. *OECD Economic Studies*, 2002(1), 7-38
 49. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB. et al. (2000) Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*.; 406: 746-748
 50. Peter S., Lakhani SR. (2009) Recent developments in the molecular pathology of breast cancer. *Breast Cancer*.; 98:23-27

51. Ramond EH., Perez EA., Bryant J., et al. (2005) Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *The New England Journal of Medicine.*; 353: 1673-1684
52. Renehan AG., Zwahlen M., Minder C., O'Dowyer ST., Shalet SM., Egger M. (2004) Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, cancer risk: Systematic review and meta-regression analysis. *Lancet*, 363:1346-1353
53. Saslow D., Boetes C., Burke W., Harms S., Leach MO., Lehman CD., Morris E., Pisano E., Schnall M., Sener S., Smith RA., Warner E., Yaffe M., Andrews KS., Russell CA. (2007) American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer Journal of Clinicians.*; 57: 75-89
54. Shac C., Tendulkar R., Smile T. et al. (2016) Adjuvant Radiotherapy in Early-Stage Breast Cancer: Evidence-Based Options. *Annals of Surgical Oncology.*; 23:3880-3890
55. Shawarby MA, Al-Tamimi DM., Ahmed A. (2013) Molecular classification of breast cancer: an overview with emphasis on ethnic variations and future perspectives. *Saudi Journal of Medicine and Medical Sciences.*; 1:14-19
56. Sparano JA., Gray RJ., Makower DF., et al. (2015) Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine.*; 373: 2005-2014
57. Vahabi M. (2003). Breast cancer screening methods: a review of the evidence. *Health care Women INT.* 24(9): 773793
58. Wagstaff A. (1999) Equity in the finance of health care: Some further international comparisons. *Journal of Health Economics*, 18:263-290
59. Walter E. & Zehetmayr S., (2006). Guidelines on health economic Evaluation-Consensus paper. *Inst Pharmacoeconomic Res.*
60. Wazir U., Wazir A., Wells C., Mokbel K. (2016) Pleomorphic lobular carcinoma in situ: Current evidence and systemic review. *Oncology Letters.*; 12:4863-4868
61. WHO (2014).” WHO Position Paper on Mammography Screening”, Geneva.
62. Ziegler RG, Hoover RN., Pike MC., Hildesheim A., Nomura AM., West DW. et al. (1993) Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *Journal of National Cancer Institute.*; 85: 1819-1827

ΕΛΛΗΝΙΚΗ

1. Βαλαής Ι., (2008), Διαχείριση βιοϊατρικής τεχνολογίας, Σημειώσεις μαθήματος, Τμήμα Τεχνολογίας Ιατρικών Οργάνων, Αθήνα
2. Γείτονα Μ, Κυριόπουλος Γ. (2000) Ισότητα και αποδοτικότητα στην υγεία: Θεωρητική ανάλυση και εμπειρικές προσεγγίσεις. Στο: Δολγέρας Α, Κυριόπουλος Γ (Συντ.) Ισότητα, αποτελεσματικότητα και αποδοτικότητα στις υπηρεσίες υγείας. Εκδόσεις Θεμέλιο, Κοινωνία και Υγεία, Αθήνα
3. Ευρωπαϊκή Ένωση, Μάιος 2011, Ενεργός γήρανση: τοπικές και περιφερειακές λύσεις
4. Ζαφράκας Μ., Τσαλίκης Τ., Τζεβελέκης Φ., Αργυρίου Θ., Ταρλατζής Β. (2009) Πρωτογενής και Δευτερογενής Πρόληψη του Καρκίνου του Μαστού. Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία. 21(2): 138-147
5. Κυριόπουλος Γ, Οικονόμου Χ, Γεωργούση Ε, Γείτονα Μ. (1999) Τα οικονομικά της υγείας από το Α ως το Ω. Εκδόσεις Εξάντας, Πολιτικές Υγείας, Αθήνα,
6. Κυριόπουλος Γ., Νιάκας Δ., (1994) Θέματα Οικονομικών και Πολιτικής Υγείας, Κέντρο Κοινωνικών Επιστημών και Υγείας, Αθήνα,
7. Οικονόμου, Χ. (2016). Γιάννης Ν. Υφαντόπουλος, Τα οικονομικά της υγείας. Θεωρία και πολιτική, Εκδόσεις Gutenberg, Αθήνα, 2006, β' έκδοση, σελ. 661. Social Cohesion and Development, 1(2), 105-107
8. Σούλης Σ. (1998), Οικονομική της Υγείας. Επιμέλεια Γ. Δουμουλάκης. Αθήνα. Εκδόσεις Παπαζήση
9. Υπουργείο Υγείας Υ4α/οικ.2884, 2012. Εγκύκλιος: Διευκρινήσεις σχετικά με την εφαρμογή των ΚΕΝ, Αθήνα: s.n.
10. Υφαντόπουλος Γ.Ν. (2003) Τα Οικονομικά της Υγείας. Θεωρία και Πολιτική, Τυπωθήτω, Αθήνα
11. ΦΕΚ 1702 Β', 2012. Υ4α/οικ.85649. Κλειστά Ενοποιημένα Νοσήλια και Ημερήσιο Νοσήλιο στο ΕΣΥ. S.1.: Εθνικό τυπογραφείο
12. ΦΕΚ 62 Α', 1991. ΠΔ 157. Αύξηση αμοιβών ιατρικών επισκέψεων και ιατρικών και οδοντιατρικών πράξεων. S.1.: Εθνικό Τυπογραφείο
13. ΦΕΚ 3458 Α', 2016. ΥΑ Α3(γ)/οικ.76492. Κοστολόγηση και ανακοστολόγηση ιατρικών πράξεων., s.1.: Εθνικό Τυπογραφείο
14. ΦΕΚ 3100 Β', 2011. Υ4α/οικ.138286. Κοστολόγηση Ιατρικών Πράξεων, s.1.: Εθνικό Τυπογραφείο
15. ΦΕΚ 1702 Β', 2012. Υα/οικ.85649. Κλειστά Ενοποιημένα Νοσήλια και Ημερήσιο Νοσήλιο στο ΕΣΥ. S.1.: Εθνικό Τυπογραφείο

16. ΦΕΚ 3054 Β', 2012. Αριθμός ΕΜΠ5 Τροποποίηση της υπ' αριθμός Φ90380/25916/3294/2011 (ΦΕΚ 2456/Β') ΚΥΑ « Ενιαίος Κανονισμός Παροχών Υγείας (Ε.Κ.Π.Υ.). σ.1.: Εθνικό Τυπογραφείο
17. ΦΕΚ 62 Α', 1991. ΠΔ 157. Αύξηση αμοιβών ιατρικών επισκέψεων και ιατρικών και οδοντιατρικών πράξεων. Σ.1.: Εθνικό Τυπογραφείο
18. ΦΕΚ 946 Β', 2012. Υ4α/οικ.18051. Τροποποίηση της αριθ. Υ4α/οικ.85649/2011 κοινής υπουργικής απόφασης «Κλειστά Ενοποιημένα Νοσήλια και Ημερήσιο Νοσήλιο στο ΕΣΥ», Εθν. Τυπογραφείο: σ.η.
19. Χαραλάμπους Α, Ρούσου Ε. (2010) Οι παράγοντες που συνέβαλαν στην «επιδημιολογική μετάβαση» και οι επιπτώσεις της παραπάνω τάσης στην οργάνωση των υπηρεσιών υγείας και τη διαμόρφωση της πολιτικής υγείας. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 2010, 27(6):976-983

ΔΙΑΔΙΚΤΥΟ

1. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer.html>
2. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection.html>
3. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/tests-to-find-out-if-breast-cancer-has-spread.html>
4. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/breast-biopsy.html>
5. <http://www.breastcancer.org/symptoms/testing/types>
6. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
7. <http://www.medlab.gr/>
8. <http://www.moh.gov.gr/>
9. <https://www.eopyy.gov.gr/>
10. <https://www.sfec.gr/>
11. <https://www.oecd.org/>
12. <https://www.who.int/>
13. <https://www.ema.europa.eu/en>
14. <https://www.efpia.eu/>
15. <https://www.galinos.gr/>
16. <https://www.eisai.com/index.html>

17. <https://www.eof.gr/web/guest;jsessionid=c8acb6ae13bf5c5ab54320477fa6>
18. <https://www.ispor.org/>
19. <https://www.nice.org.uk/>
20. <https://www.asco.org/>
21. <https://www.esmo.org/>
22. <https://www.breastcancer.org/>
23. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/breast-cancer/symptoms-causes/syc-20352470>
24. <https://www.iatronet.gr/ygeia/gynaikologia/405/karkinos-toy-mastoy.html>
25. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160816135473/anx_135473_el.pdf
26. http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx
27. <http://www.iflessas.gr/taxinomese-stadiopoiese-karkinou-tou-mastou>
28. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer.html>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

Βιοχημικές	Μοναδιαία Κόστη Εξετάσεων (€)
Αλκαλική Φωσφατάση ALP	5,02
Πυροσταφυλική Τρανσαμινάση ALT ALT/SGPT	4,49
Οξαλοξεική Τρανσαμινάση (AST/SGOT)	4,49
γ-GT	5,02
Κρεατίνη αίματος (CREAT)	4,05
Προσδιορισμός Na στο αίμα	5,22
Προσδιορισμός K στο αίμα	5,22
Ασβέστιο	4,05
Φώσφορος	5,22
Μαγνήσιο	3
LDH-Προσδιορισμός γαλακτικής δεϋρογανάσης	3,43
Ολική Χολερυθρίνη (TBIL)	2,88
Ουρικό οξύ-Προσδιορισμός ουρικού οξέος στο αίμα	2,88
Γλυκόζη- Προσδιορισμός γλυκόζης-σακχάρου στο αίμα (CL)	2,26
Ουρία - Προσδιορισμός ουρίας στο αίμα	2,26
Προσδιορισμός ολικών λευκωμάτων στο αίμα TP	5,22
Αλβουμίνη- Προσδιορισμός αλβουμίνης στο αίμα (ALB)	5.87
Αιματολογικές	
Γενική εξέταση αίματος (αιμοσφαιρίνη- αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, αριθμός λευκών και τύπος αυτών, μετά προσδιορισμού αιματοκρίτου HT)	2,88

Τ.Κ.Ε.- Εξέταση αίματος για ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων	1,76
ΔΕΚ- Δικτυοερυθροκύτταρα	1,5
Καρδιολογικές	
Ηλεκτροκαρδιογράφημα	4,05
Υπέρηχος καρδιάς	8,28

Πηγές: ΕΟΠΥΥ (www.eopyy.gov.gr)-Πρόσβαση 14.03.2019; Maniadakis et al., 2009. Economic evaluation of taxane-based first-line chemotherapy in the treatment of patients with metastatic breast cancer in Greece: an analysis alongside a multicenter, randomized phase III clinical trials.; SPC φαρμάκων; NICE Clinical Guidelines for Advanced Breast Cancer (CG81)

Παρεχόμενη Υπηρεσία	Κόστος (€)
Ημερήσιο Νοσήλιο	60

Πηγή: ΦΕΚ Β' 1702/01 01 2012

ΦΑΡΜΑΚΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΜΟΝΑΔΙΑΙΑ ΤΙΜΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ (€)
Eribulin 0,44mg (2ml vial)	277,87
Vinorelbine oral 20mg (1caps)	55,57
Vinorelbine oral 30mg (1 caps)	76,55
Vinorelbine IV 10mg (1ml vial)	7,15
Vinorelbine IV 50mg (5ml vial)	32,47
Gemcitabine 200mg (5ml vial)	9,86
Gemcitabine 2000mg (50ml vial)	67,24
Docetaxel 20mg (1ml vial)	24,80
Docetaxel 160 mg (8ml vial)	123,72
Paclitaxel 150 mg (25ml vial)	117,05
Doxorubicin 10mg (5ml vial)	6,11
Doxorubicin 50mg (25ml vial)	15,43

Πηγή: Γαληνός (<https://www.galinos.gr/>, Πρόσβαση 27.03.2019)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β

Δαπάνη διαχείρισης ουδετεροπενίας και λευκοπενίας 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού ανά επεισόδιο

Φαρμακοθεραπεία	Δοσολογία	Δόση/ Ημέρα	Οδός Χορήγησης	Κόστος/ Ημέρα (€)	Ουδετεροπενία /Λευκοπενία (€)-(2 ημέρες)
Filgastrim (G-CSF, αυξητικός παράγοντας) *	48mu/0,5ml/ ημέρα	1 φιαλίδιο	IV	22,64	45,28
Σ22X Άλλες νεοπλασματικές διαταραχές χωρίς συνυπάρχουσες παθήσεις- επιπλοκές (ΜΔΝ 2)					638
Συνολική Δαπάνη					683,28

Πηγές: Γαληνός (<https://www.galinos.gr/web/drugs/main/home>, Πρόσβαση 27.03.2019); ΕΟΠΕ: Θεραπευτικά Πρωτόκολλα Χορήγησης Χημειοθεραπευτικών Φαρμάκων Σε Ασθενείς με Νεοπλασματικά Νοσήματα (https://www.hesmo.gr/images/kateuthintiries-odigies/therapeftika-protokola/Therapeutika_protokolla_EOPE-6h_ekdosh.pdf, Πρόσβαση 27.03.2019)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ

Δαπάνη διαχείρισης Αναιμίας 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού ανά επεισόδιο

Παρεχόμενη Υγειονομική Υπηρεσία	Κόστος (€)
Βιοχημικές εξετάσεις	70,58
Αιματολογικές εξετάσεις	6,14
Μετάγγιση αίματος	5,22
Ασκός αίματος	20,96
Ημερήσιο Νοσήλιο	60
Συνολική Δαπάνη	162,9

Πηγές: ΕΟΠΥΥ (www.eopyy.gov.gr) -Πρόσβαση 28.03.2019; ΦΕΚ Β 1702/01.01.2011; ΕΟΠΕ: Θεραπευτικά Πρωτόκολλα Χορήγησης Χημειοθεραπευτικών Φαρμάκων Σε Ασθενείς με Νεοπλασματικά Νοσήματα (https://www.hesmo.gr/images/kateuthintiries-odigies/therapeftika-protokola/Therapeutika_protokolla_EOPE-6h_ekdosh.pdf, Πρόσβαση 28.03.2019); Γνώμη ιατρού ογκολόγου

