
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ και ΔΙΟΙΚΗΣΗ της ΥΓΕΙΑΣ»**

**«ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ TRASTUZUMAB
DERUXTECAN (T-DXd) ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ HER₂ LOW
ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ Ή ΑΝΕΓΧΕΙΡΗΤΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ 1
Ή 2 ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ»**

Ρέτσου Στεφάνια

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

ΠΕΙΡΑΙΑΣ, 2024

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ και ΔΙΟΙΚΗΣΗ της ΥΓΕΙΑΣ»**

**«Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας της Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd)
έναντι της χημειοθεραπείας σε HER2 low μεταστατικό ή ανεγχείρητο καρκίνο
του μαστού μετά από 1 ή 2 προηγούμενα σχήματα χημειοθεραπείας»**

Ρέτσου Στεφανία, ΑΜ:ΟΔΥ2224

Επιβλέπουσα: Ράικου Μαρία, Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Πειραιώς

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

ΠΕΙΡΑΙΑΣ, 2024

**UNIVERSITY of
PIRAEUS**



**DEPARTMENT of
ECONOMICS**

M.Sc. in Health Economics and Management

“Cost-effectiveness analysis of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) versus chemotherapy in HER₂-low metastatic or unresectable breast cancer after 1 or 2 prior chemotherapy regimens”

Retsou Stefania

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, 2024

ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ


«Δηλώνω υπεύθυνα ότι το έργο που εκπονήθηκε και παρουσιάζεται στην υποβαλλόμενη διπλωματική εργασία, έχει γραφτεί από εμένα αποκλειστικά στο σύνολό της. Δεν έχει υποβληθεί ούτε έχει εγκριθεί στο πλαίσιο κάποιου άλλου μεταπτυχιακού προγράμματος ή προπτυχιακού τίτλου σπουδών, ούτε είναι εργασία ή τμήμα εργασίας ακαδημαϊκού ή επαγγελματικού χαρακτήρα.

Δηλώνω επίσης ότι αναφέρονται καταλλήλως στο σύνολό τους οι πηγές στις οποίες ανέτρεξα για την εκπόνηση της συγκεκριμένης εργασίας. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Όνοματεπώνυμο

ΡΕΤΣΟΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑ

Υπογραφή Μεταπτυχιακού Φοιτητή

.....

*Στον σημαντικότερο άνθρωπο
της ζωής μου, την αδερφή μου*

Περιεχόμενα

Κατάλογος Πινάκων	viii
Κατάλογος Γραφημάτων	viii
Κατάλογος Εικόνων.....	ix
Συντομογραφίες.....	x
Περίληψη	xi
Abstract.....	xiii
Εισαγωγή	1
A. Θεωρητικό Μέρος.....	2
1 ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Ο καρκίνος του μαστού	3
1.1 Η νόσος.....	3
1.2 Συμπτωματολογία του καρκίνου του μαστού.....	4
1.3 Τύποι καρκίνου του μαστού	6
1.3.1 Προσδιοριστικοί παράγοντες της νόσου	6
1.3.2 Ιστολογική Διάκριση	8
1.3.3 Μοριακή Διάκριση.....	10
1.4 Διάγνωση του καρκίνου του μαστού	13
1.5 Σταδιοποίηση της νόσου.....	17
1.6 Επιδημιολογία της νόσου.....	20
1.6.1 Επιδημιολογικά στοιχεία για την Ελλάδα	26
1.6.2 Μελλοντικές εκτιμήσεις	28
1.7 Παράγοντες κινδύνου του καρκίνου του μαστού	31
1.7.1 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου	32
1.7.2 Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου	34
1.8 Θεραπείες για τον καρκίνο του μαστού.....	37
1.8.1 Ακτινοθεραπεία	37
1.8.2 Χημειοθεραπεία.....	38
1.8.3 Χειρουργικές επεμβάσεις	40
1.8.4 Ορμονοθεραπεία.....	40
1.8.5 Στοχευμένες θεραπείες ή ανοσοθεραπείες	41
1.8.5.1 Enhertu	42
1.8.6 Λοιπές Θεραπείες	44
1.8.7 Προληπτικές Θεραπείες.....	45
1.9 Επιπτώσεις της νόσου στον ασθενή, την κοινωνία και την οικονομία.....	46
1.9.1 Το οικονομικό κόστος της νόσου στην Ελλάδα.....	49

B. Ειδικό Μέρος	52
2 ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Ανάλυση Κόστους-Αποτελεσματικότητας.....	53
2.1. Σκοπός της μελέτης	53
2.2 Δεδομένα	55
2.2.1 Η κλινική δοκιμή DESTINY-Breast04.....	55
2.2.2 Προφίλ ασφάλειας - ανεπιθύμητα συμβάντα (AEs).....	62
2.3 Μεθοδολογία μελέτης.....	63
2.3.1 Μοντέλο ανάλυσης	64
2.4 Εκτίμηση κλινικής αποτελεσματικότητας και ποιότητα ζωής.....	66
2.5 Εκτίμηση κόστους	69
2.5.1 Κόστος θεραπείας	74
2.5.2 Κόστος χορήγησης.....	76
2.5.3 Κόστος παρακολούθησης	77
2.5.4 Κόστος διαχείρισης της νόσου στα στάδια PFS και PD.....	78
2.5.5 Κόστος διαχείρισης AEs.....	78
2.6 Εκτίμηση του δείκτη ICER.....	80
2.6.1 Εκτίμηση του ICER για την ομάδα των HR+	80
2.6.2 Εκτίμηση του ICER για το σύνολο των ασθενών	81
2.7 Ανάλυση ευαισθησίας.....	82
2.7.1 Μείωση του κόστους φαρμάκου.....	82
2.7.2 Μεταβολή του ποσοστού προεξόφλησης	83
2.7.3 Υπολογισμός του κόστους της BSC	84
3 ΚΕΦΑΛΑΙΟ : Συζήτηση και συμπεράσματα	86
3.1 Συζήτηση.....	86
3.2 Περιορισμοί της μελέτης	87
3.3 Σύγκριση με άλλες μελέτες.....	88
3.4 Συμπεράσματα	90
Βιβλιογραφία	92
Ξενόγλωσση.....	92
Ελληνική	98
Διαδίκτυο	98
Παράρτημα	100

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1.1: Σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού	18
Πίνακας 2.1: Αθροιστικές πιθανότητες συνολικής επιβίωσης για τους HR+ και όλους τους ασθενείς στις δύο ομάδες φαρμάκου	66
Πίνακας 2.2: Αθροιστικές πιθανότητες επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου για τους HR+ και όλους τους ασθενείς στις δύο ομάδες φαρμάκου	67
Πίνακας 2.3: Ρυθμός μείωσης πιθανοτήτων.....	69
Πίνακας 2.4: Τιμές χρησιμότητας ανά κατάσταση υγείας.....	69
Πίνακας 2.5: Στοιχεία κόστους ξένων μελετών κόστους-αποτελεσματικότητας.....	71
Πίνακας 2.6: Κόστος φαρμάκων	75
Πίνακας 2.7: Κόστος θεραπείας ανά μήνα	76
Πίνακας 2.8: Κόστος χορήγησης θεραπειών	76
Πίνακας 2.9: Κόστος παρακολούθησης για τις δύο καταστάσεις υγείας	77
Πίνακας 2.10: Κόστος διαχείρισης της νόσου για τις δύο καταστάσεις υγείας	78
Πίνακας 2.11: Κόστος διαχείρισης AEs	79
Πίνακας 2.12: Συνολικό μηνιαίο κόστος ανά ασθενή σε κάθε ομάδα θεραπείας και κατάσταση υγείας	80
Πίνακας 2.13: Εκτίμηση ICER για τους HR+	81
Πίνακας 2.14: Εκτίμηση ICER για το σύνολο των ασθενών	81
Πίνακας 2.15: Αποτέλεσμα ανάλυσης ευαισθησίας με 75% μείωση στην τιμή της T-DXd	83
Πίνακας 2.16: Αποτέλεσμα ανάλυσης ευαισθησίας με 82% μείωση στην τιμή της T-DXd	83
Πίνακας 2.17: Αποτέλεσμα ανάλυσης ευαισθησίας με αύξηση του ποσοστού προεξόφλησης στο 5%.....	84
Πίνακας 2.18: Αποτέλεσμα ανάλυσης ευαισθησίας με μείωση του ποσοστού προεξόφλησης στο 1,5%.....	84
Πίνακας 2.19: Αποτέλεσμα ανάλυσης ευαισθησίας με συμπερίληψη του κόστους της BSC.....	85

Κατάλογος Γραφημάτων

Γράφημα 1.1: Περιστατικά και θάνατοι ανά τύπο καρκίνου και φύλο 2022	21
Γράφημα 1.2: Περιστατικά καρκίνου του μαστού ανά ήπειρο και για τα δύο φύλα	23
Γράφημα 1.3: Θάνατοι από καρκίνο του μαστού ανά ήπειρο και για τα δύο φύλα το 2022	23
Γράφημα 1.4: Επιπολασμός καρκίνου του μαστού ανά ήπειρο σε βάθος πενταετίας ...	24
Γράφημα 1.5: Επίπτωση και θάνατοι από καρκίνο του μαστού ανά ήπειρο και ASR το 2022	25
Γράφημα 1.6: Επίπτωση και θάνατοι από καρκίνο του μαστού ανά HDI και ASR το 2022	25
Γράφημα 1.7: Περιστατικά ανά τύπο καρκίνου στην Ελλάδα το 2022	26
Γράφημα 1.8: Θάνατοι ανά τύπο καρκίνου στην Ελλάδα το 2022	26
Γράφημα 1.9: Περιστατικά (%) ανά τύπο καρκίνου και ηλικιακή ομάδα στον γυναικείο ελληνικό πληθυσμό το 2022	27

Γράφημα 1.10: Θάνατοι (%) ανά τύπο καρκίνου και ηλικιακή ομάδα στον γυναικείο ελληνικό πληθυσμό το 2022.....	27
Γράφημα 1.11: Ηλικιακά τυποποιημένος ρυθμός επίπτωσης και θνησιμότητας για τις γυναίκες στις 27 χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης.....	28
Γράφημα 1.12: Εξέλιξη των περιστατικών και θανάτων από καρκίνο του μαστού παγκοσμίως 2022-2050	29
Γράφημα 1.13: Εκτίμηση περιστατικών και θανάτων από καρκίνο του μαστού ανά HDI έως το 2040.....	30
Γράφημα 1.14: Εξέλιξη των περιστατικών και θανάτων από καρκίνο του μαστού στην Ελλάδα 2022-2050	30
Γράφημα 1.15: Εκτιμώμενα περιστατικά (%) ανά τύπο καρκίνου και ηλικιακή ομάδα στις Ελληνίδες το 2040	31
Γράφημα 1.16: Εκτιμώμενη θνησιμότητα (%) ανά τύπο καρκίνου και ηλικιακή ομάδα στις Ελληνίδες το 2040.....	31
Γράφημα 1.17: Διάθεση κρατικών πόρων για τη δημόσια υγεία στην Ελλάδα και την ΕΕ το 2019.....	50
Γράφημα 1.18: Το κατά κεφαλήν οικονομικό κόστος του καρκίνου στην ΕΕ.....	50

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1.1: Εξέλιξη καρκινικών κυττάρων.....	8
Εικόνα 1.2: Σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού	20
Εικόνα 1.3: Περιστατικά ανά τύπο καρκίνου στις γυναίκες παγκοσμίως για το 2022 ..	22
Εικόνα 1.4: Θάνατοι γυναικών ανά τύπο καρκίνου παγκοσμίως το 2022	22
Εικόνα 1.5: Δράση του Eihertu.....	44
Εικόνα 2.1: Λόγοι διακοπής της αγωγής	58
Εικόνα 2.2: Καμπύλες Kaplan – Meier χωρίς εξέλιξης της νόσου (PFS) και συνολικής επιβίωσης (OS) για τους ορμονοθετικούς και όλους τους ασθενείς της μελέτης	61
Εικόνα 2.3: Ανεπιθύμητα συμβάντα ανά θεραπευτική αγωγή	63
Εικόνα 2.4: Καταστάσεις υγείας στο οικονομικό μοντέλο.....	65

Συντομογραφίες

AEs : Adverse Events	INMB: Incremental Net Monetary Benefit
ASR : Age Standardized Rate	LCIS: Lobular Carcinoma In Situ
BRCA/BC: Breast Camcer	LY: Life Years Gained
BSA: Body Surface Area	mBC: metastatic Breast Cancer
BSC: Best Supportive Care	MRI: Magnetic Resonance Imaging
CEA: Cost Effectiveness Analysis	NICE: National Institute for Health and Care Excellence
CT-scan: Computed Tomography scan	OPP: Out of Pocket Payments
DAR: Drug Accountability Record	OS: Overall Survival
DCIS: Ductal Carcinoma In Situ	PD: Progress Disease
ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control	PFS: Progression Free Survival
ECHO: Echocardiogram	PR: Progesterone Receptor
ECIS: European Cancer Information System	QALY: Quality Adjusted Life Year
ER: Estrogen Receptor	SPC: Summary of Product Characteristics
FDA: Food anf Drug Administation	T-DXd: Trastuzumab Deruxtecan
FISH: Fluorescence In Situ Hybridization	TNM: Tumor Nodes Metastasis
HDI: Human Develop Index	TPC: Treatment of Physicians Choice
HER: Human Epidermal Growth Factor Receptor	TRAEs: Treatment Related Adverse Event
HR+/-: Hormone Receptor Positive/Negative	u/m BC: Unresectable or metastatic Breast Cancer
HRQoL: Health Related Quality of Life	WHO: Word Health Organization
ICER: Incremental Cost Effectiveness Ratio	ΑΕΠ: Ακαθάριστο Εθνικό Προϊόν
IHC: ImmunoHistoChemistry test	ΕΕ: Ευρωπαϊκή Ένωση
IDC: Invasive Ductal Carcinoma	ΕΟΠΥΥ: Εθνικός Οργανισμός Παροχής Υπηρεσιών Υγείας
ILC: Invasive Lobular Carcinoma	ΕΣΥ: Εθνικό Σύστημα Υγείας
ILD: Interstitial Lung Disease	ΟΟΣΑ: Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης
INHB: Incremental Net-Health Benefit	ΦΕΚ: Φύλλο Εφημερίδας της Κυβέρνησης

«Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας της Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) έναντι της χημειοθεραπείας σε HER₂ low μεταστατικό ή ανεγχείρητο καρκίνο του μαστού μετά από 1 ή 2 προηγούμενα σχήματα χημειοθεραπείας»

Λέξεις κλειδιά: ανεγχείρητος ή μεταστατικός καρκίνος του μαστού, HER₂ low, T-DXd, οικονομική αξιολόγηση, μοντέλο Markov, QALYs, ICER

Περίληψη

Υπόβαθρο: Ο καρκίνος του μαστού συγκαταλέγεται στους τύπους καρκίνου με τη μεγαλύτερη επίπτωση σε παγκόσμια κλίμακα. Πρόκειται για μια πολυπαραγοντική νόσο που απειλεί τη ζωή των ασθενών, αφού, όταν βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο, είναι ανίατη. Ο ασθενής, ο τύπος καρκίνου, το στάδιο και η ύπαρξη ή μη μεταστάσεων είναι κάποιοι από τους παράγοντες που καθορίζουν τη θεραπευτική αγωγή για την αντιμετώπιση ή διαχείριση της νόσου. Υπάρχουν καρκινικοί τύποι με ιδιαίτερα μορφολογικά και βιολογικά χαρακτηριστικά, όπως ο HER₂ low καρκίνος του μαστού, για την αντιμετώπιση των οποίων η καθιερωμένη θεραπευτική αγωγή (χημειοθεραπεία) δεν είναι αποτελεσματική. Έτσι, η ανάγκη για την εφαρμογή νέων στοχευμένων θεραπειών με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα είναι μεγάλη. Η κλινική μελέτη DESTINY-Breast04 απέδειξε πως η χορήγηση της T-DXd εξασφαλίζει υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου αλλά και συνολικής επιβίωσης, συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία, σε ασθενείς με μεταστατικό ή ανεγχείρητο καρκίνο του μαστού και HER₂ low, οι οποίοι προηγουμένως είχαν υποβληθεί σε ένα ή δύο σχήματα χημειοθεραπείας ή εμφάνισαν υποτροπή εντός έξι μηνών από τη λήψη επικουρικής θεραπείας. Στην Ελλάδα, προς το παρόν, δεν έχει μελετηθεί η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της T-DXd σε αντιδιαστολή με την καθιερωμένη θεραπευτική αγωγή.

Σκοπός: Η παρούσα μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας αποβλέπει στην αξιολόγηση του κόστους και της αποτελεσματικότητας της T-DXd συγκριτικά με το σχήμα της χημειοθεραπείας για τους νοσούντες από μεταστατικό ή ανεγχείρητο καρκίνο του μαστού και HER₂ low, ως δεύτερη ή τρίτη γραμμή θεραπείας.

Μέθοδος: Η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας διενεργήθηκε από τη σκοπιά του Εθνικού Συστήματος Υγείας. Για τις ανάγκες της συστάθηκε ένα στοχαστικό μοντέλο Markov, αποτελούμενο από τρεις καταστάσεις υγείας: χωρίς εξέλιξη της νόσου, με εξέλιξη της νόσου και θάνατος. Τα δεδομένα και οι αθροιστικές πιθανότητες σε κάθε

κατάσταση υγείας για κάθε κύκλο του μοντέλου στην ομάδα της T-DXd και την ομάδα ελέγχου για τους ορμονοθετικούς και για το σύνολο των ασθενών αντλήθηκαν από τις καμπύλες Kaplan-Meier της κλινικής δοκιμής. Όσα στοιχεία ήταν απαραίτητα για τους υπολογισμούς του μοντέλου, αλλά δεν είναι διαθέσιμα από την κλινική μελέτη αναφοράς, αντλήθηκαν από την ελληνική και ξένη βιβλιογραφία και από αντίστοιχες μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας. Το μοντέλο εξέτασε μια υποθετική ομάδα 1.000 ασθενών, που έχει χαρακτηριστικά όμοια με αυτά του πληθυσμού της κλινικής δοκιμής, και πραγματοποιήθηκε γενίκευση των αποτελεσμάτων σε χρονικό βάθος 10ετίας, δηλαδή για 120 μηνιαίους κύκλους (life time analysis). Ο αριθμός των ατόμων σε κάθε κατάσταση υγείας για κάθε κύκλο του μοντέλου, το κόστος των απαιτούμενων ιατρικών πόρων για τις καταστάσεις υγείας, όπως και οι αντίστοιχες χρησιμότητες, συσχετίστηκαν για τον υπολογισμό του συνολικού κόστους, των LYs και των QALYs, τα οποία στο πλαίσιο του μοντέλου αποτελούν τους δείκτες της κλινικής αποτελεσματικότητας της παρέμβασης. Τέλος, για να αντιμετωπιστεί η αβεβαιότητα των παραμέτρων του μοντέλου, πραγματοποιήθηκε ανάλυση ευαισθησίας (one way sensitivity analysis).

Αποτελέσματα: Τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν και συναξιολογήθηκαν κατέδειξαν πως για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ή ανεγχείρητο καρκίνο του μαστού και HER₂ low, οι οποίοι προηγουμένως είχαν υποβληθεί σε ένα ή δύο σχήματα χημειοθεραπείας ή εμφάνισαν υποτροπή εντός έξι μηνών μετά τη λήψη επικουρικής θεραπείας, η T-DXd έχει σαφώς υψηλότερο κόστος σε σύγκριση με την καθιερωμένη χημειοθεραπεία. Επιπλέον, σύμφωνα με την παρεμβατική κλινική μελέτη αναφοράς και τους υπολογισμούς της παρούσας μελέτης κόστους-αποτελεσματικότητας, η χορήγησή της οδηγεί σε αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, αλλά και σε αύξηση των QALYs. Κατ' αντιστοιχία με την οργάνωση της DESTINY-Breast04 και τα καταληκτικά σημεία της, υπολογίστηκαν δύο ICER: ο ICER για τους ορμονοθετικούς ήταν 236.171,05€/QALY και ο ICER για το σύνολο των ασθενών ήταν 170.609,21€/QALY. Από την ανάλυση ευαισθησίας φάνηκε ότι τα αποτελέσματα είναι ευαίσθητα μόνο σε μεγάλες μεταβολές της τιμής του φαρμάκου.

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης κόστους-αποτελεσματικότητας απέδειξαν πως η T-DXd για τους ασθενείς με μεταστατικό ή ανεγχείρητο καρκίνο του μαστού και HER₂ low, ως δεύτερη ή τρίτη γραμμή θεραπείας δεν είναι οικονομικά αποδοτική επιλογή για το Εθνικό Σύστημα Υγείας της Ελλάδας. Μια μείωση στην τιμή του φαρμάκου κατά 82% θα καθιστούσε την T-DXd οικονομικά αποδοτική επιλογή στο threshold των £30,000 σύμφωνα με τις συστάσεις του NICE.

“Cost-effectiveness analysis of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) versus chemotherapy in HER₂-low metastatic or unresectable breast cancer after 1 or 2 prior chemotherapy regimens”

Key words: unresectable or metastatic breast cancer, HER₂ low, T-DXd, economic evaluation, Markov model, QALYs, ICER

Abstract

Background: Breast cancer is one of the most prevalent cancers globally, posing a significant threat to patient lives, especially when diagnosed at advanced, incurable stages. The treatment approach depends on various factors, including the patient profile, cancer type, stage, and presence of metastases. Certain breast cancer subtypes, like HER₂ low breast cancer, exhibit unique morphological and biological characteristics, rendering conventional chemotherapy ineffective. This highlights the urgent need for new, targeted therapies with proven efficacy. The DESTINY-Breast04 clinical trial showed that T-DXd significantly improves progression-free and overall survival rates compared to chemotherapy in patients with metastatic or unresectable HER₂ low breast cancer who have undergone one or two prior chemotherapy regimens or relapsed within six months of adjuvant therapy. Currently, in Greece, the cost-effectiveness of T-DXd compared to standard therapy has not been evaluated.

Aim: This cost-effectiveness study aims to assess the costs and effectiveness of T-DXd compared to a chemotherapy regimen for patients with metastatic or unresectable breast cancer and HER₂ low who have previously undergone one or two chemotherapy treatments or experienced a relapse within six months of adjuvant therapy.

Method: A cost-effectiveness analysis was conducted from the perspective of the National Health System using a stochastic Markov model with three health states: progression free, disease progression, and death. Data and cumulative probabilities for each health state per model cycle, for both the T-DXd group and the control group (hormone-positive and all patients), were derived from the Kaplan-Meier curves of the clinical trial. Additional inputs required for the model but not provided by the clinical trial were obtained from greek and international literature, as well as similar cost-effectiveness studies. The model used a hypothetical cohort of 1,000 patients with characteristics similar to those of the clinical trial population and extrapolated the results over a 10-year time horizon or 120 monthly cycles (lifetime analysis). The number of patients in each

health state per cycle, the costs associated with the medical resources required for each health state and the respective utilities were linked to estimate total costs, life years (LYs), and quality-adjusted life years (QALYs), serving as indicators of clinical effectiveness. To address uncertainties in model parameters, a one-way sensitivity analysis was conducted.

Results: The collected and analyzed data indicated that T-DXd has a significantly higher cost compared to standard chemotherapy for treating patients with metastatic or unresectable HER₂ low breast cancer who have previously received one or two chemotherapy regimens or relapsed within six months of adjuvant therapy. However, based on findings from the reference clinical trial and the cost-effectiveness analysis, T-DXd treatment results in increased survival and higher QALYs. In alignment with the DESTINY-Breast04 trial endpoints, two ICERs were calculated: €236,171.05/QALY for hormone-positive patients and €170,609.21/QALY for the overall patient population. Sensitivity analysis indicated that the results are only significantly impacted by substantial changes in drug pricing.

Conclusions: This cost-effectiveness study found that T-DXd is not a cost-effective treatment option for the Greek National Health System in patients with metastatic or unresectable HER₂ low breast cancer who have previously received one or two chemotherapy regimens or relapsed within six months of adjuvant therapy. A reduction in the price of the drug by 82% would make T-DXd a cost-effective option at the threshold of £30,000, according to NICE recommendations.

Εισαγωγή

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία αποσκοπεί στην εκτίμηση της σχέσης ανάμεσα στο κόστος και την αποτελεσματικότητα της τραστουζουμάμπης δερουξετεκάνης συγκριτικά με τα καθιερωμένα φάρμακα της χημειοθεραπείας που χορηγούνται σε ασθενείς με μεταστατικό ή ανεγχείρητο καρκίνο του μαστού και HER₂ low, ως δεύτερη ή τρίτη γραμμή θεραπείας. Στο πλαίσιο της ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας δημιουργήθηκε ένα στοχαστικό μοντέλο Markov.

Η μελέτη διαρθρώνεται σε δύο βασικά μέρη, το Θεωρητικό και το Ειδικό. Το Θεωρητικό μέρος (1^ο Κεφάλαιο) εξετάζει τη συμπτωματολογία, τους τύπους καρκίνου του μαστού (προσδιοριστικοί παράγοντες της νόσου, ιστολογική και μοριακή διάκριση), τις μεθόδους διάγνωσης και τη σταδιοποίηση της νόσου. Ακόμη, παραθέτει πληροφορίες για τα επιδημιολογικά δεδομένα του καρκίνου του μαστού σε εθνικό και παγκόσμιο επίπεδο, αναλύει τους παράγοντες κινδύνου, τροποποιήσιμους και μη, και τις θεραπείες της νόσου, ενώ τέλος αναφέρει κάποιες από τις ατομικές, κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις του καρκίνου του μαστού.

Στη συνέχεια, το Ειδικό μέρος διακρίνεται σε δύο κεφάλαια. Το 2^ο ξεκινά με τους σκοπούς της παρούσας μελέτης κόστους-αποτελεσματικότητας, περιγράφεται η κλινική μελέτη αναφοράς DESTINY-Breast04 και ακολουθούν λεπτομέρειες για τη μεθοδολογία και το μοντέλο ανάλυσης που χρησιμοποιήθηκε. Μετά την παράθεση στοιχείων για την κλινική αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, γίνεται η απαραίτητη εκτίμηση του κόστους στις δύο ομάδες θεραπείας (κόστος θεραπείας, χορήγησης, παρακολούθησης, διαχείρισης της νόσου σε καταστάσεις υγείας PFS και PD και διαχείρισης των AEs), ώστε να υπολογιστεί το ύψος του δείκτη ICER για τους HR+ και το σύνολο των ασθενών και ελέγχεται η ευαισθησία του ως προς τρεις παραμέτρους του μοντέλου Markov (τιμή του φαρμάκου, ποσοστό προεξόφλησης και συμπερίληψη του κόστους της BSC). Στο 3^ο και τελευταίο κεφάλαιο της μελέτης αναφέρονται οι περιορισμοί, συγκρίνονται τα αποτελέσματά με αυτά αντίστοιχων μελετών του εξωτερικού και παρατίθενται τα συμπεράσματα.

A. Θεωρητικό Μέρος

1 ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Ο καρκίνος του μαστού

1.1 Η νόσος

Η ανάπτυξη και ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων, μέσω της κυτταρικής διαίρεσης, αποτελεί μια φυσιολογική διαδικασία για τη δημιουργία κυττάρων που χρειάζεται ο οργανισμός. Η διαδικασία διαταράσσεται, όταν μη συνηθισμένα ή κατεστραμμένα κύτταρα αναπτύσσονται και πολλαπλασιάζονται, ενώ δεν θα έπρεπε, σχηματίζοντας μάζες ιστού, οι οποίες ονομάζονται νεοπλάσματα ή όγκοι και ενδέχεται να είναι καλοήθεις ή κακοήθεις. Ο καρκίνος συνιστά μια γονιδιακή ασθένεια, η οποία προκαλείται εξαιτίας των αλλαγών στα γονίδια που ελέγχουν την κυτταρική λειτουργία και, κυρίως, την ανάπτυξη και τη διαίρεση τους. Οι γονιδιακές αλλαγές οφείλονται σε σφάλματα κατά την κυτταρική διαίρεση, στην καταστροφή του DNA λόγω επιβλαβών ουσιών και την κληρονομικότητα. Πρόκειται, λοιπόν, για το αποτέλεσμα της ανεξέλεγκτης και αφύσικης κυτταρικής διαίρεσης που οδηγεί στην υπερπλασία άτυπων κυττάρων, τα οποία εξελίσσονται σε προκαρκινικά και καταλήγουν κακοήθη. Τα καρκινικά κύτταρα διαφέρουν των φυσιολογικών ως προς το μέγεθος, το σχήμα και τον πυρήνα τους· δεν έχουν συγκεκριμένη λειτουργία, αποσπώνται από τα διπλανά κύτταρα, αφού χάνουν από την επιφάνειά τους τα μόρια που τα συγκρατούν, και είναι ανθεκτικά στις θεραπευτικές αγωγές. Τα κακοήθη νεοπλάσματα είναι ιδιαίτερα επιθετικά, απειλητικά για τη ζωή του ασθενούς και δίνουν μεταστάσεις. Η μετάσταση ή δευτεροπαθής εντόπιση είναι αποτέλεσμα της απόσπασης των καρκινικών κυττάρων από τον αρχικό όγκο και της μεταφοράς τους σε άλλα μέρη του σώματος, μέσω της κυκλοφορίας του αίματος ή του λεμφικού συστήματος, αναπτύσσοντας νέους όγκους. Η δημιουργία δευτερεύοντος όγκου ισοδυναμεί με καρκίνο σταδίου IV. Οι ογκολογικοί ασθενείς σύμφωνα με τη Διεθνή Στατιστική Ταξινόμηση των Νόσων και των Σχετικών Προβλημάτων Υγείας (ICD - 11) φέρουν την ένδειξη C00 - D48, με τον καρκίνο του μαστού να κωδικοποιείται ως C50 και ανάλογα με την εστία του όγκου να ταξινομείται από C50.0 έως C50.9 (WHO, 2023).

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί έναν από τους τύπους καρκίνου με τη μεγαλύτερη επίπτωση. Κάθε χρόνο, περισσότερες από 1 στις 10 διαγνώσεις καρκίνου αφορούν τον μαστό, με το 99% των ασθενών να είναι γυναίκες. Χαρακτηριστικό είναι πως 2,3 εκατομμύρια γυναίκες διαγνώστηκαν με καρκίνο του μαστού και περίπου 670.000 θάνατοι καταγράφηκαν παγκοσμίως για το 2022 (WHO, 2024). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, ο καρκίνος του μαστού αναπτύσσεται σιωπηλά και συνήθως εντοπίζεται

τυχαία σε κάποια προγραμματισμένη εξέταση ρουτίνας, γεγονός που αναδεικνύει τη σπουδαιότητα της πρόληψης. Ο τύπος καρκίνου του μαστού καθορίζεται από το είδος των φυσιολογικών κυττάρων που μετατρέπονται σε καρκινικά, μετά την καταστροφή του DNA τους και των γονιδιακών μεταλλάξεων εξαιτίας της έκθεσης στα οιστρογόνα. Στα υγιή άτομα το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στα κύτταρα με μη φυσιολογικό DNA ή ασυνήθιστη ανάπτυξη, όμως, δε συμβαίνει το ίδιο με τα καρκινικά κύτταρα, με αποτέλεσμα να αναπτύσσονται και να εξαπλώνονται όγκοι. Ο καρκίνος του μαστού μπορεί να εμφανιστεί σε κάθε χώρα του πλανήτη, σε οποιαδήποτε ηλικία μετά την εφηβεία, με τον δείκτη επίπτωσης να αυξάνεται καθώς αυξάνεται η ηλικία.

Συνοπτικά, ο μαστός αποτελείται από τρία βασικά μέρη: τους λοβούς, αδένες οι οποίοι παράγουν γάλα μετά την ορμονική διέγερση, τους γαλακτοφόρους πόρους για τη μεταφορά του γάλακτος στις θηλές, και τον συνδετικό ιστό (ινώδης και λιπώδης), που περιβάλλει και συγκρατεί τον μαστό. Οι λοβοί είναι τοποθετημένοι πάνω στον μείζονα θωρακικό μυ, μπροστά από το θωρακικό τοίχος, στο οποίο συγκρατούνται μέσω συνδέσμων. Πρόκειται για 15-20 λοβούς σε κυκλική διάταξη που σχηματίζουν τον μαστό, ενώ το λίπος που τους περιβάλλει καθορίζει το μέγεθος και το σχήμα του μαστού. Τέλος, στην εξωτερική μορφολογία του μαστού συγκαταλέγονται η θηλή, όπου καταλήγουν οι γαλακτοφόροι αγωγοί, και η σκουρόχρωμη περιοχή γύρω από αυτή, δηλαδή, η θηλαία άλως.

1.2 Συμπτωματολογία του καρκίνου του μαστού

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί μια νόσο χωρίς έντονη συμπτωματολογία, ειδικά, όταν βρίσκεται σε πρώιμο στάδιο. Τα συμπτώματα είναι ίδια και στα δύο φύλα, ωστόσο, οι άνδρες, δεδομένου ότι σε αυτούς η νόσος είναι πιο σπάνια (αντιπροσωπεύει μόλις το 1% των καρκίνων του μαστού) συχνά τα αγνοούν, μέχρι που ο όγκος εξελίσσεται σημαντικά. Το βασικότερο σύμπτωμα είναι η εμφάνιση μιας μάζας, χωρίς πόνο, στην περιοχή του μαστού. Μια ανώδυνη, σκληρή μάζα με ακανόνιστες άκρες είναι πιθανότερο να σχετίζεται με κακοήθεια, χωρίς να αποκλείεται η εμφάνιση του καρκίνου ως μια μαλακή, στρογγυλή, ευαίσθητη ή επώδυνη μάζα. Σημειώνεται ότι τα περισσότερα εξογκώματα στον μαστό δεν αποτελούν κακοήθεια, αλλά ενδέχεται να είναι αβλαβείς κύστες που έχουν συγκεντρώσει υγρό, ινοαδενώματα, που εμφανίζονται κυρίως στην εμμηνοπαυσιακή περίοδο, ή όγκοι που οφείλονται σε λοιμώξεις του μαστού, φραγμένους γαλακτοφόρους πόρους ή την ινοκυστική νόσο των μαστών. Η συμπτωματολογία του

προχωρημένου καρκίνου του μαστού είναι σύνθετη, εξαρτάται από τον τύπο του καρκίνου και μπορεί να περιλαμβάνει:

- όγκους ή πύκνωση στο στήθος ή τη μασχάλη χωρίς πόνο
- αλλαγή στο μέγεθος, το σχήμα και την εμφάνιση του μαστού
- ερυθρότητα, βαθουλώματα ή άλλες δερματικές αλλαγές
- αλλαγές στις θηλές ή γύρω από αυτές (ανεστραμμένη ή πεπλατυσμένη θηλή, εξάνθημα - έκζεμα)
- ασυνήθιστο ή αιματηρό υγρό από τις θηλές
- πόνο στο στήθος ή τη μασχάλη που δεν υποχωρεί
- διάβρωση στο δέρμα και δημιουργία ανοιχτών πληγών (έλκωση), χωρίς απαραίτητα να συνδέονται με πόνο

Οι άνθρωποι που εμφανίζουν οποιοδήποτε από τα προαναφερθέντα συμπτώματα είναι απαραίτητο να ζητήσουν ιατρική συμβουλή, προκειμένου να διευκρινίσουν αν πρόκειται για καρκίνο, ώστε να παρέμβουν άμεσα, προτού εξαπλωθεί στις κοντινές λέμφους. Η μετάσταση στους λεμφαδένες κάτω από το χέρι είναι η πιο συνηθισμένη μετάσταση του καρκίνου του μαστού και συχνά δεν εμφανίζει συμπτώματα. Η εξάπλωση μπορεί να αφορά όργανα, όπως οι πνεύμονες, το ήπαρ, ο εγκέφαλος ή τα κόκαλα και τότε εμφανίζονται συμπτώματα σχετιζόμενα με τους νέους καρκίνους, όπως πόνος στην πλάτη ή πονοκέφαλος, απώλεια όρεξης και βάρους, αίσθημα κόπωσης, ξηρός βήχας και επιληπτικές κρίσεις.

Ο καρκίνος του μαστού μπορεί να επανεμφανιστεί ή να υποτροπιάσει στον ίδιο μαστό (τοπικός), σε λεμφαδένες κοντά στην αρχική εστία (περιφερειακός) ή σε ένα μακρινό σημείο του σώματος (μεταστατικός), ακόμη και αρκετό καιρό μετά τη θεραπεία. Ωστόσο, οι πιθανότητες είναι περισσότερο αυξημένες τα δύο πρώτα έτη μετά τη θεραπεία και μειώνονται όσο περνούν τα χρόνια. Στην περίπτωση της τοπικής επανεμφάνισης τα συμπτώματα περιλαμβάνουν:

- όγκο στο στήθος
- αλλαγές στο μαστό, τη θηλή, το δέρμα
- πάχυνση πάνω ή κοντά στην ουλή της μαστεκτομής

Η συσσώρευση ουλώδους ιστού ή λιποκυττάρων στο μαστό μετά την μαστεκτομή και την αντικατάσταση του μαστού (αποκατάσταση) δεν συνιστούν καρκίνους, ωστόσο, χρήζουν εξέτασης και αξιολόγησης.

Η περιφερειακή υποτροπή συνήθως εκδηλώνεται με:

- όγκο ή πρήξιμο κάτω από το χέρι, πάνω από την κλείδα ή το στήθος
- οίδημα στο χέρι
- πόνο ή μούδιασμα στο χέρι ή τον ώμο
- συνεχή πόνο στο στήθος
- δυσκολία στην κατάποση

1.3 Τύποι καρκίνου του μαστού

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί μια γενετικά και κλινικά ετερογενή νόσο με πολλαπλούς τύπους. Πρόκειται για έναν συνδυασμό ασθενειών, παραγόντων κινδύνου, κλινικών και παθολογικών χαρακτηριστικών, απαντήσεων σε θεραπείες και αποτελεσμάτων. Η ασθένεια εμφανίζεται με διαφορετικές ιστολογικές ή βιολογικές ιδιότητες, που προκύπτουν από γενετικές και επιγενετικές μεταβολές ή αλλαγές κατά τη μεταγραφή. Περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα όγκων με ποικιλία όσον αφορά την κλινική εικόνα, τη συμπεριφορά και τη μορφολογία τους. Η κατηγοριοποίηση των όγκων στοχεύει στην παροχή ακριβούς διάγνωσης, στην πρόβλεψη της συμπεριφοράς της νόσου και την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας.

1.3.1 Προσδιοριστικοί παράγοντες της νόσου

In situ ή διηθητικός

Η διάκριση σε *in situ* (μη διηθητικό) ή διηθητικό καρκίνο του μαστού καθορίζεται από το πόσο βαθιά έχει διεισδύσει ο καρκίνος στον μαστό. Στην περίπτωση του *in situ*, ο όγκος είναι περιορισμένος στην αρχική του τοποθεσία και δεν εισβάλλει σε γειτονικούς ιστούς ή αιμοφόρα αγγεία. Τα καρκινικά κύτταρα μεγαλώνουν περιορισμένα και απομονωμένα από τα υπόλοιπα κύτταρα του μαστού μέσα στη βασική μεμβράνη του οργάνου ή του ιστού που αρχικά προσέβαλαν. Σε αυτή τη φάση, ο καρκίνος είναι εντοπισμένος, δεν κάνει μεταστάσεις σε άλλα όργανα και είναι ιάσιμος με χειρουργική επέμβαση.

Καθώς ο καρκίνος εξελίσσεται, διασπά τη βασική μεμβράνη και διεισδύει σε γειτονικά κύτταρα, ιστούς ή λεμφαδένες, ενώ δύναται να κάνει και μεταστάσεις σε απομακρυσμένα όργανα μέσω του αίματος ή του λεμφικού συστήματος. Σε αυτή την περίπτωση αποκαλείται διηθητικός.

Συνήθως, αλλά όχι αποκλειστικά, ο *in situ* αποτελεί μια πρωταρχική μορφή του διηθητικού. Το διάστημα που μεσολαβεί για την εξέλιξη του καρκίνου από *in situ* σε

διηθητικό μπορεί να είναι κάποιοι μήνες ή και χρόνια. Ωστόσο, ένας *in situ* όγκος μπορεί να μεγαλώσει πολύ χωρίς να γίνει διηθητικός, ενώ ένας πολύ επιθετικός καρκίνος ενδέχεται να διηθήσει, σχεδόν εξ αρχής, στους γύρω ιστούς χωρίς να περάσει από το στάδιο *in situ*.

Πορογενής ή λοβιακός

Η διάκριση ανάμεσα σε πορογενή ή λοβιακό καρκίνο σχετίζεται με το σημείο εντοπισμού των καρκινικών κυττάρων. Ο λοβιακός καρκίνος (*lobular carcinoma*) αρχίζει στους λοβούς του μαστού, τους αδένες, δηλαδή, που παράγουν το γάλα κατά τη διάρκεια της γαλακτοποίησης, και αποτελεί τον δεύτερο πιο συχνό τύπο καρκίνου του μαστού, καθώς αντιστοιχεί στο 10% του συνόλου των περιπτώσεων.

Ο πορογενής καρκίνος (*ductal carcinoma*) αρχίζει από τα κύτταρα των πόρων του μαστού, που μεταφέρουν το γάλα από τους λοβούς στις θηλές, και είναι ο συχνότερος τύπος καρκίνου του μαστού, αντιπροσωπεύοντας το 80% όλων των περιπτώσεων.

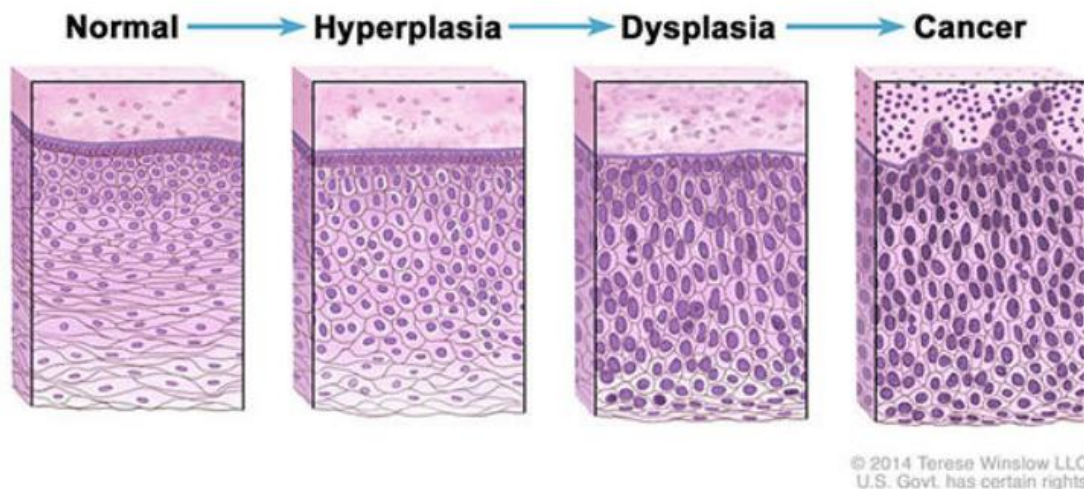
Βαθμός διαφοροποίησης

Ο βαθμός διαφοροποίησης αφορά το πώς φαίνονται τα καρκινικά κύτταρα ή ο καρκινικός ιστός στη μικροσκοπική εξέταση και το κατά πόσο μοιάζουν ή διαφοροποιούνται από τα φυσιολογικά κύτταρα και τους ιστούς. Από τη μελέτη συγκεκριμένων κυτταρικών χαρακτηριστικών (σχηματισμός σωληναρίων, μορφολογία πυρήνα, μίτωση) προκύπτουν τρεις βαθμοί: ο πρώτος δηλώνει ομοιότητα με τα φυσιολογικά κύτταρα, αργή ανάπτυξη/εξάπλωση και καλή πρόγνωση, ενώ ο τρίτος αφορά καρκινικά κύτταρα που διαφέρουν έντονα από τα κανονικά, έχουν ταχεία ανάπτυξη/εξάπλωση και κακή πρόγνωση.

Επιθηλιακός ή μη επιθηλιακός

Τα επιθηλιακά κύτταρα δημιουργούν ιστούς που καλύπτουν το μεγαλύτερο μέρος του σώματος και της επιφάνειας των οργάνων. Ανάλογα με την περιοχή και τους τύπους κυττάρων που επηρεάζονται αρχικά, ο καρκίνος του μαστού διακρίνεται σε καρκινώματα και σαρκώματα. Η συντριπτική πλειονότητα των καρκίνων του μαστού είναι καρκινώματα, τα οποία οφείλονται σε μεταλλάξεις των κυττάρων του επιθηλιακού ιστού, ενώ ένας μικρός αριθμός κακοηθειών είναι μη επιθηλιακές (σαρκώματα, λεμφώματα, μελανώματα). Τα σαρκώματα (πρωτογενή ή δευτερογενή) αποτελούν περίπου το 1% των κακοηθειών και εμφανίζονται στον υποστηρικτικό συνδετικό ιστό του μαστού που περιλαμβάνει τους μυοϊνοβλάστες, τον συνδετικό ιστό και τα αιμοφόρα αγγεία. Εντοπίζονται συνήθως σε γυναίκες ηλικίας 50 - 60 ετών, έχουν ταχύτερο ρυθμό ανάπτυξης, υψηλό κίνδυνο υποτροπής και χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με τα

καρκινώματα, ενώ κάνουν μεταστάσεις μέσω του αίματος στον μυελό των οστών, τους πνεύμονες και το συκώτι.



Εικόνα 1.1: Εξέλιξη καρκινικών κυττάρων

Πηγή: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>

1.3.2 Ιστολογική Διάκριση

Με βάση τα παραπάνω προσδιοριστικά χαρακτηριστικά τα σημαντικότερα καρκινώματα του μαστού είναι τα εξής:

In situ πορογενής καρκίνος του μαστού (Ductal Carcinoma In Situ, DCIS)

Αποτελεί μια πρόδρομη μορφή καρκίνου που αναπτύσσεται τοπικά, με τα καρκινικά κύτταρα να μην μπορούν να εισχωρήσουν στα αγγεία και επομένως να μην κάνουν μεταστάσεις έξω από τον μαστό. Συχνά χαρακτηρίζεται ως προ καρκινωματώδης αλλοίωση, διότι υπάρχει περίπτωση να εξελιχθεί σε διηθητικό καρκίνο, χωρίς, ωστόσο, να γνωρίζουμε, εκ των προτέρων και με βεβαιότητα, αν θα γίνει αυτή η μετάπτωση. Η πιθανότητα εξέλιξης σε διηθητικό εξαρτάται από το βαθμό κακοήθειας των κυττάρων και εκτιμάται ότι συμβαίνει στο 30% των ασθενών σε χρονικό διάστημα 10 ετών. Κατά μέσο όρο 1 στις 5 γυναίκες εκδηλώνουν τον συγκεκριμένο τύπο καρκίνου, στο 30% των περιπτώσεων ο καρκίνος βρίσκεται και σε άλλα σημεία στον ίδιο μαστό, στο 5% μπορεί να εμφανιστεί και στον άλλο μαστό, ενώ η πλειονότητα των περιπτώσεων που διαγιγνώσκεται σε πρώιμο στάδιο μπορεί να θεραπευτεί.

Με βάση κυρίως τον βαθμό της πυρηνικής ατυπίας και την παρουσία ενδοαυλικής νέκρωσης και δευτερευόντως τη μιτωτική δραστηριότητα και την παρουσία μικροασβεστώσεων, τα αδenoκαρκινώματα DCIS διακρίνονται σε χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού βαθμού, με τον κίνδυνο εξέλιξης του in situ σε διηθητικό καρκίνο του μαστού να είναι ανάλογος με τον βαθμό.

In situ λοβιακός καρκίνος του μαστού (Lobular Carcinoma In Situ, LCIS)

Ο in situ λοβιακός καρκίνος του μαστού στην πραγματικότητα δεν αποτελεί κακοήθεια, αλλά παράγοντα και ένδειξη κινδύνου ανάπτυξης κακοήθειας, έως και 10 φορές στο μέλλον, γι' αυτό και συχνά αναφέρεται ως *λοβιακή νεοπλασία*. Η έλλειψη έκφρασης της E-καντερίνης και της β-κετανίνης καθώς και η θετικότητα για κερατίνη υψηλού βάρους αποτελούν αντιπροσωπευτικούς ανοσοϊστοχημικούς δείκτες για το LCIS αδενοκαρκίνωμα (Makki, 2015).

Διαγιγνώσκεται συνήθως σε γυναίκες με μέση ηλικία τα 45 έτη, ενώ στο 80 - 90% των περιπτώσεων αφορά προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Δεν διακρίνεται εύκολα κατά την αδρή εξέταση ή τη μαστογραφία, αλλά εντοπίζεται με δείγμα μαστού ή με βιοψία και σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με το προσωπικό και κληρονομικό ιστορικό.

Διθητικός πορογενής καρκίνος του μαστού (Invasive Ductal Carcinoma, IDC)

Το πορογενές διθητικό καρκίνωμα, που συνιστά τον πιο συνήθη τύπο διθητικού καρκίνου, σχηματίζεται, όταν κακοήθη πορογενή κύτταρα διαπερνούν το τοίχωμα του γαλακτοφόρου αγωγού και εξαπλώνονται στους γύρω υγιείς, μέχρι εκείνη τη στιγμή, ιστούς του μαστού. Η εμφάνισή του είναι πιθανό να ακολουθήσει αυτή του μη διθητικού πορογενούς καρκινώματος, χωρίς, ωστόσο, να είναι απαραίτητο. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization,WHO) διακρίνει 18 διαφορετικούς ιστολογικούς τύπους διθητικών καρκίνων. Όσοι δεν εμπίπτουν σε κάποιον από αυτούς τους τύπους (No Special Type) συνιστούν το 40 - 80% των διθητικών καρκίνων και επίσημα αποτελούν τα IDC (Tan et al., 2020). Το 25% των διθητικών καρκίνων εμφανίζει διαφορετικό μοτίβο ανάπτυξης και διαφορετικά κυτταρικά χαρακτηριστικά, ώστε να αναγνωρίζεται ως ξεχωριστός υπότυπος (π.χ. διθητικό λοβιακό καρκίνωμα).

Κάποιοι υπότυποι του ICD, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν λιγότερο από το 5% του καρκίνου του μαστού, αλλά έχουν καλύτερη πρόγνωση είναι οι εξής:

- κλασσικό μη ειδικού τύπου πορογενές καρκίνωμα
- σωληνώδες καρκίνωμα
- ηθμοειδές διθητικό καρκίνωμα
- βλενώδες καρκίνωμα
- μυελοειδές καρκίνωμα
- θηλώδες διθητικό καρκίνωμα
- μικροθηλώδες διθητικό καρκίνωμα
- αποκρινές καρκίνωμα
- νευροενδοκρινή καρκινώματα

Το μεταπλαστικό, το μικροθηλώδες και το μικτό καρκίνωμα ανήκουν και αυτά στην ομάδα των ICD, ωστόσο, παρατηρούνται πολύ σπάνια, δεν υπερβαίνουν το 1% του συνόλου των καρκίνων του μαστού και έχουν ίδια ή χειρότερη πρόγνωση.

Διηθητικός λοβιακός καρκίνος του μαστού (Invasive Lobular Carcinoma, ILC)

Ο συγκεκριμένος τύπος καρκίνου του μαστού προσβάλλει συνήθως γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, μετά την εμμηνόπαυση, που έχουν ήδη νοσήσει από IDC. Είναι πολυεστιακός καθώς ένα ποσοστό κοντά στο 13% εμφανίζει εστία και στον άλλο μαστό. Βασικά γνωρίσματα του ILC είναι η έλλειψη της E-καντερίνης, οι μεταστάσεις σε ασυνήθιστα σημεία και οι συχνές υποτροπές, ακόμα και πολλά χρόνια μετά την αρχική διάγνωση. Τις περισσότερες φορές, οι συγκεκριμένοι όγκοι αναπτύσσονται σαν νήματα/χορδές και όχι ως συμπαγείς μάζες, γι' αυτό είναι πολύ δύσκολο να ψηλαφηθούν. Τα ILC έχουν πέντε διακριτές ιστολογικές παραλλαγές:

- κλασσικός τύπος διηθητικού λοβιακού καρκινώματος
- πολυμορφικό λοβιακό καρκίνωμα
- ιστοκυτταροειδές καρκίνωμα
- signet ring καρκίνωμα
- σωληνώδες καρκίνωμα

1.3.3 Μοριακή Διάκριση

Η συνειδητοποίηση ότι οι περισσότεροι προγνωστικοί παράγοντες σχετίζονται με τα βιολογικά χαρακτηριστικά και η παρατήρηση πως καρκίνοι, που έχουν τον ίδιο ιστολογικό τύπο και βρίσκονται στο ίδιο στάδιο, εμφανίζουν διαφορετικούς δείκτες επιβίωσης ανέδειξαν την ανάγκη αναζήτησης διαφορετικών λύσεων για την κατηγοριοποίηση των όγκων, πέραν των ιστολογικών τύπων. Η ανάπτυξη των τεχνικών της μοριακής επιστήμης εισήγαγε μια νέα εποχή για την ταξινόμηση των όγκων, η οποία δεν περιορίζεται πλέον στη μορφολογία, αλλά θεμελιώνεται στα βιολογικά χαρακτηριστικά τους.

Το 2000 οι Perou και Sorlie (Eliyatkın et al., 2015) με μια ολοκληρωμένη έρευνα (ανάλυση μικροσυστοιχιών cDNA σε 38 διηθητικούς καρκίνους) κατέδειξαν διαφορές στον τρόπο έκφρασης των γονιδίων (mRNA), βάσει των οποίων θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί η μοριακή ταξινόμηση. Αργότερα, η μέθοδος, για να εξασφαλίσει μεγαλύτερη σταθερότητα στην ταξινόμηση, εστίασε στη σύγκριση της έκφρασης γονιδίων σχετιζόμενων με τα οιστρογόνα (Estrogen,ER), την προγεστερόνη

(Progesterone,PR), τον ανθρώπινο υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (Human Epidermal Receptor, HER₂) και την πρωτεΐνη Ki-67.

Οι ορμονικοί υποδοχείς είναι πρωτεΐνες στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων. Ορμόνες, όπως τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη εισέρχονται στους συγκεκριμένους υποδοχείς και προκαλούν την ανάπτυξη των καρκινικών κύτταρων. Υπάρχουν όγκοι με πολλούς, λίγους ή καθόλου ορμονικούς υποδοχείς, η ποσότητα των οποίων διακρίνει τους όγκους σε θετικούς (ER+, PR+) ή αρνητικούς (ER-, PR-) και καθορίζει το θεραπευτικό σχήμα. Η θεραπεία για όγκους θετικούς στους ορμονικούς υποδοχείς (Hormone Receptor positive, HR+) περιλαμβάνει αναστολείς ορμονών που καταστέλλουν την ανάπτυξη τους. Αντίθετα, οι ορμονοαρνητικοί όγκοι (Hormone receptor negative, HR-) δεν ανταποκρίνονται σε τέτοιου είδους αγωγή και χρειάζονται άλλες μορφές θεραπείας, όπως η χημειοθεραπεία ή η ακτινοθεραπεία.

Ο υποδοχέας HER₂/neu είναι, επίσης, μια πρωτεΐνη που ενδέχεται να υπάρχει στην επιφάνεια ορισμένων ογκογόνων κυττάρων. Η ύπαρξή της είναι ιδιαίτερα σημαντική για την ανάπτυξη και την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων, καθώς και για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας. Η ποσότητα της πρωτεΐνης στην επιφάνεια των κυττάρων καθορίζεται από την ύπαρξη του γονιδίου HER₂/neu στο εσωτερικό των κυττάρων.

Έτσι, προκύπτουν οι εξής τύποι καρκίνου: Luminal (A, B), HER₂ positive και basal like.

Luminal A

Αντιστοιχεί στο 50% των διηθητικών καρκίνων του μαστού· είναι θετικός στους ορμονικούς υποδοχείς (ER+/PR+), HER₂ αρνητικός και έχει χαμηλά επίπεδα πρωτεΐνης Ki-67, η οποία ελέγχει την ταχύτητα ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων. Είναι συνήθως καρκίνοι πρώτων σταδίων, με χαμηλό ρυθμό ανάπτυξης και καλύτερη πρόγνωση. Έχουν μικρότερο δείκτη επίπτωσης ή υποτροπής, αλλά υψηλότερο δείκτη επιβίωσης. Τέλος, ανταποκρίνονται αποτελεσματικά στην ορμονική θεραπεία (tamoxifen, aromatase inhibitors), αλλά το όφελος της χημειοθεραπείας είναι περιορισμένο.

Luminal B

Αντιστοιχεί στο 20% των διηθητικών καρκίνων του μαστού· είναι θετικός στους υποδοχείς ορμονών (μέτρια ή χαμηλή έκφραση), έχει μεταβλητό HER₂ (θετικό ή αρνητικό) και ταχύτερο ρυθμό ανάπτυξης συγκριτικά με τον Luminal A. Πρόκειται για καρκίνους υψηλότερου σταδίου, με φτωχότερη πρόγνωση και συχνές υποτροπές.

Ανταποκρίνονται λιγότερο αποτελεσματικά στην ορμονοθεραπεία, αλλά καλύτερα στη χημειοθεραπεία σε σχέση με τον Luminal A.

HER₂ positive

Αποτελεί περίπου το 20% των καρκίνων του μαστού και χαρακτηρίζεται από την υπερέκφραση του HER₂ και την έλλειψη οιστρογόνων και προγεστερόνης. Αναπτύσσεται γρηγορότερα, είναι περισσότερο επιθετικός σε σχέση με τους δύο προηγούμενους τύπους και έχει κακή πρόγνωση, η οποία, όμως, βελτιώνεται μετά τη χορήγηση αντι-HER₂ θεραπείας. Διακρίνεται σε HER₂ luminal (ER+, PR+, HER2+, Ki-67: 15-30%) και HER₂ enriched (ER-, PR-, HER2+, Ki-67>30%). Ανταποκρίνεται στη στοχευμένη θεραπεία κατά της πρωτεΐνης HER₂ (trastuzumab, T-DXd, T-DM1, pertuzumab, tyrosine kinase inhibitors) σε συνδυασμό με το χειρουργείο και τα σχήματα χημειοθεραπείας.

Η παρατήρηση ότι νέες στοχευμένες αντι-HER₂ θεραπείες έχουν κλινική αποτελεσματικότητα και σε όγκους που τα κύτταρά τους έχουν χαμηλότερα επίπεδα της πρωτεΐνης καθιστά αναγκαία την αξιολόγηση του επιπέδου έκφρασης του HER₂ σε πρωτοπαθείς ή μεταστατικούς καρκίνους. (Che et al., 2023)

Αρχικά, για να αποσαφηνιστεί εάν κάποιος ασθενής έχει HER₂ positive καρκίνο του μαστού, υποβάλλεται σε ανοσοϊστοχημική εξέταση (Immunohistochemistry Test, IHC) και αν το αποτέλεσμα είναι διαφορόμενο ακολουθεί επιβεβαίωση με μοριακή κυτταρογενετική ανάλυση (Fluorescence in situ hybridization, FISH) (Wang et al., 2012).

Για κάθε δείγμα από καρκινικό ιστό η εξέταση IHC δίνει έναν βαθμό από 0 έως 3+:

- Για $0 < \text{IHC} < 1+$ ο ασθενής θεωρείται HER₂ negative (HER₂-)
- Για $\text{IHC} = 2+$ χρειάζεται θετικό αποτέλεσμα στη δοκιμή FISH, ώστε ο ασθενής να θεωρηθεί HER₂ positive (HER₂+)
- Για $\text{IHC} = 3+$ ο ασθενής θεωρείται HER₂ positive (HER₂+)

Ένας μεγάλος αριθμός καρκίνων του μαστού, που μέχρι πρότινος θεωρούνταν HER₂ negative, εμφανίζει κάποιες πρωτεΐνες HER₂ στην επιφάνεια των κυττάρων του, οι οποίες, όμως, δεν είναι αρκετές, ώστε οι όγκοι να χαρακτηριστούν HER₂ positive. Από πολλούς επιστήμονες χαρακτηρίζονται ως HER₂ low και πρόσφατα αποτέλεσαν μια ξεχωριστή υποκατηγορία. HER₂ low θεωρείται ένας καρκίνος με βαθμό 1+ στην IHC ή 2+ σε συνδυασμό με αρνητικό αποτέλεσμα στη FISH. Η στοχευμένη θεραπεία Enhertu χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση αυτού του καρκίνου.

Basal like

Εναλλακτικά, ορίζεται ως τριπλά αρνητικός καρκίνος (triple negative BC). Αντιστοιχεί στο 20% των καρκίνων, εμφανίζεται κυρίως σε γυναίκες κάτω των 40 ετών και έχει

αρνητική έκφραση ER, PR και HER₂. Είναι προχωρημένου σταδίου, ιδιαίτερα επιθετικός, με γρήγορες υποτροπές και μακρινές μεταστάσεις. Έχει κακή πρόγνωση, υψηλό δείκτη ανάπτυξης, εμφανίζει μεταλλάξεις στα γονίδια αντικατάστασης του DNA και μεγάλη γονιδιακή αστάθεια. Δεν ανταποκρίνεται στις ορμονικές θεραπείες ή τη χορήγηση τραστουζουμάμπης, αλλά είναι ευαίσθητος στους αναστολείς PARP και τις χημειοθεραπείες με βάση τη σισπλατίνη.

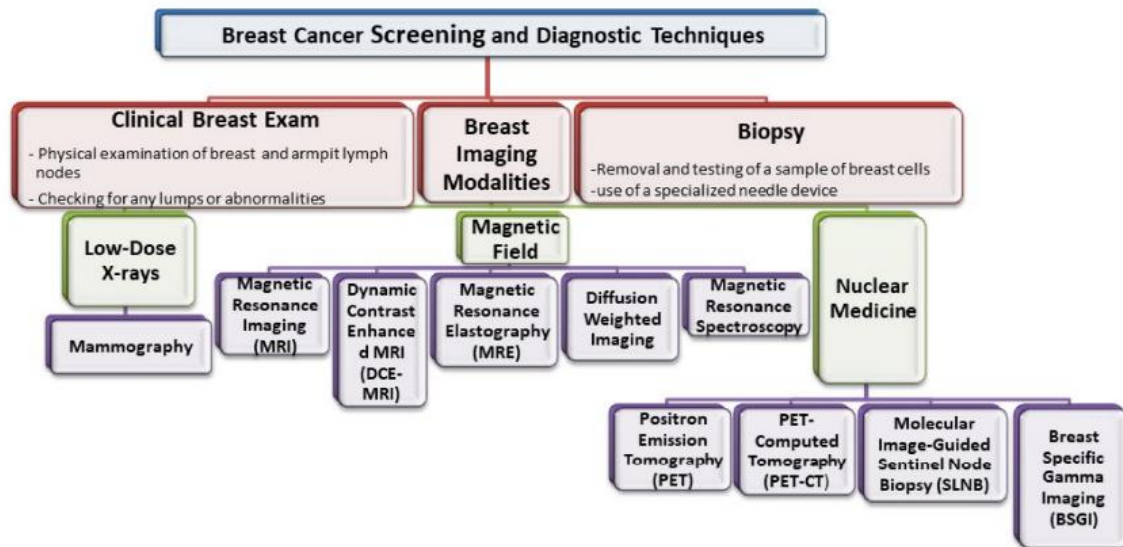
Η συγκεκριμένη πρόταση ταξινόμησης έτυχε ταχείας αποδοχής και εφαρμόστηκε άμεσα στην κλινική πρακτική. Εναλλακτικές προσεγγίσεις στην ταξινόμηση εστιάζουν στην ποσοτική μέτρηση τριών γονιδίων ESR1, ERBB2 και AURKA και τον ρυθμό πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων.

1.4 Διάγνωση του καρκίνου του μαστού

Καθώς η πλειονότητα των ασθενών δεν θα εμφανίσει κανένα σύμπτωμα, όταν ο καρκίνος βρίσκεται σε αρχικό στάδιο, η σημασία της έγκαιρης διάγνωσης αυξάνεται. Ο εντοπισμός της νόσου σε πρώιμο στάδιο αποτελεί κλειδί για τη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών μέσω της επιλογής της κατάλληλης θεραπείας. Συχνά, οι συστάσεις για έλεγχο των μαστών εξαρτώνται από τους παράγοντες κινδύνου που συσσωρεύει κάθε ασθενής. Βάσει αυτών, οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού ταξινομούνται σε δύο μεγάλες ομάδες: μέσου πληθυσμιακού κινδύνου και υψηλού σχετιζόμενου κινδύνου, για τις οποίες υπάρχουν διαφορετικές κατευθυντήριες γραμμές ελέγχου σε ευρωπαϊκό και παγκόσμιο επίπεδο (Barba et al., 2021). Αξίζει να σημειωθεί ότι το μοντέλο που χρησιμοποιούν ευρέως οι επαγγελματίες υγείας για την παραπάνω ταξινόμηση είναι το Εργαλείο Αξιολόγησης Κινδύνου Καρκίνου του Μαστού (Breast Cancer Risk Assessment Tool, BCRAT) ή αλλιώς μοντέλο Gail (Bener et al., 2019). Το συγκεκριμένο συναξιολογεί την καταγωγή και 6 παράγοντες κινδύνου (ηλικία, ηλικία πρώτης εμμηνου ρήσης, ηλικία πρώτης εγκυμοσύνης, οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού, αριθμός προηγούμενων βιοψιών των μαστών και αριθμός βιοψιών του μαστού που έδειξαν άτυπη υπερπλασία) προκειμένου να εκτιμήσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού τα επόμενα πέντε χρόνια αλλά και έως τα 90 έτη (lifetime risk). Το μοντέλο Gail είναι ένα χρήσιμο εργαλείο, ωστόσο, ορισμένοι παράμετροι που δεν λαμβάνονται υπόψιν κατά την αξιολόγηση οδηγούν σε μη ακριβείς προβλέψεις.

Υπάρχουν τρεις βασικές κατηγορίες εξετάσεων για τη διάγνωση της νόσου: η κλινική εξέταση του μαστού, οι απεικονιστικές διαγνωστικές μέθοδοι (εξετάσεις με χαμηλή δόση

ακτινοβολίας X, μαγνητικές εξετάσεις, εξετάσεις πυρηνικής ιατρικής) και η βιοψία (Bhushan et al., 2021) (Διάγραμμα 1.1)



Διάγραμμα 1.1: Διαγνωστικές μέθοδοι καρκίνου του μαστού

Πηγή: Pharmaceutics 2021, 13, 723

Αναλυτικότερα, οι βασικότερες διαγνωστικές εξετάσεις για τον καρκίνο του μαστού περιλαμβάνουν:

Αυτοέλεγχος μαστού

Η διαδικασία της αυτοεξέτασης χρειάζεται να ξεκινά από των ηλικία των 20 ετών και να συνεχίζεται εφ' όρου ζωής, ενώ μετά τα 40 έτη είναι ανάγκη να συνοδεύεται από άλλες εξετάσεις. Η αυτοεξέταση του μαστού είναι σωστό να πραγματοποιείται περιοδικά (ανά μήνα) και δεν πρέπει να γίνεται κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρήσης, αλλά 9 ημέρες μετά το πέρας αυτής και έως μια εβδομάδα πριν από τον επόμενο κύκλο. Η διαδικασία περιλαμβάνει ψηλάφηση του μαστού με συγκεκριμένες κινήσεις και διαφορετικές στάσεις σώματος, ώστε να είναι ανιχνεύσιμες τυχόν αλλαγές στο μαστό, τις θηλές και τους αδένες.

Κλινική Εξέταση

Αποτελεί ακριβώς ίδια διαδικασία με τον αυτοέλεγχο με τη διαφορά ότι η εξέταση πραγματοποιείται από ειδικό ιατρό. Ο ιατρός ψηλαφίζει την επιφάνεια του μαστού, καθώς και την ευρύτερη περιοχή της μασχάλης και του θώρακα. Η εξέταση είναι καλό να επαναλαμβάνεται περιοδικά και συνιστάται ετησίως σε γυναίκες μεγαλύτερες των 40 ετών και ανά τριετία σε εκείνες μικρότερης ηλικίας.

Η αυτοεξέταση έχει ευαισθησία 12 - 41%, ενώ η κλινική εξέταση έχει ευαισθησία 40 - 69% και εξειδίκευση 88 - 99%. Και οι δύο τύποι εξέτασης μπορούν να ανιχνεύσουν

παρόμοιου μεγέθους όγκους (περίπου 2,2 εκ.), ωστόσο, παρατηρείται διαφορά στη διάμεση ηλικία ανίχνευσης, η οποία εκτιμάται στα 60 έτη για τη διαδικασία του αυτοελέγχου και τα 67 για την εξέταση από τον ιατρό.

Μαστογραφία

Η μαστογραφία αποτελεί λεπτομερή ακτινογραφία του μαστού και διακρίνεται σε προληπτική μαστογραφία, που διενεργείται στο πλαίσιο του προσυμπτωματικού ελέγχου για τον εντοπισμό όγκων, πριν γίνουν αντιληπτοί, και σε διαγνωστική, η οποία διενεργείται μετά την ανίχνευση κάποιας ανωμαλίας στον μαστό. Η εξέταση δύναται να ανιχνεύσει μη φυσιολογικές περιοχές, αλλά δεν μπορεί να επιβεβαιώσει ότι πρόκειται όντως για κακοήθεια (ψευδώς θετικά αποτελέσματα) και σε αυτές τις περιπτώσεις συνιστάται βιοψία του ιστού του μαστού (Welch et al., 2016). Η προληπτική μαστογραφία πρέπει να διενεργείται ετησίως μετά τα 40 έτη (μαστογραφία βάσης), ωστόσο, η ευαισθησία των αποτελεσμάτων εξαρτάται από την πυκνότητα των μαστών, από το εάν μια γυναίκα βρίσκεται στην προεμμηνόπαυση, από το μέγεθος του όγκου, την ηλικία, την εθνικότητα κ.α. Σύμφωνα με το Breast Cancer Surveillance Consortium (BCSC, 2017), η συμβατική μαστογραφία έχει ευαισθησία 86,9% και εξειδίκευση 88,9%. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι τα συγκεκριμένα ποσοστά έχουν απόκλιση από αυτά άλλα μελετών που αναφέρουν μικρότερη ευαισθησία και εξειδίκευση. Οι τεχνολογικές εξελίξεις έχουν εισαγάγει δύο νέους τύπους μαστογραφιών, την ψηφιακή (ψηφιακή μαστογραφία πλήρους πεδίου) και τη 3D μαστογραφία (ψηφιακή τομοσύνθεση μαστού), οι οποίες είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες και οδηγούν σε περισσότερο ακριβή αποτελέσματα.

Υπερηχογράφημα

Το υπερηχογράφημα αποτελεί μια τεχνική διαγνωστικής απεικόνισης που χρησιμοποιεί υψηλής συχνότητας ηχητικά κύματα και καθόλου ιονίζουσα ακτινοβολία. Με τον υπέρηχο μπορούν να ανιχνευτούν εύκολα μάζες στερεές και συμπαγείς (όγκοι) ή κυστικές μάζες, τα συστατικά και η συμπεριφορά τους. Η μέθοδος διευκολύνει τον προσδιορισμό των χαρακτηριστικών του ευρήματος (σχήμα, μέγεθος, θέση, όρια), το αξιολογεί ως χαμηλού ή υψηλού κινδύνου και κατευθύνει τον σχεδιασμό των επόμενων εξετάσεων. Συνήθως, συνδυαστικά με τη μαστογραφία οδηγεί σε καλύτερες διαγνώσεις, ειδικά, σε γυναίκες με πυκνούς μαστούς. Βασικό μειονέκτημα της μεθόδου είναι η αδυναμία απεικόνισης των ασβεστώσεων (αποτιτανώσεις), που σε αρκετές περιπτώσεις αποτελούν τη μόνη ανιχνεύσιμη εκδήλωση της νόσου και εντοπίζονται με τη μαστογραφία. Επίσης, ο αποτελεσματικός χειρισμός του υπέρηχου απαιτεί υψηλή εκπαίδευση και εμπειρία, καθώς η εικόνα των καλοήθων ή κακοήθων μαζών και ιστών είναι παρόμοια.

Μαγνητική Τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging, MRI)

Η μαγνητική τομογραφία για τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού βασίζεται στην απεικόνιση βλαβών και κακοήθων αγγειογενέσεων που προκύπτουν από τη νόσο. Η μέθοδος έχει ιδιαίτερα υψηλή ευαισθησία, η οποία συνδυαστικά με τη μαστογραφία αγγίζει το 93 - 100%. Η μελέτη των Schelfout et al., 2004 αναφέρει πως η MRI μπορεί να εντοπίσει το 96% των πολυεστιακών και το 95% των πολυκεντρικών όγκων του μαστού, όταν τα αντίστοιχα ποσοστά της μαστογραφίας είναι 37% και 18% και του υπερήχου 41% και 9%. Στα μειονεκτήματα της μεθόδου συγκαταλέγονται τα σχετικά υψηλά ποσοστά ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, το υψηλό κόστος και η εξαίρεση ορισμένων ασθενών (π.χ. ασθενείς με εμφυτεύσιμες ηλεκτρονικές συσκευές).

PET / PET-CT (Positron emission tomography – Computed Tomography)

Η συγκεκριμένη εξέταση είναι ένας συνδυασμός πυρηνικής ιατρικής (PET) και αξονικής τομογραφίας (CT) και παρέχει εξαιρετικά λεπτομερείς εικόνες του σώματος. Κατά τη διάρκεια της εξέτασης, χορηγούνται στον ασθενή ραδιενεργά υλικά και γλυκόζη, την οποία απορροφούν πιο έντονα τα καρκινικά κύτταρα λόγω του αυξημένου μεταβολισμού τους. Στη συνέχεια, ένας ειδικός σαρωτής ανιχνεύει στο σώμα τις περιοχές με υψηλή συγκέντρωση ραδιενέργειας, αποκαλύπτοντας την παρουσία πρωτοπαθών ή μεταστατικών κακοηθειών. Η μέθοδος χρησιμοποιείται, κυρίως, για να διαπιστωθεί αν ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί στους λεμφαδένες ή έχει κάνει μεταστάσεις σε άλλα μέρη του σώματος και διευκολύνει τη σταδιοποίηση της νόσου, τον προγραμματισμό της θεραπείας ή την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της χορηγούμενης θεραπείας. Αντίθετα, δεν ενδείκνυται για την ανίχνευση μικρών όγκων ή ασβετώσεων. Οι οδηγίες του Εθνικού Ολοκληρωμένου Δικτύου Καρκίνου των ΗΠΑ (NCCN, 2020) δεν προβλέπουν την συγκεκριμένη εξέταση για τους ασθενείς με καρκίνο σταδίου I ή II και χειρουργήσιμο καρκίνο του μαστού σταδίου III.

Βιοψία

Όταν οι απεικονιστικές εξετάσεις εντοπίσουν ανωμαλία στον ιστό του μαστού, η βιοψία είναι απαραίτητη για την ακριβή διάγνωση, καθώς προσδιορίζει με απόλυτη βεβαιότητα αν ο όγκος είναι καλοήθης ή κακοήθης. Αποτελεί μια ιατρική πράξη κατά την οποία λαμβάνεται δείγμα από μη φυσιολογικό ιστό ή υγρό του μαστού προς κυτταρολογική, ιστολογική και μοριακή εξέταση. Υπάρχουν τρεις βασικοί τύποι βιοψίας: i) βιοψία με λεπτή βελόνα (Fine-needle aspiration biopsy, FNAB), κατά την οποία με τοπική αναισθησία αφαιρούνται κύτταρα ή υγρό από μια ύποπτη περιοχή (κύστες, όγκοι, λεμφαδένες) ii) βιοψία με κόπτουσα βελόνα (Core needle biopsy), που έχει επικρατήσει

των άλλων δύο και χρησιμοποιεί μια μεγάλη κοίλη βελόνα για την αφαίρεση μικρού δείγματος ύποπτου ιστού iii) βιοψία εκτομής (παρακέντηση), που αφαιρεί το μεγαλύτερο μέρος ή το σύνολο του μη φυσιολογικού ιστού μαζί με μέρος από τον υγιή ιστό. Η επιλογή της κατάλληλης βιοψίας και η αφαίρεση του απαιτούμενου ιστού προσδιορίζονται από τη μαστογραφία, το υπερηχογράφημα και τη μαγνητική τομογραφία, που έχουν προηγηθεί (Barba et al., 2021).

1.5 Σταδιοποίηση της νόσου

Η γνώση του σταδίου της νόσου είναι απαραίτητη για να προσδιοριστεί η έκταση του καρκίνου και να επιλεγεί η καταλληλότερη μέθοδος θεραπείας.

Επίσημες αναφορές για τη σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού γίνονται από την Αμερικανική Μικτή Επιτροπή για τον Καρκίνο (American Joint Committee, 1992). Το 1959, η τότε Αμερικανική Κοινή Επιτροπή για τη Σταδιοποίηση του Καρκίνου και την Αναφορά Τελικών Αποτελεσμάτων, εισήγαγε το σύστημα TNM βάσει του οποίου το στάδιο της νόσου προσδιορίζεται από το μέγεθος του όγκου και την επέκταση ή μη σε κοντινό ιστό (T, tumor), από τον βαθμό εξάπλωσης στους κοντινούς λεμφαδένες (N, node) και την ύπαρξη ή μη απομακρυσμένων μεταστάσεων (M, metastasis). Ευεργέτης του συστήματος ήταν ο Pierre Denoix. Το 1977 χρονολογείται η πρώτη επίσημη έκδοση του Εγχειριδίου Σταδιοποίησης AJCC και έκτοτε έχει αναθεωρηθεί αρκετές φορές, με τελευταία το 2017 (8^ο έκδοση) (Amin et al., 2017), με στόχο τον εμπλουτισμό των ανατομικών στοιχείων, την ενσωμάτωση μη ανατομικών παραγόντων καθώς και βιολογικών και μοριακών δεικτών (ER, PR, HER2/neu και Ki-67). Ο συνδυασμός της ανατομικής και προγνωστικής σταδιοποίησης ενσωματώνει τις κλινικές και τεχνολογικές εξελίξεις στον τομέα της υγείας, εξασφαλίζοντας σε μεγάλο βαθμό την ακρίβεια της σταδιοποίησης και την αποτελεσματικότητα των στοχευμένων θεραπειών.

Αναλύοντας εκτενέστερα το σύστημα σταδιοποίησης, ο δείκτης T και το αριθμητικό πρόθεμα που τον συνοδεύει αποτυπώνει αυξητικά το μέγεθος και την έκταση του πρωτοπαθούς όγκου. Ο δείκτης N δείχνει τον βαθμό εξάπλωσης στους κοντινούς λεμφαδένες (μασχαλιαίοι, έσω μαστικοί, ετερόπλευροι υπερκλείδιοι λεμφαδένες) και κατηγοριοποιείται από 0 έως 3, ενώ ο δείκτης M προσδιορίζει απομακρυσμένες μεταστάσεις και κωδικοποιείται με 0 και 1. Οι δείκτες και τα αριθμητικά τους προθέματα περιγράφουν συνοπτικά την κλινική και χειρουργική έκταση του νεοπλασματος, προσδιορίζουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της νόσου και την κατατάσσουν σε ένα από τα τέσσερα βασικά στάδια με το 0 να αντιστοιχεί σε in-situ καρκίνο, το I σε πρώιμο

διηθητικό καρκίνο και το IV στην πιο εξελιγμένη μορφή. Στον Πίνακα 1.1 που ακολουθεί αποτυπώνονται όλα τα στάδια του καρκίνου του μαστού.

Πίνακας 1.1: Σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού

Σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού με βάση την ταξινόμηση TNM				
Στάδιο	T	N	M	Περιγραφή
Στάδιο 0	T _{is}	N ₀	M ₀	Περιορισμός του όγκου στην θέση της αρχικής του εμφάνισης.
Στάδιο IA	T ₁	N ₀	M ₀	Ο όγκος είναι μικρός, διηθητικός και δεν έχει εξαπλωθεί στους λεμφαδένες.
Στάδιο IB	T ₀	N _{1mi}	M ₀	Είτε δεν υπάρχουν ενδείξεις όγκου στον μαστό είτε ο όγκος είναι < από 2εκ. Ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί στους λεμφαδένες και ισχύει ότι 0,02εκ. < όγκος < 0,2εκ.
	T ₁	N _{1ml}	M ₀	
Στάδιο IIA	T ₀	N ₁	M ₀	Δεν υπάρχουν ενδείξεις όγκου στον μαστό, αλλά ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε 1 έως 3 μασχαλιαίους λεμφαδένες, χωρίς μετάσταση σε απομακρυσμένα μέρη του σώματος.
	T ₁	N ₁	M ₀	Ο όγκος είναι μέχρι 2εκ. και έχει εξαπλωθεί σε 1 έως 3 μασχαλιαίους λεμφαδένες.
	T ₂	N ₀	M ₀	Ο όγκος είναι από 2εκ. έως 5εκ. και δεν έχει εξαπλωθεί στους μασχαλιαίους λεμφαδένες.
Στάδιο IIB	T ₂	N ₁	M ₀	Ο όγκος είναι από 2εκ. έως 5εκ. και έχει εξαπλωθεί σε 1 έως 3 μασχαλιαίους λεμφαδένες.
	T ₃	N ₀	M ₀	Ο όγκος είναι > από 5εκ. και δεν έχει εξαπλωθεί στους μασχαλιαίους λεμφαδένες.
Στάδιο IIIA	T ₀	N ₂	M ₀	Ο όγκος είναι οποιουδήποτε μεγέθους και έχει εξαπλωθεί σε 4 έως 9 μασχαλιαίους λεμφαδένες ή σε λεμφαδένες του έσω μαστού. Δεν έχει κάνει μεταστάσεις.
	T ₁	N ₂	M ₀	
	T ₂	N ₂	M ₀	
	T ₃	N ₂	M ₀	
	T ₃	N ₁	M ₀	Ο όγκος είναι > από 5 εκ. και έχει εξαπλωθεί σε 1 έως 3 μασχαλιαίους λεμφαδένες.

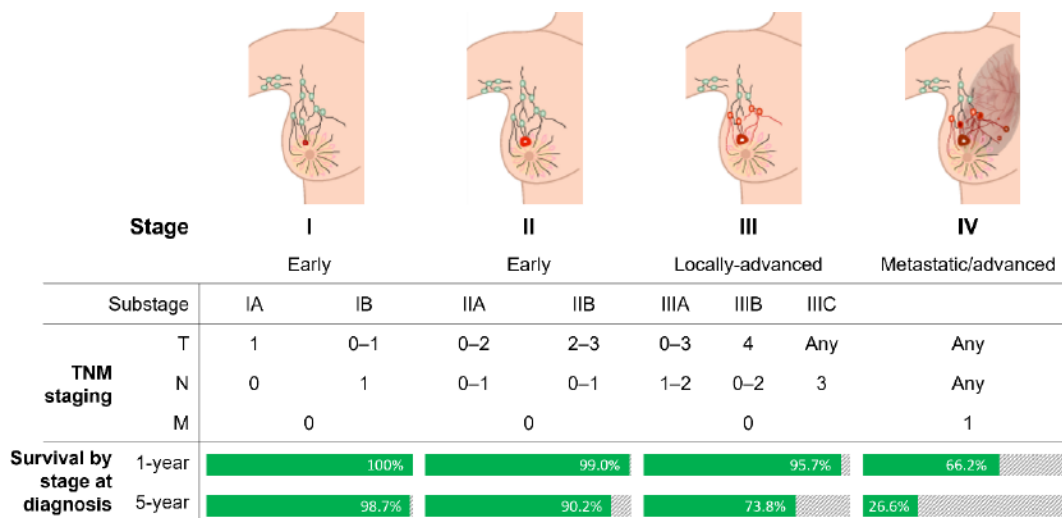
Στάδιο IIB	T ₄	N ₀	M ₀	Ο όγκος έχει εξαπλωθεί στο θωρακικό τοίχωμα ή έχει προκαλέσει οίδημα ή εξέλκωση του μαστού ή έχει διαγνωστεί ως φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού. Μπορεί να έχει εξαπλωθεί ή να μην έχει εξαπλωθεί σε έως και 9 μασχαλαίους ή εσωτερικούς μαστικούς λεμφαδένες. Δεν έχει κάνει μεταστάσεις.
	T ₄	N ₁	M ₀	
	T ₄	N ₂	M ₀	
Στάδιο IIC	T ₁₋₄	N ₃	M ₀	Ο όγκος είναι οποιοδήποτε μεγέθους και έχει εξαπλωθεί σε 10 ή περισσότερους μασχαλαίους λεμφαδένες, στους λεμφαδένες του έσω μαστού και/ή στους λεμφαδένες κάτω από την κλείδα. Δεν έχει κάνει μεταστάσεις.
Στάδιο IV	T ₁₋₄	N ₁₋₃	M ₁	Ο όγκος μπορεί να είναι οποιοδήποτε μεγέθους και έχει εξαπλωθεί σε άλλα όργανα (οστά, πνεύμονες, εγκέφαλος, ήπαρ, απομακρυσμένοι λεμφαδένες, θωρακικό τοίχωμα). Συνήθως, ο μεταστατικός καρκίνος του μαστού εντοπίζεται μετά από προηγούμενη διάγνωση και θεραπεία καρκίνου του μαστού σε πρώιμο στάδιο. Ο μεταστατικός καρκίνος του μαστού που εντοπίζεται κατά την πρώτη διάγνωση του καρκίνου εμφανίζεται περίπου στο 6% των περιπτώσεων και ονομάζεται <i>de novo</i> μεταστατικός καρκίνος του μαστού.

Συχνά οι ιατροί για να προσδιορίσουν τον καρκίνο, τον βαθμό και τον τρόπο εξάπλωσής του χρησιμοποιούν όρους, όπως *τοπικά προχωρημένος* (στάδιο I και II) ή *περιφερειακά προχωρημένος* (στάδιο II και III). Από το 2018 για τη σταδιοποίηση του όγκου λαμβάνονται υπόψιν επιπλέον:

- ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου, δηλαδή κατά πόσο τα καρκινικά κύτταρα μοιάζουν με τα φυσιολογικά
- η ύπαρξη ή όχι υποδοχέων οιστρογόνων και προγεστερόνης στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων (HR/PR positive/negative)

- η παραγωγή της HER2 πρωτεΐνης (HER2 positive, negative, low)

Η Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία (American Cancer Society, ACS) και το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου (National Cancer Institute, NCI) υποστηρίζουν ότι το στάδιο καρκίνου δεν αλλάζει μετά τη διάγνωση. Συνεπώς, ένα άτομο που διαγιγνώσκεται με συγκεκριμένο στάδιο καρκίνου του μαστού την πρώτη φορά, την επόμενη φορά που θα εμφανίσει καρκίνο τεχνικά θεωρείται ότι έχει καρκίνο του μαστού ίδιου σταδίου με μεταστατική υποτροπή σε άλλο όργανο. Στην πράξη, οι περισσότεροι ιατροί θεωρούν πως αν ο καρκίνος επανεμφανιστεί σε ένα μέρος μακριά από το μαστό είναι καρκίνος σταδίου IV, δηλαδή μεταστατικός.



Εικόνα 1.2: Σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού

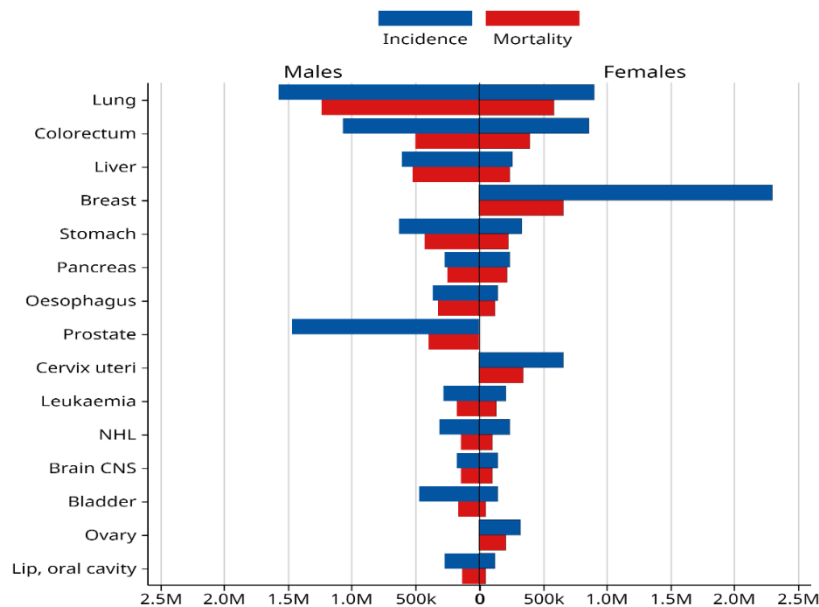
Πηγή: T-DXd, ID3935 (NICE 2023)

1.6 Επιδημιολογία της νόσου

Ο καρκίνος συνιστά ένα σημαντικό υγειονομικό, οικονομικό και κοινωνικό πρόβλημα της σύγχρονης εποχής. Αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου μετά τις καρδιοπάθειες, ευθύνεται για έναν στους έξι θανάτους συνολικά (16,8%) και για έναν στους τέσσερις θανάτους από μη μεταδοτικές ασθένειες παγκοσμίως, ενώ προκαλεί τρεις στους δέκα πρόωρους θανάτους από μη μεταδοτικές ασθένειες (30,3%) στις ηλικίες μεταξύ 30 - 69 ετών. Συνολικά εκτιμάται ότι ένας στους πέντε αναπτύσσει καρκίνο κατά τη διάρκεια της ζωής του και περίπου ένας στους εννέα άνδρες και μία στις δώδεκα γυναίκες πεθαίνουν εξαιτίας του.

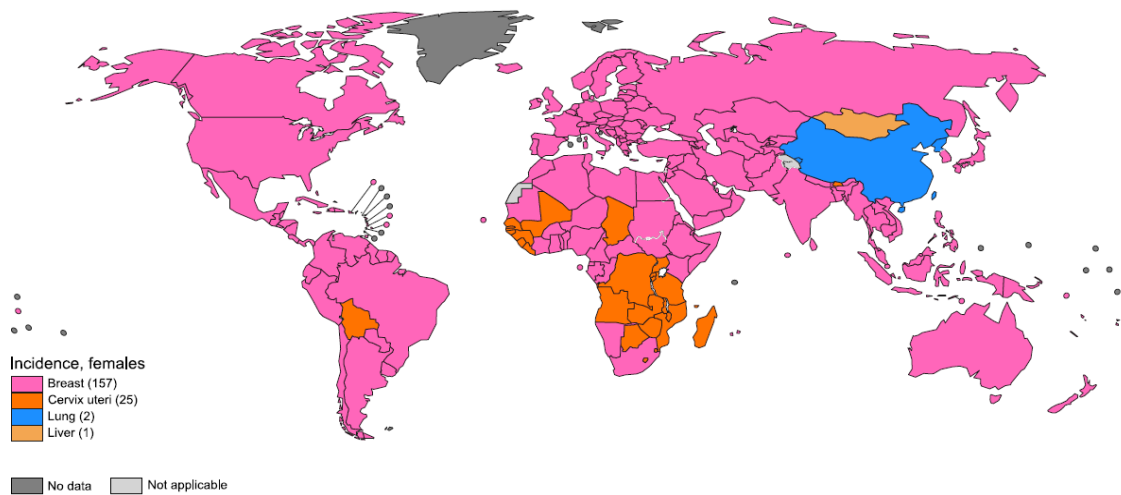
Το 2022 καταγράφηκαν 19.964.811 νέες περιπτώσεις καρκίνου, εκ των οποίων το 11,6% αυτών (2.308.897) αντιστοιχούσε σε καρκίνο του μαστού, κατατάσσοντάς τον στη δεύτερη θέση πίσω από τον καρκίνο των πνευμόνων, ενώ με όρους θνησιμότητας ανήλθε

τέταρτος με 665.684 θανάτους (6,9% του συνόλου) (ME et al., 2024). Αξίζει να σημειωθεί ότι το 2022 όλες οι νέες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού αφορούσαν αποκλειστικά γυναίκες. Άλλωστε, η αναλογία ανάμεσα στα δύο φύλα είναι 99% για τις γυναίκες και 0,5% έως 1% για τους άνδρες ή, διαφορετικά, για κάθε 100 γυναίκες που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του μαστού διαγιγνώσκεται ένας άνδρας (Γράφημα 1.1).

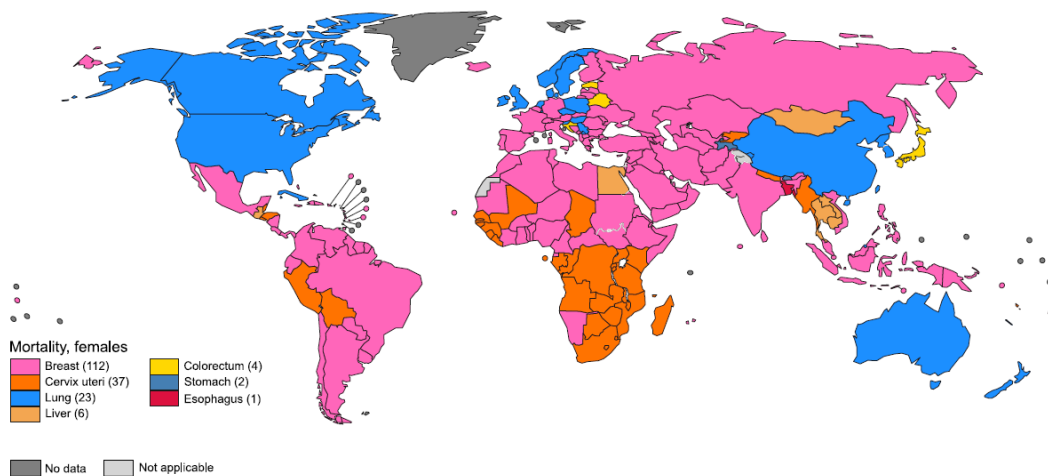


Γράφημα 1.1: Περιστατικά και θάνατοι ανά τύπο καρκίνου και φύλο 2022
 Πηγή: GLOBOCAN (IARC), 2022

Μεταξύ των γυναικών ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συχνά διαδεδομένος καρκίνος (23,8% του συνόλου με σημαντική απόκλιση από τους υπόλοιπους), η βασικότερη αιτία θανάτου (15,4%), ο πρωτεύων τύπος καρκίνου σε 157 χώρες και η κύρια αιτία θνησιμότητας σε 112 χώρες (Εικόνα 1.3, Εικόνα 1.4), όταν για τους άνδρες κυριαρχεί σε περιστατικά και θανάτους ο καρκίνος των πνευμόνων (15,3% και 22,7% αντίστοιχα) (Γράφημα 1.1). Υπολογίζεται ότι στο 95% των χωρών αποτελεί την πρώτη ή δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο στον γυναικείο πληθυσμό.



Εικόνα 1.3: Περιστατικά ανά τύπο καρκίνου στις γυναίκες παγκοσμίως για το 2022
 Πηγή: GLOBOCAN (IARC), 2022



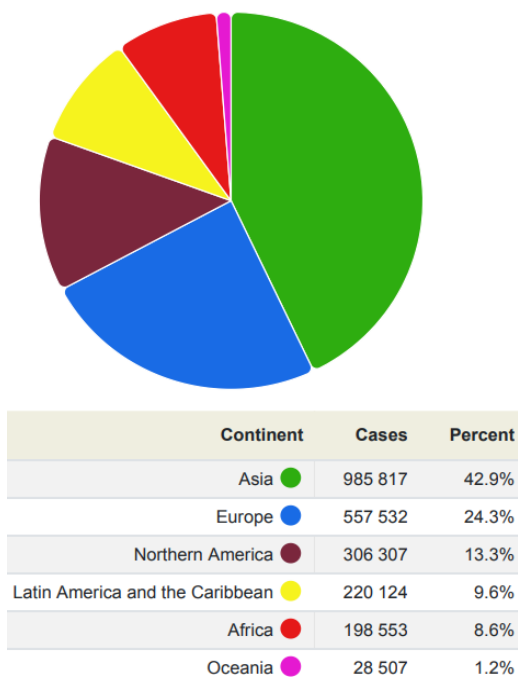
Εικόνα 1.4: Θάνατοι γυναικών ανά τύπο καρκίνου παγκοσμίως το 2022
 Πηγή: GLOBOCAN (IARC), 2022

Επίσης, το 2022, ο σωρευτικός κίνδυνος επίπτωσης (cumulative incidence risk), δηλαδή η πιθανότητα ένα άτομο να εμφανίσει την ασθένεια σε μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο, ήταν 5,05% υποδηλώνοντας πως κατά μέσο όρο 5,05 στις 100 γυναίκες διαγνώστηκαν με καρκίνο του μαστού κάποια στιγμή στη ζωή τους, από την γέννησή τους έως την ηλικία των 74 ετών. Ο ίδιος δείκτης για τη θνησιμότητα αναφέρεται στον συνολικό κίνδυνο θανάτου από καρκίνο του μαστού εντός συγκεκριμένου ηλικιακού εύρους, εφόσον δεν προκύψουν πρώτα άλλες αιτίες, και υπολογίστηκε στο 1,36%, δείχνοντας ότι κατά μέσο όρο 1,36 στις 100 γυναίκες πέθαναν από καρκίνο του μαστού μεταξύ της γέννησής τους και τα 74 έτη. Σημειώνεται πως ο παραπάνω δείκτης αποτελεί έναν στατιστικό μέσο όρο και ο ατομικός κίνδυνος μπορεί να είναι υψηλότερος ή

χαμηλότερος ανάλογα με την επίδραση των διαφόρων παραγόντων κινδύνου (ME et al., 2024).

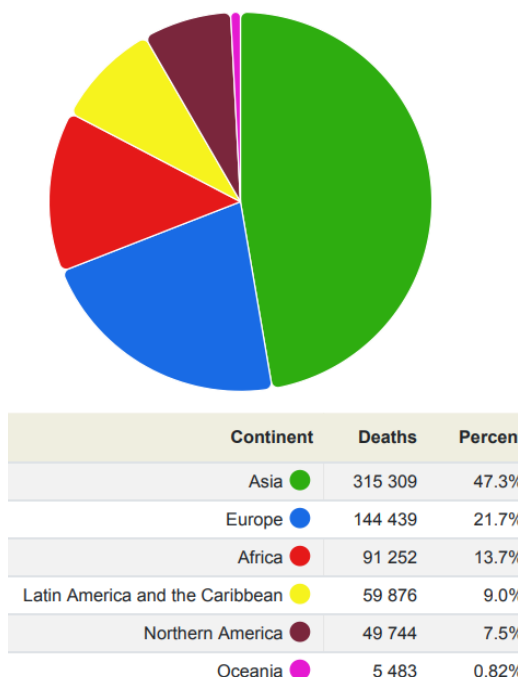
Παράλληλα, ο ηλικιακά τυποποιημένος ρυθμός (Age Standardized Rate, ASR) επιτρέπει τη σύγκριση ανάμεσα σε πληθυσμούς ηλικιακά ανομοιογενείς. Μετρά το ρυθμό νέων περιστατικών ή θανάτων για μια ασθένεια ανά 100.000 άτομα (πρότυπος πληθυσμός με ορισμένη ηλικιακή κατανομή) κατά τη διάρκεια συγκεκριμένου χρονικού διαστήματος (συνήθως 1 έτος) ορίζοντας συγκεκριμένα σταθμικά βάρη ανά ηλικιακή ομάδα (Bray, 2002). Το 2022 ο ASR επίπτωσης για τον καρκίνο του μαστού υπολογίστηκε στο 46,8 δηλώνοντας ότι κατά την διάρκεια του έτους 46,8 νέες περιπτώσεις καρκίνου το μαστού διαγνώστηκαν ανά 100.000 γυναίκες. Αντίστοιχα, ο ASR θνησιμότητας ισούνταν με 13,6 που σημαίνει ότι 13,6 γυναίκες στις 100.000 έχασαν τη ζωή τους εξαιτίας της νόσου (ME et al., 2024).

Σε παγκόσμιο επίπεδο, σε απόλυτους αριθμούς, χωρίς να λαμβάνεται υπόψιν κανένα κριτήριο, το 2022, όπως και διαχρονικά, τα περισσότερα περαστικά καρκίνου του μαστού και οι περισσότεροι θάνατοι εξαιτίας αυτού καταγράφηκαν στην Ασία, ενώ ακολούθησε



Γράφημα 1.2: Περιστατικά καρκίνου του μαστού ανά ήπειρο και για τα δύο φύλα

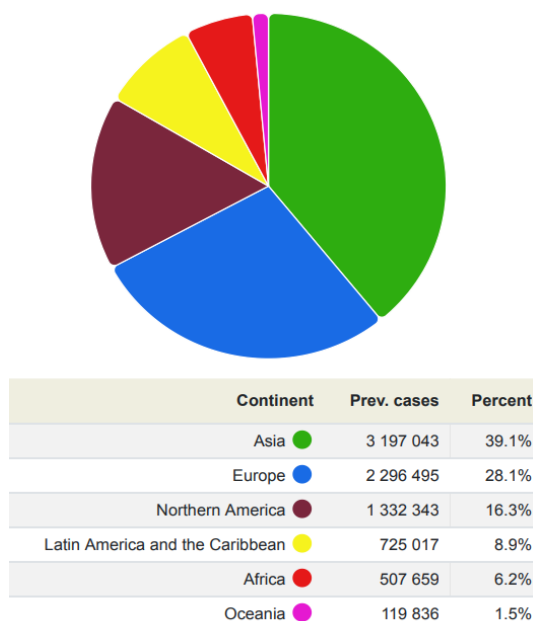
Πηγή: GLOBOCAN (IARC), 2022



Γράφημα 1.3: Θάνατοι από καρκίνο του μαστού ανά ήπειρο και για το δύο φύλα το 2022

Πηγή: GLOBOCAN (IARC), 2022

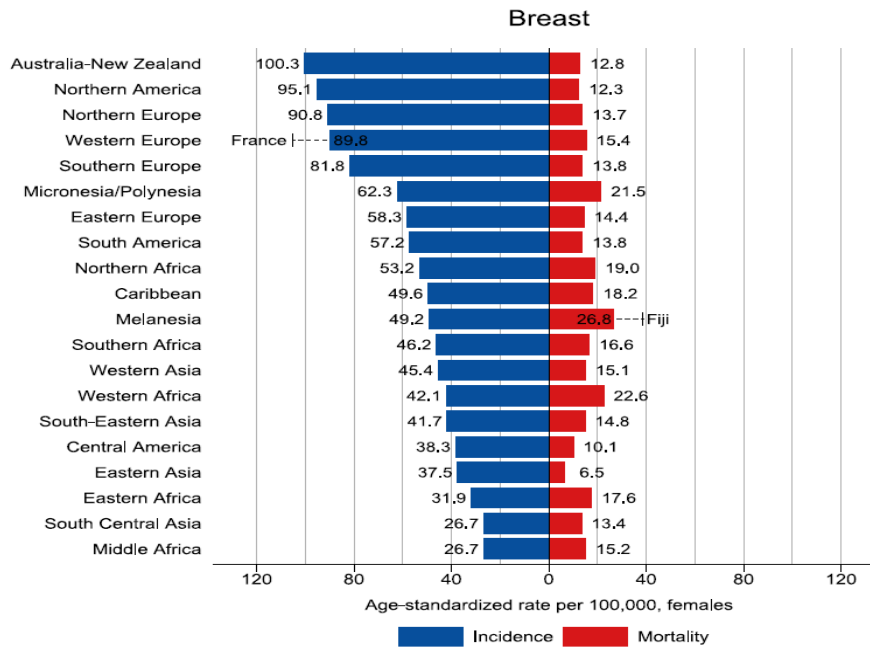
η Ευρώπη. Αντίστοιχα είναι και τα ποσοστά επιπολασμού με τον δείκτη να φτάνει το 40% για την Ασία και το 27,3% για την Ευρώπη (Γράφημα 1.2, Γράφημα 1.3, Γράφημα 1.4).



Γράφημα 1.4: Επιπολασμός καρκίνου του μαστού ανά ήπειρο σε βάθος πενταετίας

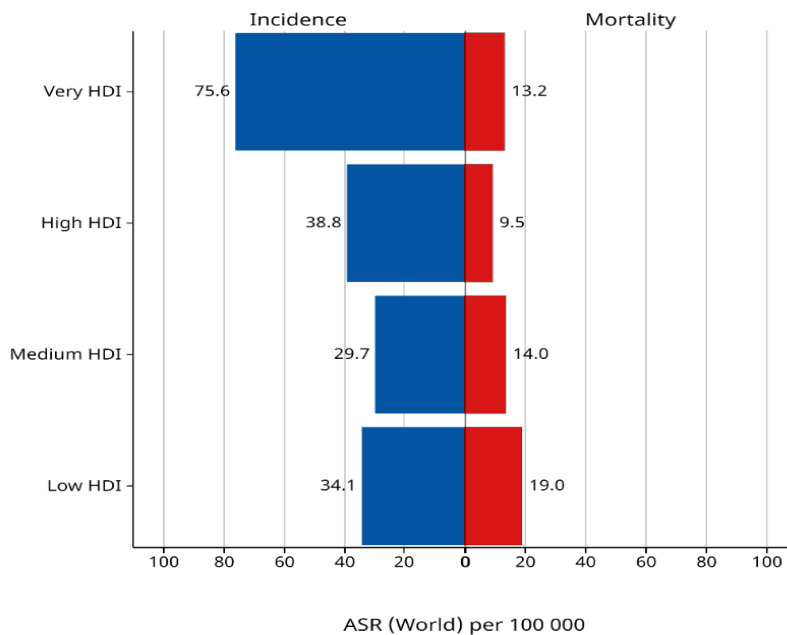
Πηγή: GLOBOCAN (IARC), 2022

Εξετάζοντας τη γεωγραφική κατανομή της νόσου με βάση τον ASR, το 2022 τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης καταγράφηκαν στην Αυστραλία και τη Βόρεια Αμερική και ακολούθησαν η Βόρεια και Δυτική Ευρώπη, από όπου ξεχώρισε η Γαλλία. Στις συγκεκριμένες χώρες το ποσοστό επίπτωσης ήταν τέσσερις φορές υψηλότερο απ' ό,τι στη Νότια και Κεντρική Ασία και τη Μέση Αφρική, αποκαλύπτοντας τη σύνδεση ανάμεσα στη νόσο και τον δείκτη ανθρώπινης ανάπτυξης (Human Development Index, HDI). Αναλυτικότερα, σύμφωνα με τον WHO σε χώρες με υψηλό HDI εκτιμάται ότι 1 στις 12 γυναίκες θα διαγνωστεί με τη νόσο κάποια στιγμή στη διάρκεια της ζωής της και 1 στις 72 θα χάσει τη ζωή της εξαιτίας της, όταν σε χώρες με χαμηλό HDI τα αντίστοιχα ποσοστά είναι 1/27 και 1/48 (WHO, 2024). Ωστόσο, παρότι στις αναπτυγμένες χώρες τα ποσοστά επίπτωσης είναι υψηλότερα συγκριτικά με τις αναπτυσσόμενες (54,1 έναντι 30,8 ανά 100.000), τα ποσοστά θνησιμότητας είναι σημαντικά χαμηλότερα (11,3 έναντι 15,3 ανά 100.00). Πράγματι, το 2022 τα νησιά Φίτζι (26,8), η Δυτική Αφρική (22,6) και η Πολυνησία (21,5) σημείωσαν τα υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας παγκοσμίως, ενώ η Ανατολική Ασία (6,5), η Κεντρική (10,1) και Βόρεια Αμερική (12,3) και η Αυστραλία (12,8) τα μικρότερα (Γράφημα 1.5, Γράφημα 1.6).



Γράφημα 1.5: Επίπτωση και θάνατοι από καρκίνο του μαστού ανά ήπειρο και ASR το 2022

Πηγή: GLOBOCAN (IARC), 2022



Γράφημα 1.6: Επίπτωση και θάνατοι από καρκίνο του μαστού ανά HDI και ASR το 2022

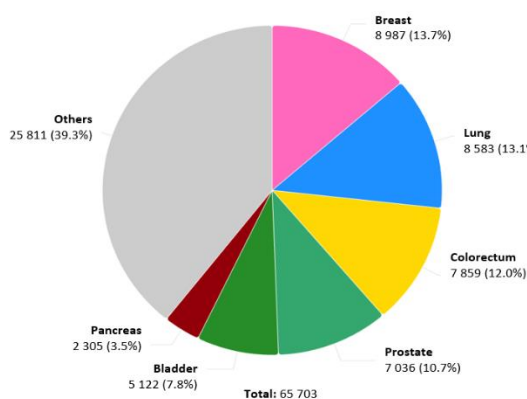
Πηγή: GLOBOCAN (IARC), 2022

Σύμφωνα με δεδομένα του WHO και του Ευρωπαϊκού Κέντρου Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC), παγκοσμίως η πενταετής πιθανότητα επιβίωσης από καρκίνο του μαστού είναι σχεδόν 90%, ενώ η δεκαετής είναι 83%. Η πιθανότητα πενταετούς επιβίωσης διαφέρει ανάλογα με το στάδιο

της νόσου. Συγκεκριμένα, για όσους διαγιγνώσκονται στο 1^ο στάδιο η πιθανότητα πενταετούς επιβίωσης είναι σχεδόν 99%, στο δεύτερο στάδιο είναι 85%, στο 3^ο στάδιο κυμαίνεται από 50 - 70% και στο 4^ο στάδιο είναι χαμηλότερη από 20% (Παπαδόπουλος, 2023). Διαφορετικά, το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης για όσους διαγιγνώσκονται με “εντοπισμένο” καρκίνο του μαστού υπολογίζεται στο 98,8%, ωστόσο, πέφτει στο 85,2%, όταν υπάρχει περιφερειακή μετάσταση, και στο 26,3%, όταν υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις. Τα ποσοστά επιβίωσης των ανδρών είναι παρόμοια με αυτά των γυναικών για κάθε στάδιο. Συνολικά, το ποσοστό επιβίωσης για τους άνδρες τα πέντε πρώτα χρόνια μετά τη διάγνωση κυμαίνεται από το 20% περίπου στο 4^ο στάδιο έως το 70% περίπου στο 1^ο στάδιο. Σημειώνεται πως οι παραπάνω εκτιμήσεις μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με την επίδραση των παραγόντων κινδύνου. Υπολογίζεται, ακόμα, ότι το 6 - 10% των γυναικών εκδηλώνουν απομακρυσμένες λεμφαδενικές μεταστάσεις και το 30% περιφερειακές λεμφαδενικές μεταστάσεις. Τέλος, το 20 - 50% των γυναικών που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του μαστού σε πρώιμο στάδιο θα αναπτύξουν τελικά μεταστατική νόσο (metastatic Breast Cancer, Mbc) με τη διάμεση συνολική επιβίωση (Overall Survival, OS) σε αυτή την περίπτωση να κυμαίνεται από 2 έως 3 έτη.

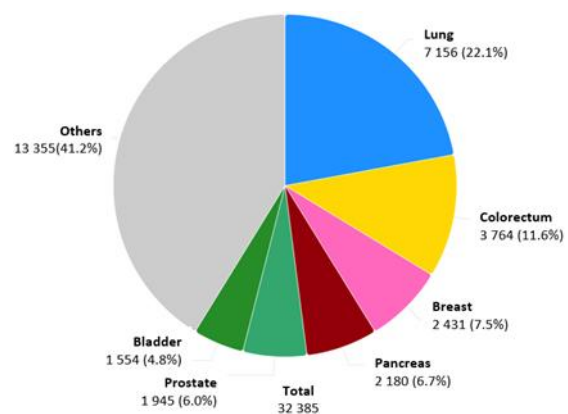
1.6.1 Επιδημιολογικά στοιχεία για την Ελλάδα

Τα επιδημιολογικά στοιχεία της νόσου δεν διαφέρουν στην Ελλάδα. Σύμφωνα με τα στοιχεία του Παγκόσμιου Παρατηρητηρίου Καρκίνου, Globocan, το 2022 ο καρκίνος του μαστού ήταν πρώτος σε περιστατικά (8.987 περιστατικά ή το 13,7% του συνόλου) και τρίτος σε θανάτους (2.431 θάνατοι ή το 7,5% του συνόλου) προσβάλλοντας αποκλειστικά γυναίκες (Γράφημα 1.7, Γράφημα 1.8).



Γράφημα 1.7: Περιστατικά ανά τύπο καρκίνου στην Ελλάδα το 2022

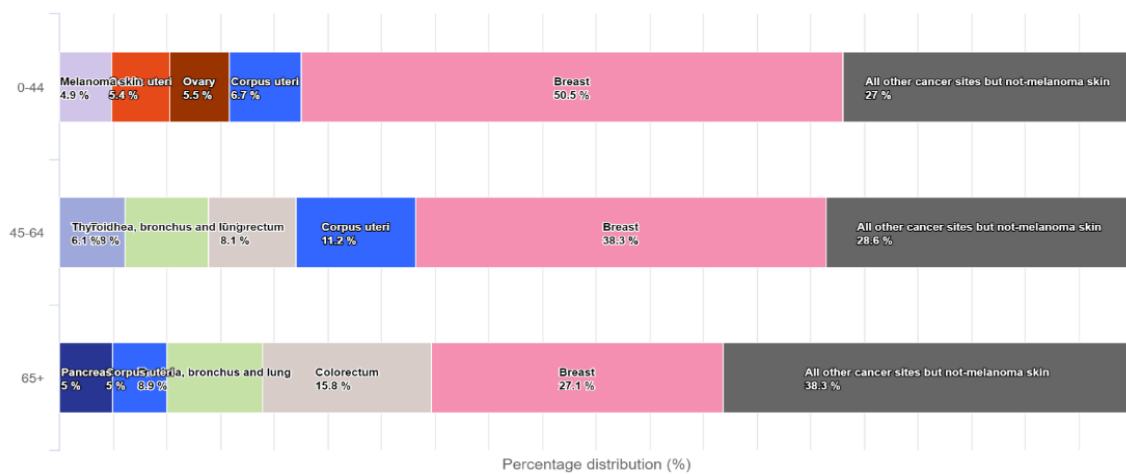
Πηγή: GLOBOCAN (IARC), 2022



Γράφημα 1.8: Θάνατοι ανά τύπο καρκίνου στην Ελλάδα το 2022

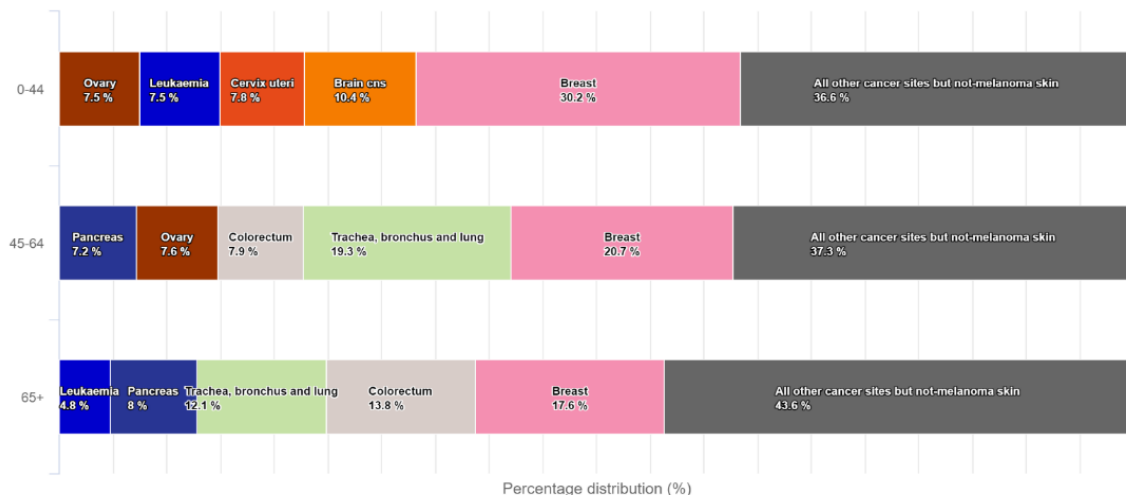
Πηγή: GLOBOCAN (IARC), 2022

Σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό Σύστημα Πληροφοριών για τον καρκίνο (European Cancer Information System, ECIS), το 2022 στον ελληνικό γυναικείο πληθυσμό ο καρκίνος του μαστού συγκέντρωσε τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας σε όλες τις ηλικίες (Γράφημα 1.9, Γράφημα 1.10), χαρακτηριστικό που παρατηρήθηκε και στον ευρωπαϊκό γυναικείο πληθυσμό με εξαίρεση τη θνησιμότητα στο ηλικιακό γκρουπ 45 - 64, όπου επικράτησε ο καρκίνος των πνευμόνων/τραχειάς/βρόγχων. Στο σύνολο του ελληνικού πληθυσμού, ο καρκίνος του μαστού κυριάρχησε σε περιστατικά στις ηλικιακές ομάδες 0 - 44 και 45 - 64 και σε θνησιμότητα στις ηλικίες 0 - 44. Στα υπόλοιπα ηλικιακά γκρουπ επικράτησε ο καρκίνος των πνευμόνων/τραχειάς /βρόγχων και του προστάτη.



Γράφημα 1.9: Περιστατικά (%) ανά τύπο καρκίνου και ηλικιακή ομάδα στον γυναικείο ελληνικό πληθυσμό το 2022

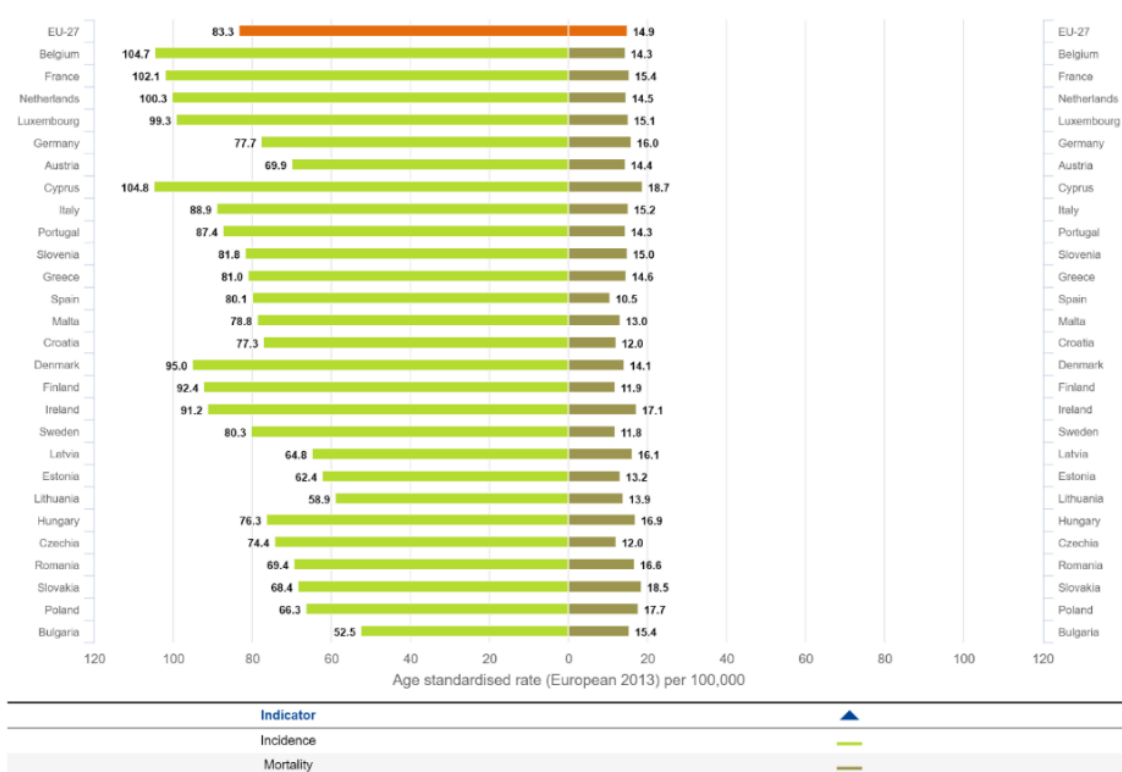
Πηγή: ECIS



Γράφημα 1.10: Θάνατοι (%) ανά τύπο καρκίνου και ηλικιακή ομάδα στον γυναικείο ελληνικό πληθυσμό το 2022

Πηγή: ECIS

Την ίδια στιγμή, ο ASR επίπτωσης ήταν 82,4, ενώ ο ASR θνησιμότητας ήταν 17,4. Οι αντίστοιχοι δείκτες το 2012 ήταν 58,6 και 21, ενώ η νόσος αποτελούσε και τότε την πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο στις Ελληνίδες (Ferlay et al., 2013). Η απόκλιση στους δείκτες με την πάροδο του χρόνου αποτυπώνει τη διαφορά στην εμφάνιση και αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού, δηλαδή την αύξηση των περιστατικών αλλά τον περιορισμό των θανάτων λόγω ενός συνδυασμού παραγόντων (ευαισθητοποίηση, πρόληψη, εν γένει επιστημονική πρόοδος). Σε επίπεδο Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ), βάσει της τιμής του συγκεκριμένου δείκτη, η Ελλάδα στο σύνολο των 27 χωρών κατατάσσεται δωδέκατη όσον αφορά την επίπτωση και δέκατη τέταρτη όσον αφορά τη θνησιμότητα.



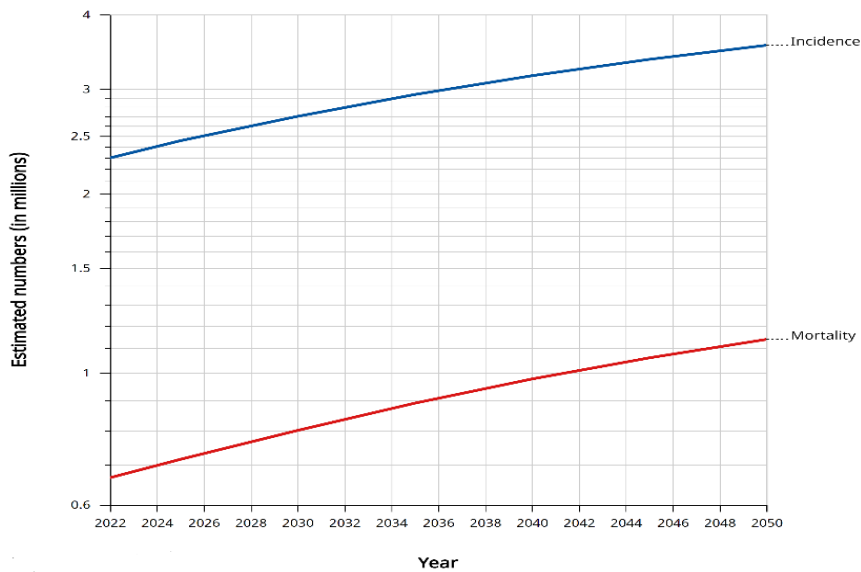
Γράφημα 1.11: Ηλικιακά τυποποιημένος ρυθμός επίπτωσης και θνησιμότητας για τις γυναίκες στις 27 χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης

Πηγή: ECIS

1.6.2 Μελλοντικές εκτιμήσεις

Οι εκτιμήσεις για την πορεία της νόσου τα επόμενα χρόνια δείχνουν σταθερή αύξηση στην επίπτωση και τη θνησιμότητα παγκοσμίως. Το Γράφημα 1.12 αποτυπώνει τις αναμενόμενες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού και τους αναμενόμενους θανάτους από αυτόν για τα επόμενα 26 χρόνια (2022 - 2050) σε παγκόσμιο επίπεδο. Συγκεκριμένα, αναμένεται αύξηση πάνω από 50% για τα νέα περιστατικά, που από 2,3 εκατομμύρια θα

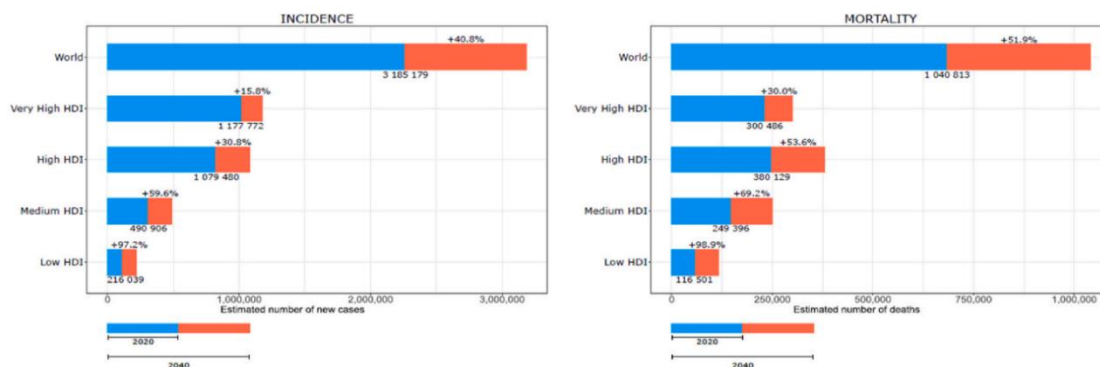
ανέβουν στα 3,6 εκατομμύρια, και για τους θανάτους, οι οποίοι από 670.000 να ανέβουν στο 1 εκατομμύριο.



Γράφημα 1.12: Εξέλιξη των περιστατικών και θανάτων από καρκίνο του μαστού παγκοσμίως 2022-2050

Πηγή: GLOBOCAN (IARC), 2022

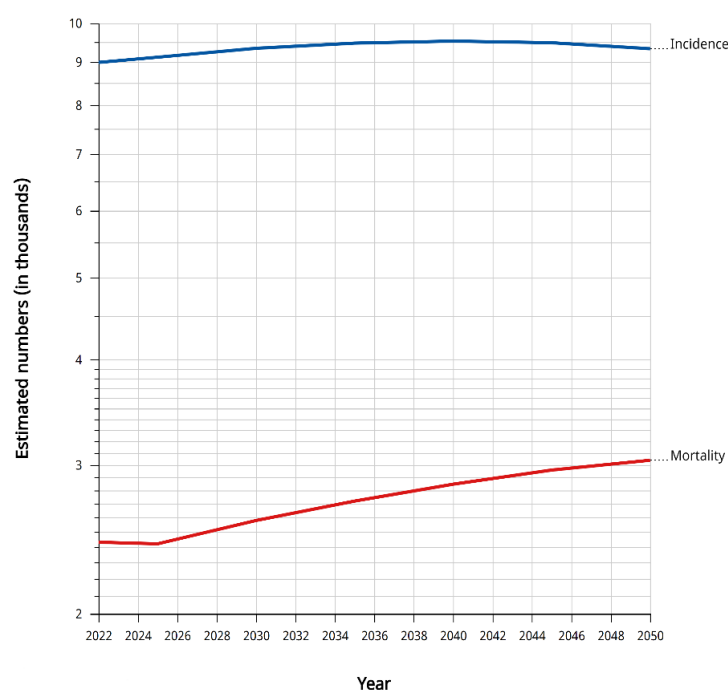
Εκτιμήσεις, βασισμένες σε παγκόσμιες δημογραφικές προβλέψεις για τις νέες περιπτώσεις και τους θανάτους από τη νόσο το 2040 ανά επίπεδο ανθρώπινης ανάπτυξης, όπως αυτά ορίζονται από τον Οργανισμό Ηνωμένων Εθνών (ΟΗΕ) (χαμηλό, μεσαίο, υψηλό και πολύ υψηλό HDI και αντίστοιχα μεταβατικές/αναδυόμενες/χαμηλές οικονομίες HDI και οικονομίες HDI σε μετάβαση/υψηλές), έδειξαν ότι στις μεταβατικές χώρες και ειδικά σε αυτές με χαμηλό HDI αναμένεται διπλασιασμός των κρουσμάτων και των θανάτων, που θα ανέβουν από τα 110.000 στα 216.000 και από τους 59.000 στους 116.000, αντίστοιχα (Arnold et al., 2022). Αυτή η πρόβλεψη οφείλεται στην ανάπτυξη, τη γήρανση του πληθυσμού και την υιοθέτηση ενός δυτικού τρόπου ζωής στις συγκεκριμένες χώρες (Γράφημα 1.13).



Γράφημα 1.13: Εκτίμηση περιστατικών και θανάτων από καρκίνο του μαστού ανά HDI έως το 2040

Πηγή: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9465273/pdf/main.pdf>

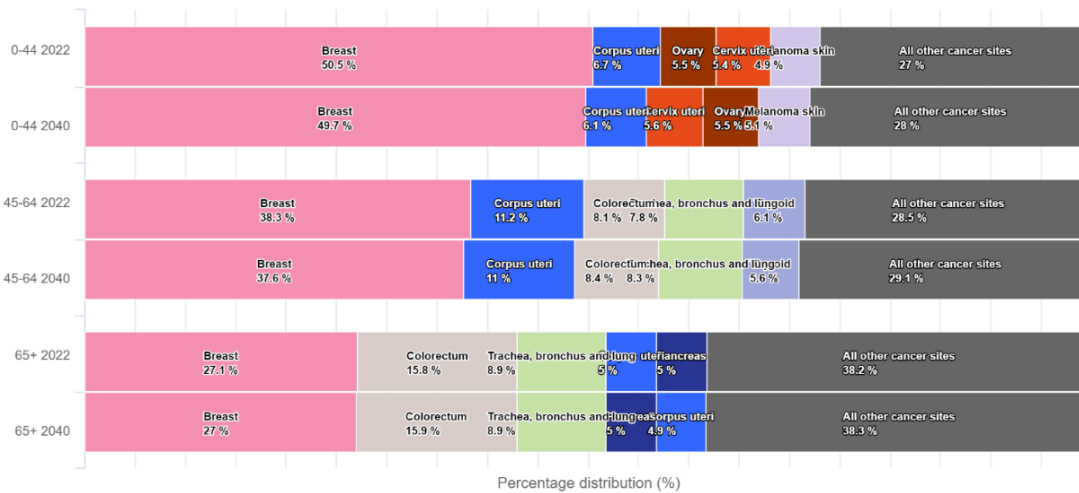
Στην Ελλάδα, ωστόσο, δεν αναμένεται αύξηση των νέων περιπτώσεων καρκίνου του μαστού, οι οποίες εκτιμάται ότι θα είναι λίγο περισσότερες από 9.000 ανά χρόνο. Αντίθετα, αναμένεται αύξηση της θνησιμότητας, με τον αριθμό των θανάτων να φτάνει τους 3.000 το 2050 (Γράφημα 1.14).



Γράφημα 1.14: Εξέλιξη των περιστατικών και θανάτων από καρκίνο του μαστού στην Ελλάδα 2022-2050

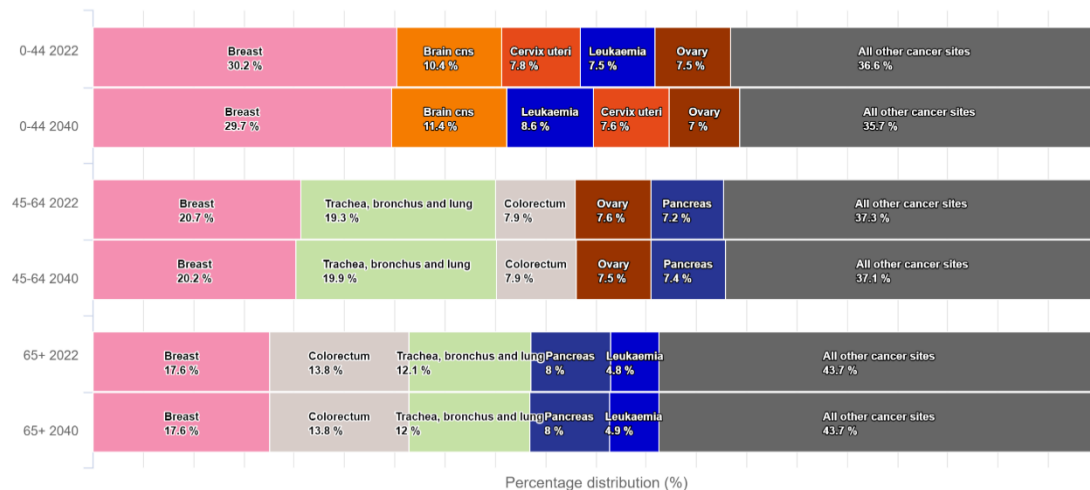
Πηγή: GLOBOCAN (IARC), 2022

Τα στοιχεία της ECIS σχετικά με την παρουσία του καρκίνου του μαστού στην Ελλάδα τα επόμενα 19 χρόνια (έως το 2040) φανερώνουν πως θα συνεχίσει να αποτελεί τον κυρίαρχο τύπο καρκίνου σε περιστατικά και θνησιμότητα σε όλες τις ηλικίες για τον γυναικείο πληθυσμό (Γράφημα 1.15, Γράφημα 1.16).



Γράφημα 1.15: Εκτιμώμενα περιστατικά (%) ανά τύπο καρκίνου και ηλικιακή ομάδα στις Ελληνίδες το 2040

Πηγή: ECIS



Γράφημα 1.16: Εκτιμώμενη θνησιμότητα (%) ανά τύπο καρκίνου και ηλικιακή ομάδα στις Ελληνίδες το 2040

Πηγή: ECIS

1.7 Παράγοντες κινδύνου του καρκίνου του μαστού

Η καρκινογένεση, που οριοθετείται από έξι βασικά χαρακτηριστικά, είναι δυνατό να συμβεί σε κάθε κύτταρο, ιστό και όργανο οδηγώντας σε παθολογικές αλλοιώσεις και ένα ευρύ φάσμα καρκίνων. Πρόκειται για μια πολυπαραγοντική διαδικασία που συνδυάζει γενετικές προδιαθέσεις και περιβαλλοντικές αιτίες.

Κύριοι μηχανισμοί εξέλιξης του καρκίνου είναι:

- η αποφυγή απόπτωσης (φυσικού θανάτου των κυττάρων)
- η απεριόριστη ικανότητα διαίρεσης

- η ενίσχυση της αγγειογένεσης (τα νέα αγγεία στην περιοχή του όγκου είναι απαραίτητα για την καρκινική αύξηση και τις μεταστάσεις)
- η ανθεκτικότητα αυτών των κυττάρων στα σήματα κατά της ανάπτυξης και η εγκαθίδρυση των δικών τους σημάτων ανάπτυξης
- η ικανότητα για μεταστάσεις

Οι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού διακρίνονται σε μη τροποποιήσιμους και τροποποιήσιμους (Łukasiewicz et al., 2021).

1.7.1 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Γένος

Το 99% των καρκίνων του μαστού που καταγράφονται αφορά το γυναικείο φύλο λόγω της αυξημένης ορμονικής διέγερσης. Οι γυναίκες έχουν κύτταρα του μαστού ευάλωτα στις ορμόνες (ER, PR) και τις διαταραχές στην ισορροπία τους. Ο μεταβολές στα φυσιολογικά επίπεδα των ενδογενών επιπέδων των ορμονών που σχετίζονται με το φύλο αυξάνουν τον κίνδυνο εκδήλωσης καρκίνου του μαστού, ειδικά το χρονικό διάστημα πριν και μετά την εμμηνόπαυση. Αντίθετα, οι άνδρες αντιπροσωπεύουν το 0,5 - 1% των περιστατικών καρκίνου του μαστού χάρη στα ασήμαντα επίπεδα οιστρογόνων. Συνήθως, όμως, τη στιγμή της διάγνωσης τους (μέσος χρόνος τα 67 έτη) ο καρκίνος βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο.

Ο συγκεκριμένος παράγοντας κινδύνου αλληλοεπιδρά με άλλους, όπως η μεγάλη ηλικία, τα υψηλά επίπεδα οιστρογόνων, το οικογενειακό ιστορικό και η έκθεση στην ακτινοβολία.

Αυξημένη ηλικία

Η μεγαλύτερη ηλικία συνεπάγεται αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Ο κίνδυνος αυξάνεται κατά 1,5% μετά την ηλικία των 40 ετών, κατά 3% μετά τα 50 έτη και πάνω από 4% μετά τα 70. Απόδειξη αποτελεί ότι το 80% των ασθενών είναι άνω των 50 ετών και το 40% αυτών είναι μεγαλύτερο από 60 χρόνων. Ο κυρίαρχος τύπος για γυναίκες μικρότερες των 40 ετών είναι ο τριπλά αρνητικός, ενώ σε εκείνες άνω των 70 κυριαρχεί ο υπότυπος Luminal A.

Η αύξηση της επίπτωσης, καθώς αυξάνονται τα ηλικιακά έτη, δεν αφορά μόνο τον καρκίνο του μαστού, αλλά όλους τους τύπους καρκίνου, εξαιτίας των κυτταρικών αλλοιώσεων και της αθροιστικά συσσωρευμένης έκθεσης σε καρκινογόνες ουσίες.

Γενετικές τροποποιήσεις

Τα γονίδια BRCA1 (χρωμόσωμα 17) και BRCA2 (χρωμόσωμα 13) είναι ιδιαίτερα διηθητικά, σχετίζονται με το μεγάλο ρίσκο καρκινογένεσης και οι μεταλλάξεις αυτών κληρονομούνται κυρίως με αυτοσωμικό τρόπο. Υψηλή διηθητικότητα παρουσιάζουν και τα γονίδια TP53, CDH1, PTEN, STK11, ενώ χαμηλότερη παρουσιάζουν τα γονίδια αποκατάστασης του DNA που αλληλοεπιδρούν με τα BRCA γονίδια συμπεριλαμβανομένων των ATM, PALB2, BRIP1, CKEK2.

Φυλή/Εθνικότητα

Μολονότι ανάμεσα στα άτομα που νοσούν από καρκίνο του μαστού παρατηρούνται ευρέως ανισότητες, οι οποίες οφείλονται στη φυλή ή την εθνικότητα, οι μηχανισμοί που τις προκαλούν δεν έχουν διερευνηθεί προς το παρόν. Ο δείκτης επίπτωσης παραμένει υψηλός στις λευκές μη ισπανόφωνες γυναίκες, αντίθετα με τον δείκτη θνησιμότητας που είναι ιδιαίτερα υψηλός στις μαύρες γυναίκες (χαμηλοί δείκτες επιβίωσης).

Αναπαραγωγικό ιστορικό

Καθώς εντοπίζεται στενή σύνδεση ανάμεσα στον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού και την έκθεση σε ενδογενείς ορμόνες, κυρίως τα οιστρογόνα και την προγεστερόνη, η εγκυμοσύνη, ο θηλασμός, η πρώτη έμμηνος ρήση, η εμμηνόπαυση, η διάρκειά τους και η ορμονική ανισορροπία που προκαλούν είναι κρίσιμες παράμετροι για την καρκινογένεση στην περιοχή του στήθους. Αξιοσημείωτο είναι ότι μια πλήρης σε διάρκεια εγκυμοσύνη σε νεαρή ηλικία (τη δεκαετία των 20) και ο μεγάλος αριθμός των μετέπειτα γεννών μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, σε αντίθεση με την εγκυμοσύνη σε κάποια ηλικία μετά τα 35 έτη που σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου. Η προεκλαμψία περιορίζει τον κίνδυνο για τη μητέρα και τους απογόνους της, ενώ ο μεγάλος σε διάρκεια θηλασμός προστατεύει από καρκίνους με θετικούς ή αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης. Τέλος, η πρόωμη εμμηνόρροια αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, αντίθετα με την εμμηνόπαυση σε μικρή ηλικία, που φαίνεται να τον μειώνει.

Πυκνότητα του μαστού

Η πυκνότητα του μαστού δεν παραμένει σταθερή, αλλά μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της ζωής. Μεγαλύτερη πυκνότητα, η οποία συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, παρατηρείται σε γυναίκες μικρότερης ηλικίας με χαμηλό δείκτη μάζας

σώματος, κυρίως την περίοδο της κύησης ή της γαλουχίας, όπως και στις γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία ορμονικής αντικατάστασης.

Ο έλεγχος (screening) της πυκνότητας του μαστού αποτελεί μια υποσχόμενη, μη επεμβατική και γρήγορη μέθοδο επιτήρησης του συγκεκριμένου παράγοντα κινδύνου.

Ιστορικό καρκίνου ή καλοήθων παθήσεων του στήθους

Το προσωπικό ιστορικό καρκίνου του μαστού αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης νέων καρκινικών βλαβών, όπως και η ύπαρξη μη καρκινικών αλλοιώσεων στον μαστό (πολλαπλασιαστικών και μη). Η ιστολογική ταξινόμηση των καλοήθων βλαβών και το οικογενειακό ιστορικό είναι δύο παράγοντες άμεσα συνδεδεμένοι με το ενδεχόμενο εκδήλωσης καρκίνου του μαστού.

Θεραπεία με ακτινοβολία

Η εμφάνιση κακοήθειας σε δεύτερο χρόνο μετά την ακτινοβολία εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά του εκάστοτε ασθενούς και αποτελεί ένα συχνό φαινόμενο που εγείρει κλινικούς προβληματισμούς. Η θεραπεία με ακτινοβολία πριν τα 30 έτη και η επιλογή της κατάλληλης τεχνικής για τη θεραπεία, σε συνδυασμό με το οικογενειακό ιστορικό για τον καρκίνο του μαστού, τροφοδοτεί τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου.

1.7.2 Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Φάρμακα

Η χρήση συγκεκριμένων φαρμακευτικών ουσιών συνδέεται με την αύξηση του κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού. Η πρόσληψη στιλβεστρόλης (διαιθυλοστιλβεστρόλης) την περίοδο της εγκυμοσύνης αυξάνει τον κίνδυνο για τη μητέρα και τα παιδιά, ανεξάρτητα από την αρνητική έκφραση των υποδοχέων οιστρογόνων και προγεστερόνης και πιθανότατα σχετίζεται με όλους τους ιστολογικούς τύπους καρκίνου. Ο κίνδυνος αυξάνεται ανάλογα με την ποσότητα πρόσληψης και την θεραπεία. Στα φάρμακα που εντείνουν τον κίνδυνο συμπεριλαμβάνονται η θεραπεία ορμονικής αντικατάστασης (όταν λαμβάνεται για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 5 ή 7 χρόνων), συγκεκριμένα αντικαταθλιπτικά, τα αντιβιοτικά, οι στατίνες, οι θεραπείες κατά της υπέρτασης και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ενώ ερευνάται η σύνδεση και άλλων σκευασμάτων.

Σωματική δραστηριότητα

Η τακτική φυσική δραστηριότητα αποτελεί προστατευτικό παράγοντα για την εμφάνιση της νόσου με τις έρευνες να αποδεικνύουν όφελος κατά την προεμμηνοεπαυσιακή και μεταεμμηνοεπαυσιακή περίοδο. Είναι πιθανό ότι η άσκηση προστατεύει από τον καρκίνο

περιορίζοντας την έκθεση στις ενδογενείς ορμόνες φύλου, μεταβάλλοντας τις αποκρίσεις του ανοσοποιητικού συστήματος ή τα επίπεδα του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα 1.

Δείκτης μάζας σώματος

Επιδημιολογικά στοιχεία αποδεικνύουν ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου, κυρίως σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση που εμφανίζουν καρκίνο του μαστού με θετικό υποδοχέα οιστρογόνων. Ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος συνδέεται με πιο επιθετικά χαρακτηριστικά καρκίνων, όπως μεγαλύτερες διαστάσεις του όγκου ή μεταστάσεις στους λεμφαδένες. Επιπλέον, η παχυσαρκία συνδέεται με υψηλότερους δείκτες θνησιμότητας και μεγαλύτερες πιθανότητες υποτροπής της νόσου σε ηλικίες μετά την εμμηνόπαυση. Τα αυξημένα ποσοστά λίπους ενισχύουν φλεγμονώδεις καταστάσεις και διευκολύνουν τις καρκινικές βλάβες.

Πρόσληψη αλκοόλ

Πλήθος δεδομένων συνδέουν την υπερκατανάλωση αλκοόλ με τον καρκίνο του μαστού, χωρίς, ωστόσο, να υπάρχει σύνδεση με κάποιον συγκεκριμένο τύπο αλκοόλ, παρά μόνο με την περιεκτικότητα του αλκοόλ σε οποιοδήποτε ποτό. Το αλκοόλ αυξάνει τα επίπεδα οιστρογόνων, προκαλώντας ορμονική ανισορροπία και ενισχύοντάς, έτσι, το ρίσκο καρκινογένεσης. Παράλληλα, αυξάνει το σωματικό λίπος, ενώ έχει άμεσες ή έμμεσες καρκινογόνες επιδράσεις εξαιτίας του τρόπου που μεταβολίζεται ή σχετίζεται με τη μειωμένη πρόσληψη θρεπτικών ουσιών. Τέλος, η κατάχρηση αλκοόλ πριν την πρώτη εγκυμοσύνη προκαλεί μορφολογικές αλλοιώσεις στον ιστό του μαστού.

Κάπνισμα

Οι καρκινογόνες ουσίες που περιέχει ο καπνός μεταφέρονται στον ιστό του μαστού και προκαλούν μεταλλάξεις στα ογκογονίδια και τα κατασταλτικά γονίδια, τόσο των ενεργητικών όσο και των παθητικών καπνιστών. Το μακροχρόνιο κάπνισμα, πριν την πρώτη (ολοκληρωμένη) εγκυμοσύνη είναι ένας επιπλέον παράγοντας κινδύνου ειδικά για τις γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού.

Ανεπαρκής πρόσληψη/ποσότητα βιταμινών

Οι βιταμίνες (βιταμίνες C και E, βιταμίνες του συμπλέγματος B, φυλλικό οξύ, πολυβιταμίνη) έχουν αντικαρκινικές ιδιότητες, οι οποίες μπορούν δυνητικά να συμβάλλουν στην προστασία από πολυάριθμες κακοήθειες, όπως ο καρκίνος του μαστού. Ο μηχανισμός λειτουργίας τους δεν έχει ακόμη κατανοηθεί πλήρως, αφού, παρά τις προσπάθειες, τα στοιχεία παραμένουν ασυνεπή και ανεπαρκή. Οι περισσότερες έρευνες συνδέουν την πρόσληψη βιταμίνης D με μικρότερο δείκτη επίπτωσης καρκίνου του

μαστού στις γυναίκες πριν ή μετά την εμμηνόπαυση και μικρότερο δείκτη θνησιμότητας εξαιτίας της νόσου.

Έκθεση σε τεχνητό φως

Τελευταία, η έκθεση στο τεχνητό φως συνδέεται με τον καρκίνο του μαστού λόγω των επιγενετικών μεταλλάξεων που προκαλεί η αύξηση στον ρυθμό μελατονίνης. Προς το παρόν, η έκθεση σε ηλεκτρονικές συσκευές LED μένει ακόμη να μελετηθεί, αφού τα στοιχεία παραμένουν αντιφατικά.

Κατανάλωση επεξεργασμένων τροφίμων/Διατροφή

Σύμφωνα με τον WHO, το κρέας υψηλής επεξεργασίας κατατάσσεται στην Κατηγορία 1 των καρκινογόνων παραγόντων, που ενισχύει τον κίνδυνο γαστροεισοφαγικών κακοηθειών και καρκίνου του μαστού. Παρόμοιες παρατηρήσεις έγιναν και για την υπερκατανάλωση κορεσμένων λιπαρών. Τα τρόφιμα υψηλής επεξεργασίας είναι πλούσια σε νάτριο, λίπος και ζάχαρη και ενισχύουν την προδιάθεση για παχυσαρκία, έναν άλλο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Χαρακτηριστικά, παρατηρήθηκε ότι η αύξηση κατανάλωσης επεξεργασμένων τροφίμων κατά 10% αύξησε τον παράγοντα κινδύνου εμφάνισης καρκίνου κατά 11%. Αντίθετα, μια διατροφή πλούσια σε λαχανικά, φρούτα, όσπρια, δημητριακά ολικής άλεσης και άπαχη πρωτεΐνη συνδέεται με τη μείωση του κινδύνου. Ακόμη, η κατανάλωση πολυακόρεστων λιπαρών, βιταμίνης D, ινών, φυλλικού οξέος και φυτοοιστρογόνων συμβάλλουν στην πρόληψη. Παρόμοιες ιδιότητες εντοπίζονται στο πράσινο τσάι και τα τρόφιμα που περιέχουν κουρκουμίνη ή σουλφοαφάνη.

Έκθεση στα χημικά

Η μακροχρόνια έκθεση σε χημικά προάγει την καρκινογένεση στον μαστό, επηρεάζοντας το μικροπεριβάλλον του όγκου, και οδηγεί σε επιγενετικές μεταλλάξεις μέσω προκαρκινικών βλαβών. Ο κίνδυνος εμφάνισης του καρκίνου είναι ανάλογος με τη χρονική διάρκεια της έκθεσης. Ο αριθμός των χημικών που συνδέονται με την καρκινογένεση είναι συγκεκριμένος. Μέχρι τώρα έχουν διερευνηθεί κυρίως οι επιπτώσεις του διχλωροδιφαινυλοτριγλωαιθανίου (DDT) και του πολυχλωριομένου διφαινυλίου (BCB) στην ανάπτυξη των καρκινικών αδένων. Ενδεχόμενη σύνδεση παρατηρήθηκε, ακόμη, ανάμεσα στην αύξηση του δείκτη επίπτωσης και την έκθεση σε συνθετικές ίνες, οργανικούς διαλύτες, εντομοκτόνα και πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες.

1.8 Θεραπείες για τον καρκίνο του μαστού

Ο καρκίνος του μαστού αντιμετωπίζεται με πολλαπλούς τρόπους. Η επιλογή της θεραπευτικής αγωγής εξαρτάται από ένα σύνολο παραγόντων, όπως το μέγεθος και ο τύπος του καρκίνου, η θέση του, η ύπαρξη ή όχι μεταστάσεων, η ηλικία και η κατάσταση της υγείας του ασθενούς. Οι τέσσερις βασικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται γενικά για την αντιμετώπιση των κακοήθων νεοπλασιών είναι το χειρουργείο, η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία και η ανοσοθεραπεία. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια η πρόοδος των επιστημών παρέχει τη δυνατότητα αποτελεσματικότερων θεραπειών για τους ογκολογικούς ασθενείς μέσω της ακρίβειας στον προσδιορισμό των βιολογικών χαρακτηριστικών του καρκίνου, ξεχωριστών για τον καθένα. Οι βιοδείκτες αποκαλύπτουν την ευαισθησία ή όχι συγκεκριμένων τύπων καρκίνου σε θεραπείες και οδηγούν στη διαμόρφωση εξατομικευμένων θεραπειών που πλήττουν την ανθεκτικότητα των καρκινικών κυττάρων. Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας αποτελεί διεπιστημονική απόφαση και συνήθως πρόκειται για συνδυασμό μεθόδων, όπως χειρουργείο και/ή χημειοθεραπεία (πριν ή μετά) και/ή ακτινοθεραπεία (πριν ή μετά). Ο σχεδιασμός της θεραπείας θεμελιώνεται σε δύο βασικούς άξονες: τον τοπικό έλεγχο του καρκίνου, κυρίως, μέσω του χειρουργείου (με ή χωρίς ακτινοθεραπεία) και τη μείωση του κινδύνου μεταστατικής υποτροπής μέσω των ορμονοθεραπειών, των χημειοθεραπειών, των στοχευμένων θεραπειών ή τον συνδυασμό τους. Ο μεταστατικός ή προχωρημένος καρκίνος του μαστού ενδέχεται να είναι δύσκολο ή ακατόρθωτο να θεραπευτεί. Σε αυτή την περίπτωση η θεραπεία στοχεύει στην επιβράδυνση της διασποράς του καρκίνου και τον κατευνασμό της συμπτωματολογίας, ώστε οι ασθενείς να εξασφαλίσουν όσο το δυνατό περισσότερο χρόνο ποιοτικής ζωής. Αξίζει να σημειωθεί πως η παγκόσμια αναβάθμιση της διάγνωσης και της θεραπείας 11 τύπων καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού, στο επίπεδο των αναπτυγμένων χωρών, μεταξύ του 2020 - 2023 υπολογίστηκε να κοστίσει επιπλέον 232,9 δισεκατομμύρια αμερικανικά δολάρια (USD), ωστόσο εκτιμάται ότι μακροπρόθεσμα θα ωφελήσει την οικονομία κατά 2,9 τρισεκατομμύρια USD (Ward et al., 2021).

1.8.1 Ακτινοθεραπεία

Πρόκειται για τη χρήση υψηλής ενέργειας ιονίζουσας ακτινοβολίας για τον έλεγχο της ανάπτυξης και της διασποράς, την πλήρη ίαση ή την ανακούφιση από τη συμπτωματολογία των νεοπλασιών.

Διακρίνεται σε:

- ριζική: πλήρης καταστροφή των καρκινικών κυττάρων συνδυαστικά ή όχι με άλλες θεραπείες
- εισαγωγική/προεγχειρητική: πριν την ογκεκτομή ή τη μαστεκτομή για τη συρρίκνωση του όγκου, ώστε αυτός να καταστεί χειρουργήσιμος
- μετεγχειρητική: με στόχο τη μείωση των πιθανοτήτων τοπικής υποτροπής της νόσου
- προφυλακτική: όταν δεν έχει διαγνωστεί καρκίνος, αλλά υπάρχουν αυξημένες πιθανότητες εμφάνισής του
- ανακουφιστική: σε περιπτώσεις μεταστατικού καρκίνου

Η θεραπεία εφαρμόζεται είτε ως εξωτερική ακτινοθεραπεία με τη χρήση ειδικών μηχανημάτων, τους γραμμικούς επιταχυντές (η πιο συχνά εφαρμοζόμενη), είτε ως βραχυθεραπεία με την εισαγωγή ραδιενεργών υλικών σε κοιλότητες του οργανισμού ή την εμφύτευση αυτών σε συγκεκριμένους όγκους.

Προτού ο εκάστοτε ασθενής υποβληθεί σε θεραπείες ακτινοβολίας, η ομάδα των ειδικών σχεδιάζει τη θεραπεία (τεχνική, δόση, συχνότητα, διάρκεια), καθορίζει το ακριβές πεδίο ακτινοβολίας (ολόκληρος ο μαστός, ένα μέρος αυτού ή οι λεμφαδένες) και δημιουργεί ανεξίτηλα σημάδια στο κορμί του ασθενούς, ώστε να εξασφαλιστεί η σωστή τοποθέτησή του στο κρεβάτι της θεραπείας. Πριν την έναρξη των ακτινοβολιών, προηγείται μια διαδικασία προσομοίωσης για την εξοικείωση των ασθενών με τη διαδικασία.

Οι ανεπιθύμητες παρενέργειες των ακτινοβολιών είναι ανάλογες του μεγέθους της δόσης ανά συνεδρία, του μεγέθους του πεδίου ακτινοβολίας, του είδους των ιστών και του ασθενούς. Σε αυτές περιλαμβάνονται η κόπωση ή η αδυναμία, η οισοφαγίτιδα, οι δερματικές βλάβες, η τοπική απώλεια της τριχοφυΐας, η δυσκολία στην κίνηση των χεριών ή των ώμων, η νοσηρότητα ή το αίσθημα αυτής. Οι μακροχρόνιες επιπτώσεις τις ακτινοβολίας (επίμονο πρήξιμο στους λεμφαδένες, αλλαγές στο σχήμα, το μέγεθος και την αίσθηση του μαστού, αναπνευστικά ή καρδιακά προβλήματα) είναι λιγότερο συχνές. Στην περίπτωση της βραχυθεραπείας τα συμπτώματα περιλαμβάνουν ευαισθησία, πόνο και αίσθημα σφιξίματος στο μαστό, ακόμη και μετά την απομάκρυνση του εμφυτεύματος.

1.8.2 Χημειοθεραπεία

Είναι συνήθης θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού, που χρησιμοποιεί φάρμακα κατά των νεοπλασιών για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Λαμβάνεται δια

στόματος ή ενδοφλέβια με τη μορφή χαπιών, καψουλών ή υγρών φαρμάκων, αντίστοιχα. Τα φάρμακα διαχέονται σε όλο το σώμα μέσω του κυκλοφορικού συστήματος και η αποτελεσματικότητά τους έγκειται στη διατάραξη της ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων. Η χορήγηση της χημειοθεραπείας γίνεται σε κύκλους, η χρονική διάρκεια των οποίων ποικίλει συνήθως από δύο έως τέσσερις εβδομάδες, και ανάμεσα τους παρεμβάλλεται ένα χρονικό διάστημα ξεκούρασης, ώστε το σώμα να επανέλθει. Η χημειοθεραπεία χρησιμοποιείται για τον έλεγχο, τον περιορισμό του καρκίνου και την ανακούφιση των συμπτωμάτων του, ακόμη και σε περιπτώσεις μεταστατικών όγκων, και ενδέχεται να έχει μακροπρόθεσμα θετικά αποτελέσματα για μήνες ή και χρόνια. Ο θεράπων ιατρός μπορεί να συστήσει τη χορήγηση χημειοθεραπείας:

- πριν το χειρουργείο. Πρόκειται για τη *νέο-επικουρική θεραπεία* (neoadjuvant therapy) με στόχο τη συρρίκνωση του όγκου, που, ίσως, απότρέπει τη μαστεκτομή. Αποτελεί επιλογή για ασθενείς με όγκους μεγάλου μεγέθους, όγκους που υπερεκφράζουν την πρωτεΐνη HER₂, τριπλά αρνητικούς, τοπικά προχωρημένους ή φλεγμονώδη καρκίνο του μαστού.
- μετά το χειρουργείο, *επικουρική θεραπεία* (adjuvant therapy). Αφορά περιπτώσεις που εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο τα καρκινικά κύτταρα να έχουν εξαπλωθεί και σε άλλα σημεία του σώματος και συμβάλλει στη μείωση των πιθανοτήτων επανεμφάνισης της νόσου. Συνιστάται τις περισσότερες φορές σε ασθενείς με καρκίνο αρνητικό στους υποδοχείς ορμονών, όγκους προχωρημένου σταδίου, HER₂ positive ή σε περιπτώσεις που τα καρκινικά κύτταρα έχουν εξαπλωθεί στους λεμφαδένες.

Υπάρχει ένας μεγάλος κατάλογος φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την καταπολέμηση του καρκίνου του μαστού. Η χημειοθεραπεία συνήθως αποτελεί έναν συνδυασμό δύο ή τριών φαρμάκων και η επιλογή μεταξύ αυτών γίνεται με βάση τον κίνδυνο επανεμφάνισης καρκίνου και την κατάσταση της υγείας του ασθενούς. Ενδεικτικά κάποια από αυτά είναι τα εξής: Paclitaxel, docetaxel, epirubicin, carboplatin, capecitabine, eribulin, epirubicin and cyclophosphamide (EC), doxorubicin and cyclophosphamide (AC), docetaxel and cyclophosphamide (TC).

Η χορήγησή της γίνεται, κυρίως, στο νοσοκομείο, χωρίς, όμως, να αποκλείεται και η κατ' οίκον λήψη των φαρμάκων. Πριν την έναρξη κάθε νέου κύκλου χημειοθεραπείας, διενεργούνται αιματολογικές εξετάσεις στους ασθενείς. Η θεραπεία είναι ατομική και εξαρτάται από το ύψος, το βάρος και την ιδιαιτερότητες της εκάστοτε περίπτωσης.

Η εμφάνιση ανεπιθύμητων παρενεργειών εξαρτάται από το φάρμακο, τη δόση, την αντίδραση του οργανισμού και περιλαμβάνει το αίσθημα νοσηρότητας, την απώλεια όρεξης, βάρους και μαλλιών, την κόπωση, τον αυξημένο κίνδυνο μολύνσεων, την ευκολία σε αιμορραγίες ή μώλωπες, τη διάρροια ή τη δυσκοιλιότητα.

1.8.3 Χειρουργικές επεμβάσεις

Χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού (εναλλακτικά χρησιμοποιούνται οι όροι *ογκεκτομή* ή *ευρεία τοπική εκτομή*): επιλέγεται από τον χειρουργό, όταν το μέγεθος του όγκου είναι μικρό συγκριτικά με αυτό του μαστού, η βλάβη είναι περιορισμένη σε ένα σημείο και ο όγκος βρίσκεται σε κατάλληλη θέση. Με το συγκεκριμένο χειρουργείο αφαιρείται ο όγκος και ένα μέρος του περιβάλλοντος ιστού περιμετρικά, αφήνοντας πίσω όσο το δυνατόν περισσότερο υγιή ιστό. Αν στον προεγχειρητικό έλεγχο οι λεμφαδένες φαίνονται φυσιολογικοί, τότε λαμβάνεται απλώς δείγμα αυτών για βιοψία, σε αντίθετη περίπτωση, αφαιρούνται όλοι ή κάποιοι από τους μασχαλιαίους λεμφαδένες. Συνήθως, το χειρουργείο ακολουθεί ακτινοθεραπεία, ώστε να καταστραφούν καρκινικά κύτταρα που παρέμειναν στο μαστό και να περιοριστεί ο κίνδυνος επανεμφάνισης του καρκίνου. Μαστεκτομή: πρόκειται για χειρουργείο αφαίρεσης του ενός ή και των δύο μαστών (unilateral/bilateral mastectomy). Αδρομερώς, συνιστάται σε περιπτώσεις που το μέγεθος του όγκου είναι μεγάλο, ενώ ο μαστός είναι μικρός, αν ο καρκίνος βρίσκεται σε πολλά σημεία στον μαστό ή εάν δεν γίνεται το χειρουργείο να συνοδευτεί από ακτινοθεραπείες. Το χειρουργείο αποκατάστασης του μαστού, κατά το οποίο ο χειρουργός δημιουργεί και πάλι το σχήμα του μαστού, χρησιμοποιώντας ιστό από κάποιο άλλο σημείο του σώματος ή εμφυτεύματα, μπορεί να γίνει ταυτόχρονα με τη μαστεκτομή, σε δεύτερο χρόνο ή ποτέ, ανάλογα με την επιθυμία της ασθενούς.

1.8.4 Ορμονοθεραπεία

Οι ορμόνες, που παράγονται φυσικά στο σώμα, ελέγχουν την ανάπτυξη και τη λειτουργία των φυσιολογικών κυττάρων. Κατά την προεμμηνοπαυσιακή περίοδο οι ορμόνες των οιστρογόνων και της προγεστερόνης παράγονται στις ωοθήκες, ενώ, μετά το τέλος της έμμηνου ρήσης, η παραγωγή οιστρογόνων γίνεται στο σωματικό λίπος και τους μυς. Καθώς οι ορμόνες μπορούν να ωθήσουν την ανάπτυξη κάποιων καρκινικών κυττάρων, η ορμονική θεραπεία λειτουργεί είτε μειώνοντας την ποσότητα των ορμονών στο σώμα είτε εμποδίζοντας αυτές να φτάσουν στα καρκινικά κύτταρα. Η μείωση των επιπέδων ER και PR περιορίζει τις επιπτώσεις τους. Η ορμονοθεραπεία είναι αποτελεσματική σε

περιπτώσεις που τα καρκινικά κύτταρα έχουν υποδοχείς ER, ενδεχόμενο που ελέγχεται από τον γιατρό κατά την διάγνωση του όγκου. Αξίζει, βέβαια, να σημειωθεί πως η συντριπτική πλειονότητα των καρκίνων του μαστού, περίπου το 80%, είναι ορμονοθετικοί (ER+) και η εν λόγω θεραπεία αποτελεί θεραπευτική επιλογή:

- σπανιότερα, πριν από αυτό. *Νέο-επικουρική θεραπεία* για τη συρρίκνωση μεγάλων όγκων, ώστε να γίνει μικρότερο χειρουργείο/τομή ή ογκεκτομή αντί για μαστεκτομή. Επίσης, αποτελεί θεραπεία για τους ασθενείς που δεν μπορούν ή δεν επιθυμούν να υποβληθούν σε χειρουργείο για την αφαίρεση του όγκου και συμβάλλει στη μείωση του μεγέθους του ή την αποτροπή της διασποράς του, αλλά δεν μπορεί να απομακρύνει τον καρκίνο.
- συνήθως, μετά το χειρουργείο. *Επικουρική θεραπεία* μετά το τέλος των χημειοθεραπειών, παράλληλα ή μετά το τέλος των ακτινοθεραπειών, αν αυτές γίνουν. Συνήθως έχει πενταετή διάρκεια, η οποία, όμως, εξαρτάται από τα ατομικά χαρακτηριστικά του ασθενούς (π.χ. ηλικία εμμηνόπαυσης), το σκεύασμα και τις παρενέργειες του.
- σε περιπτώσεις μετάστασης του καρκίνου σε διάφορα σημεία του σώματος. Η ορμονοθεραπεία χορηγείται, μετά τη διάγνωση ή τη χημειοθεραπεία, για τον έλεγχο του όγκου και την εξασφάλιση καλύτερης ποιότητας ζωής.

Υπάρχουν διαφορετικοί τύποι ορμονοθεραπείας (ταμοξιφαίνη, αναστολείς αρωματάσης, αναστολείς ωχρινοτρόπου ορμόνης, φουλβεστράντη) και η επιλογή αποτελεί συνάρτηση ποικίλων παραγόντων, όπως η περίοδος χορήγησης (πριν ή μετά την εμμηνόπαυση), ο κίνδυνος επανεμφάνισης του καρκίνου και οι παρενέργειες του σκευάσματος.

Οι ορμονοθεραπείες προκαλούν πολυάριθμες ανεπιθύμητες παρενέργειες συμπεριλαμβανομένων των εξάψεων και εφιδρώσεων, των αλλαγών στην έμμηνου ρήση, της μειωμένης ερωτικής επιθυμίας, της κοιλιακής ξηρότητας και των εκκρίσεων, του αισθήματος νοσηρότητας, της κόπωσης, της ευμετάβλητης διάθεσης και του πόνου στις αρθρώσεις. Συνήθως οι παρενέργειες είναι περισσότερο έντονες κατά την έναρξη της θεραπείας.

1.8.5 Στοχευμένες θεραπείες ή ανοσοθεραπείες

Η δράση των στοχευμένων θεραπειών βασίζεται στις ιδιότητες των καρκινικών κυττάρων που τα διαφοροποιούν από τα υγιή κύτταρα και τα βοηθούν να αναπτύσσονται και να επιβιώνουν, ενώ οι ανοσοθεραπείες χρησιμοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα για την καταπολέμηση των καρκινικών κυττάρων, καθώς το βοηθούν να αναγνωρίσει τα

καρκινικά κύτταρα και να τα καταστρέψει. Η αποτελεσματικότητα ορισμένων φαρμάκων έγκειται και στους δύο παραπάνω τρόπους και οι θεραπείες χρησιμοποιούνται σε διαφορετικές περιπτώσεις για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού πριν το χειρουργείο, μετά το χειρουργείο, αντί του χειρουργείου ή στην περίπτωση μεταστατικού καρκίνου του μαστού εξασφαλίζοντας ανακούφιση από τη συμπτωματολογία, μείωση του μεγέθους του όγκου και βελτίωση της ποιότητας ζωής. Η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων και των θεραπειών εξαρτάται από τους υποδοχείς ορμονών που βρίσκονται στην επιφάνεια των ογκολογικών κυττάρων και τα σκευάσματα ενδέχεται να χορηγούνται ως ταμπλέτες, κάψουλες δια στόματος ή ενδοφλέβια απευθείας στο κυκλοφορικό. Ο βαθμός εκδήλωσης παρενεργειών είναι ανάλογος του μεγέθους της δόσης, της χρονικής διάρκειας χορήγησης, του προφίλ υγείας του ασθενούς και του ενδεχόμενου η θεραπεία να συνδυάζεται με κάποια άλλη αγωγή. Οι παρενέργειες περιλαμβάνουν κόπωση, μείωση της όρεξης, νοσηρότητα, συμπτώματα που παραπέμπουν σε γρίπη (κρυάδες, πυρετός, ζαλάδα), χαμηλά επίπεδα κυττάρων στο αίμα, διάρροιες και δερματικές αλλαγές (ερυθρότητα, εξανθήματα, κνησμός) και ενδέχεται να εμφανιστούν εξαρχής ή σε δευτερεύοντα χρόνο, να βελτιώνονται ή να επιδεινώνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

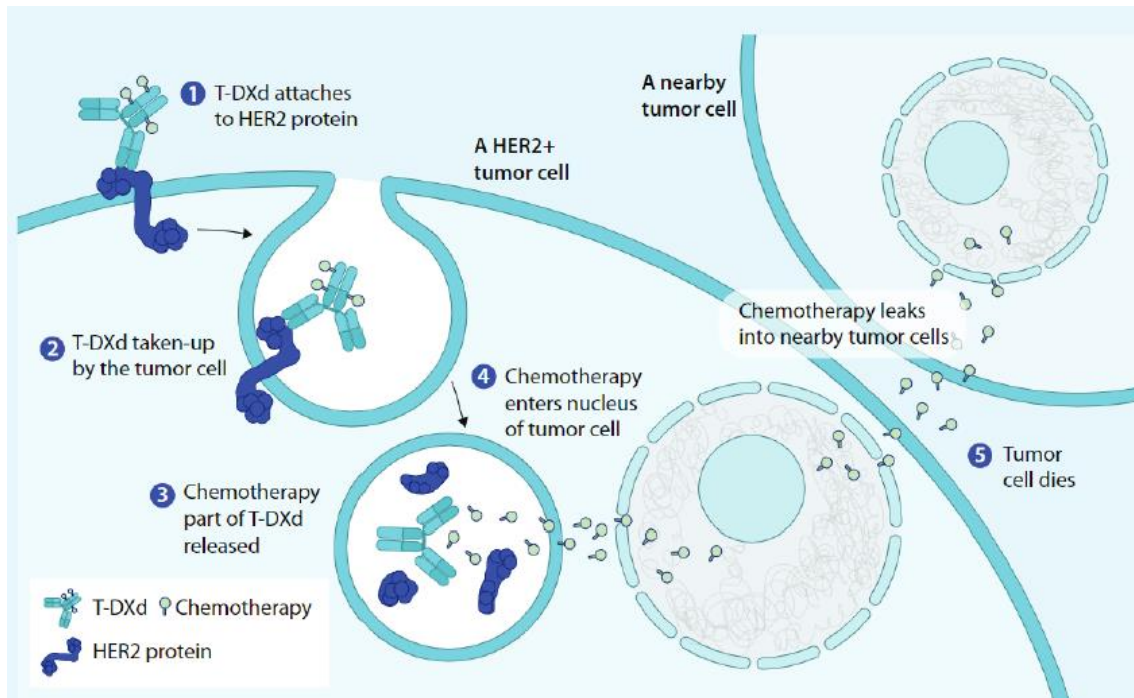
1.8.5.1 Enhertu

Η τραστουζουμάμπη δερουξτεκάνη (Trastuzumab Deruxtecan, T-DXd), με την εμπορική ονομασία Enhertu, είναι η πρώτη συζευγμένη θεραπεία για την αντιμετώπιση προχωρημένων καρκίνων που υπερεκφράζουν την πρωτεΐνη HER₂. Το σκεύασμα παράγεται από τη φαρμακευτική Daiichi Sankyo, έχει λάβει έγκριση και χορηγείται για τη θεραπεία ασθενών με ανεγχείρητο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού με θετική ή χαμηλή έκφραση του HER₂ σε πάνω από 60 χώρες, αλλά και σε ασθενείς με μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα με μετάλλαξη στο HER₂ ή μεταστατικό HER₂ positive καρκίνο του στομάχου. Το φάρμακο είναι αποτελεσματικό και εγκεκριμένο για τους ενήλικες, ενώ η αποτελεσματικότητά του σε ασθενείς μικρότερους των 18 ετών ερευνάται. Η ανατομική, θεραπευτική και χημική ταξινόμηση (ATC) της τραστουζουμάμπης δερουξτεκάνης είναι L01FD04, δηλώνοντας πως ανήκει στους αντινεοπλασματικούς και ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες (L), τα αντινεοπλασματικά φάρμακα (L01), τα μονοκλωνικά αντισώματα και αντισώματα συζευγμένων φαρμάκων (L01F) και τους αναστολείς HER₂ (L01FD). Πρόκειται για τη σύζευξη αντισώματος-φαρμάκου, δηλαδή τη χημική ένωση ενός εξανθρωποποιημένου μονοκλωνικού

αντισώματος, της τραστοζουμάμπης (trastuzumab), με τον αναστολέα τοποϊμεράσης 1 (deruxtecan) με ιδιαίτερα υψηλή αναλογία φαρμάκου (Drug Accountability Record, DAR 8:1).

Πιο αναλυτικά, η τραστοζουμάμπη (εμπορική ονομασία Herceptin) ανήκει στα μονοκλωνικά αντισώματα και είναι ένα από τα πρώτα φάρμακα που έλαβαν έγκριση από τον FDA (U.S. Food and Drug Administration) για χρήση σε στοχευμένες θεραπείες κατά του καρκίνου. Ενδείκνυται, ως μονοθεραπεία ή συνδυαστικά, για τους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, των οποίων οι όγκοι μετά από έγκυρη και ακριβή μέτρηση επιβεβαιώθηκαν ότι υπερεκφράζουν το HER₂ (ανίχνευση υπερέκφρασης με τη διενέργεια IHC και ανίχνευση ενίσχυσης με ελέγχους FISH ή CISH). Υπερέκφραση του HER₂ εμφανίζεται στο 20 - 30% των πρωτοπαθών καρκίνων του μαστού, με τις μελέτες να αποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με τέτοιους όγκους έχουν βραχύτερο διάστημα ελεύθερο της νόσου, συγκριτικά με ασθενείς που δεν υπερεκφράζουν την πρωτεΐνη. Συμβάλλει στην αναστολή της δημιουργίας κακοήθων νεοπλασιών, καθώς είτε αναζητά την πρωτεΐνη HER₂ στην επιφάνεια των ογκογόνων κυττάρων, συνδέεται εκλεκτικά με αυτή και την εμποδίζει να διεγείρει την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, είτε ωθεί το ανοσοποιητικό να τους επιτεθεί.

Στην περίπτωση της T-DXd, η τραστοζουμάμπη αναλαμβάνει τη μεταφορά της δερουξτεκάνης, συνάπτεται με τους υποδοχείς HER₂ και επιτρέπει την είσοδο του φορτίου-φαρμάκου στο εσωτερικό των καρκινικών κυττάρων για την καταστροφή τους. Ακόμη, η δερουξτεκάνη μπορεί να εισβάλλει και να σκοτώσει γειτονικά κύτταρα με μικρή έκφραση HER₂ και σε αυτό το χαρακτηριστικό της έγκειται το κλειδί της αποτελεσματικότητας του Enhertu έναντι των άλλων θεραπειών για τους HER₂ low ασθενείς.



Εικόνα 1.5: Δράση του Enhertu

Πηγή: T-DXd, ID3935 (NICE 2023)

1.8.6 Λοιπές Θεραπείες

Ακόμη, υπάρχουν ορισμένες θεραπείες λιγότερο διαδεδομένες χωρίς ευρεία εφαρμογή, οι οποίες αποτελούν επιλογή για περιορισμένο αριθμό ασθενών σε ορισμένα νοσοκομεία. Πρόκειται για την υπερθερμία, τη φωτοδυναμική θεραπεία και τη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων. Στην πρώτη περίπτωση μικρές, μεγάλες περιοχές ή ολόκληρο το σώμα θερμαίνονται μέσω διαφορετικών τεχνικών, ώστε να καταστραφούν τα καρκινικά κύτταρα και να συρρικνωθεί ο κακοήθης όγκος. Στις παρενέργειες, αναλόγως την τεχνική, περιλαμβάνονται τα καψίματα, ο πόνος, η δυσφορία, οι θρομβώσεις στο αίμα, οι αιμορραγίες, η ναυτία και ο έμετος. Κατά τη φωτοδυναμική θεραπεία στους ογκολογικούς ασθενείς χορηγείται φάρμακο (φωτοευαισθητοποιητές) που ενεργοποιείται σε συγκεκριμένο μήκος κύματος φωτός για την καταστροφή ογκογόνων κυττάρων πάνω ή κάτω από το δέρμα, την επιφάνεια των εσωτερικών οργάνων και των κοιλιοτήτων του σώματος. Συχνά καταγράφονται παρενέργειες όπως βήχας, δυσκολία στην κατάποση, επώδυνη αναπνοή, στομαχικός πόνος ή δερματικά προβλήματα. Τέλος, η μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων στοχεύει στην αντικατάσταση κατεστραμμένων κυττάρων εξαιτίας της χημειοθεραπείας, της ακτινοθεραπείας ή ασθενειών, όπως η λευχαιμία, με υγιή βλαστοκύτταρα δωρητών για τον σχηματισμό νέων κυττάρων του αίματος. Η ανεπάρκεια σιδήρου, η αναιμία, ο αυξημένος κίνδυνος μολύνσεων και άλλα συμπτώματα σχετικά με αυτά των χημειοθεραπειών είναι κάποιες από τις ανεπιθύμητες παρενέργειες.

1.8.7 Προληπτικές Θεραπείες

Για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού, εξίσου σημαντική με τη θεραπεία θεωρείται η πρόληψη και ο περιορισμός των παραγόντων που σχετίζονται με την εκδήλωση της νόσου. Η πρόληψη περιλαμβάνει δράσεις για τη μείωση των πιθανοτήτων εμφάνισης καρκίνου του μαστού και έγκειται στη συρρίκνωση του δείκτη επίπτωσης ή του αριθμού των θανάτων.

Τα γονίδια, ο τρόπος ζωής και το περιβάλλον συνεργούν στην ενίσχυση ή την ελάττωση των παραγόντων κινδύνου. Παράλληλα με τις αιτίες που ευνοούν την εμφάνιση καρκίνου του μαστού, υπάρχουν προστατευτικοί παράγοντες για την αποτροπή της. Αυτοί περιλαμβάνουν:

Τον έλεγχο των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου

Η αλλαγή του τρόπου ζωής (άσκηση, κάπνισμα, αλκοόλ), η υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών συνηθειών, η ολοκληρωμένη εγκυμοσύνη σε μικρή ηλικία (κάτω των 20 ετών), ο θηλασμός και εν γένει η αποφυγή έκθεσης στους παράγοντες κινδύνου που αναλύθηκαν στο Κεφάλαιο 1.7.2 επιδρούν ωφέλιμα στη μείωση των πιθανοτήτων νόσησης από καρκίνου του μαστού.

Τη χημειοπροφύλαξη

Βάσει ερευνών στην ευρωπαϊκή και αμερικανική ήπειρο, η θεραπεία με επιλεκτικούς ρυθμιστές υποδοχέων οιστρογόνων (SERMs), εγκεκριμένων από τον FDA, όπως η ταμοξιφαίνη και η ραλοξιφαίνη, περιορίζουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού ακόμη και για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή της θεραπείας (Sauter, 2018). Πιο συγκεκριμένα, η ταμοξιφαίνη χορηγείται σε προεμμηνοπαυσιακές και μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ορμονοθετικούς καρκίνους, με πορογενές καρκίνωμα *in situ* ή εγχειρισμένους μεταστατικούς καρκίνους για την αποτροπή επανεμφάνισής τους. Τόσο η ταμοξιφαίνη όσο και η ραλοξιφαίνη, που χορηγείται μόνο μετά την εμμηνόπαυση, λειτουργούν όπως τα οιστρογόνα σε ορισμένους ιστούς του σώματος, ενώ μπλοκάρουν την επίδραση τους σε άλλους ιστούς. Ωστόσο, συνδέονται με παρενέργειες όπως ο καρκίνος του ενδομήτριου, το εγκεφαλικό και οι θρομβώσεις στο αίμα ή τους πνεύμονες.

Σε μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προσωπικό ιστορικό καρκίνου του μαστού, σε γυναίκες μεγαλύτερες των 60 ετών χωρίς προσωπικό ιστορικό καρκίνου του μαστού, γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε μαστεκτομή για DCIS ή σε όσες εκτιμάται ότι έχουν υψηλό κίνδυνο εκδήλωσης καρκίνου του μαστού βάσει του εργαλείου Gail, εναλλακτικά της τομοξιφαίνης και ραλοξιφαίνης, χορηγούνται αναστολείς αρωματάσης. Ουσίες, όπως

η εξεμεστώνη και η αναστραζόλη, εμποδίζουν τη λειτουργία του ενζύμου αρωματάση, το οποίο προκαλεί την παραγωγή οιστρογόνων. Έτσι, μειώνεται το ενδεχόμενο εμφάνισης ή επανεμφάνισης του καρκίνου, όμως ενδέχεται να προκληθούν παρενέργειες όπως πόνος στις αρθρώσεις, οστεοπόρωση, κόπωση και εξάψεις.

Την προφυλακτική μαστεκτομή

Η παρουσία σοβαρών ενδείξεων μελλοντικής εμφάνισης της νόσου οδηγεί ορισμένες γυναίκες στην αφαίρεση του ενός ή και των δύο μαστών, μολονότι τη δεδομένη στιγμή δεν υπάρχουν σημάδια καρκίνου. Σε κάποιες περιπτώσεις αποφασίζεται η αφαίρεση του υγιούς μαστού ταυτόχρονα με την απομάκρυνση του μαστού που νοσεί (ετερόπλευρη προφυλακτική μαστεκτομή). Μετά το χειρουργείο ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού.

Την αφαίρεση των ωοθηκών

Πριν την εμμηνόπαυση, το χειρουργείο για την αφαίρεση των ωοθηκών σε γυναίκες με συγκεκριμένες γονιδιακές μεταλλάξεις (π.χ. μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 και BRCA2) μειώνει την ποσότητα οιστρογόνων στον οργανισμό και συρρικνώνει το ενδεχόμενο νόσησης από καρκίνο του μαστού. Ωστόσο, η απότομη πτώση του επιπέδου των οιστρογόνων προκαλεί την έναρξη εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων που ενδεικτικά περιλαμβάνουν εξάψεις, διαταραχές ύπνου, άγχος και κατάθλιψη.

1.9 Επιπτώσεις της νόσου στον ασθενή, την κοινωνία και την οικονομία

Ο καρκίνος εντάσσεται στην ομάδα των ασθενειών που έχουν ιδιαίτερα υψηλό κόστος θεραπείας, το οποίο επιβαρύνει το σύστημα υγείας, τον ασθενή και την οικονομία της κοινωνίας. Παγκοσμίως, η υψηλή επιβάρυνση λόγω κακοήθων νεοπλασιών δεν προκαλεί έκπληξη, δεδομένης της ανάγκης για δαπανηρή, διεπιστημονική θεραπεία σε εξειδικευμένες εγκαταστάσεις, παρατεταμένη παρακολούθηση, κόστος μεταφοράς και χρόνο εκτός εργασίας.

Το κόστη διακρίνονται σε άμεσα ιατρικά, άμεσα μη ιατρικά και έμμεσα. Στα άμεσα ιατρικά περιλαμβάνονται οι νοσηλείες, τα φάρμακα, οι εξετάσεις και οτιδήποτε σχετίζεται με το κλινικό κομμάτι, ενώ τα άμεσα μη ιατρικά και έμμεσα κόστη αφορούν στα έξοδα μετακίνησης, διατροφής και διαμονής καθώς και την απουσία ή την απώλεια της εργασίας λόγω της ασθένειας. Οι δαπάνες που δεν καλύπτονται από τα προγράμματα ασφάλισης αποτελούν τις *πληρωμές εκτός τσέπης* (out of pocket payments, OOP), οι οποίες είναι ιδιαίτερα υψηλές για τον καρκίνο σε σχέση με άλλες χρόνιες παθήσεις (Ehsan et al., 2023). Την τελευταία δεκαετία έχει αυξηθεί σημαντικά το κόστος της νόσου

(υψηλότερο κόστος των ανοσοθεραπειών, χημειοθεραπειών, συνταγογραφήσεων και φαρμάκων) και οι καρκινοπαθείς επωμίζονται έξοδα που δεν καλύπτουν τα ασφαλιστικά ταμεία, έξοδα για υπηρεσίες, όπως η συνταγογράφηση, συμμετοχή σε εξετάσεις και φάρμακα ή έξοδα πριν αναλάβει τις πληρωμές το ασφαλιστικό ταμείο. Το ύψος των εν λόγω ιδιωτικών δαπανών διαμορφώνεται από τις κοινωνικοοικονομικές και δημογραφικές παραμέτρους (εισόδημα, εργασία, επίπεδο εκπαίδευσης, ηλικία, καταγωγή), τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών, το σύστημα ασφαλιστικής κάλυψης (δημόσια ή ιδιωτικά προγράμματα) και τα προγράμματα κοινωνικής στήριξης (π.χ. αποζημίωση ανεργίας κατά τη διάρκεια της αναρρωτικής άδειας). Μάλιστα, οι ογκολογικοί ασθενείς και οι φροντιστές τους επιβαρύνονται οικονομικά ακόμα και στο πλαίσιο ενός καθολικού συστήματος υγειονομικής περίθαλψης (Alzehr et al., 2022).

Από την συστηματική ανασκόπηση των Ehsan et al. (2023) προέκυψε ότι διεθνώς το συνολικό ποσοστό οικονομικής επιβάρυνσης (financial toxicity) σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού ήταν 78,8% σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος και 35,3% σε χώρες υψηλού εισοδήματος. Τα τυπικά ποσοστά οικονομικής επιβάρυνσης σε όλες τις καταστάσεις υγείας είναι μεταξύ 6 και 12%, και επομένως ο επιπολασμός της οικονομικής επιβάρυνσης στους ασθενείς με καρκίνο του μαστού είναι σημαντικά υψηλότερος.

Συχνά, το οικονομικό βάρος ακολουθεί τους ασθενείς για αρκετά χρόνια μετά την αρχική διάγνωση και περιλαμβάνει έξοδα μακροχρόνιων θεραπειών και έξοδα τα οποία αφορούν τη διαχείριση προβλημάτων που εμφανίζονται εκ των υστέρων εξαιτίας της νόσου ή των θεραπειών για τη νόσο. Ο βαθμός που η διάγνωση και η θεραπεία του καρκίνου επηρεάζει οικονομικά τον ασθενή και την οικογένειά του εξαρτάται από το μέγεθος του οικογενειακού εισοδήματος, τον βαθμό συμβολής του ασθενούς σε αυτό, τα οικογενειακά έξοδα/ χρέη πριν την εμφάνιση του καρκίνου, την οικογενειακή περιουσία και, βέβαια, τα έξοδα για την εκάστοτε θεραπεία. Τα χρήματα που απαιτούνται για οτιδήποτε αφορά τον ασθενή και τη νόσο από τη στιγμή της διάγνωσης μέχρι και την πλήρη επιστροφή του στην κανονικότητα, αν αυτή είναι εφικτή, ενδέχεται να είναι τόσα πολλά που να οδηγήσουν μια οικογένεια στη χρεοκοπία. Απόδειξη, μάλιστα, για το πόσο δυσβάσταχτα είναι σε κάποιες περιπτώσεις τα έξοδα που σχετίζονται με τον καρκίνο, αποτελεί η επιλογή ορισμένων ασθενών να διακόψουν τη θεραπεία τους, αν κρίνουν ότι το κόστος της θα οδηγήσει την οικογένεια τους σε οριακή οικονομική κατάσταση (near suicide phenomenon). Παραιτούνται, έτσι, από κάθε δαπανηρή θεραπεία θέτοντας τη μελλοντική

οικογενειακή ευημερία σε προτεραιότητα συγκριτικά με την υγεία τους, ακόμη και αν μια τέτοια απόφαση τους οδηγήσει στον θάνατο.

Ο καρκίνος ανάλογα με τον τύπο, το στάδιο και τη θεραπεία έχει επιπτώσεις στην παραγωγικότητα του ασθενούς, ο οποίος σε πολλές περιπτώσεις δυσκολεύεται να συμμετέχει σε ασχολίες που απαιτούν σωματική ή πνευματική δραστηριότητα. Μετά τη διάγνωση και την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς ενδέχεται να μεταβάλλουν το καθεστώς εργασίας τους (από πλήρη σε μερική απασχόληση), να κάνουν χρήση πολυήμερων άδειων ή ακόμη και να χάσουν τη δουλειά τους (ολοκληρωτική απώλεια παραγωγικότητας). Η ανεργία, βέβαια, συνεπάγεται την απώλεια της δημόσιας ασφαλιστικής κάλυψης και επιφορτίζει τον ασθενή με την αποκλειστική κάλυψη την εξόδων για τη νόσο. Αξίζει να σημειωθεί ότι, σύμφωνα με έρευνες, οι καρκινοπαθείς χάνουν 22 φορές περισσότερες ημέρες εργασίας ετησίως συγκριτικά με τους εργαζόμενους που δεν έχουν καρκίνο.

Παράλληλα, οι καρκινοπαθείς έρχονται αντιμέτωποι με συναισθηματικά και ψυχολογικά προβλήματα, όχι μόνο την περίοδο της διάγνωσης και θεραπείας της νόσου, αλλά και στη μετέπειτα ζωή τους. Το απρόοπτο της διάγνωσης, οι δυσκολίες της θεραπείας, ο φόβος για την ασθένεια και το άγχος της υποτροπής δημιουργούν μια ιδιαίτερα στρεσογόνο κατάσταση για τους ασθενείς, οι οποίοι σε κάποιες περιπτώσεις διαχειρίζονται δύσκολα τις παραπάνω συναισθηματικές πιέσεις. Η κακή ψυχολογική κατάσταση συχνά οδηγεί σε αποχή από κοινωνικές δραστηριότητες και απροθυμία διατήρησης ή δημιουργίας κοινωνικών σχέσεων. Μάλιστα, το 15 - 20% των καρκινοπαθών εμφανίζει εντονότερα σημάδια κατάθλιψης, όπως έλλειψη ενέργειας, θλίψη, απόγνωση και ματαιότητα.

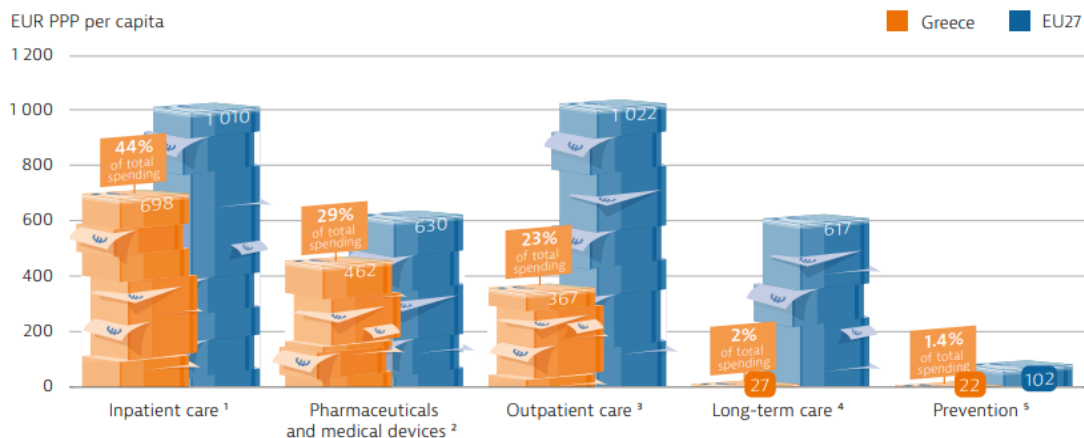
Σε κάθε περίπτωση το βάρος της νόσου μοιράζονται οι «ανεπίσημοι» φροντιστές, που μπορεί να είναι μέλη της οικογένειας ή φίλοι και αναλαμβάνουν να παρέχουν συναισθηματική και πρακτική υποστήριξη. Εκτός από την οικονομική συμμετοχή τους στα έξοδα της νόσου, είναι σχεδόν βέβαιο πως θα χρειαστεί να τροποποιήσουν την καθημερινότητα τους, να παραμερίσουν τις υποχρεώσεις τους και να απουσιάσουν από την εργασία τους, ενώ δεν αποκλείεται να έχουν χαμηλότερη σωματική ή/και ψυχική υγεία (εξουθένωση, άγχος, συναισθηματικές προκλήσεις). Πρόσφατη ανασκόπηση έδειξε ότι σε δημόσια χρηματοδοτούμενα συστήματα υγείας το ύψος των OPP που επωμίζονται οι ογκολογικοί ασθενείς και οι οικογένειές/φροντιστές τους κυμαίνεται από 17 έως 506\$ το μήνα που ισοδυναμεί με απώλεια εισοδήματος από 17,6 έως 67,3% (Longo et al., 2020).

Αναπόφευκτα, ο καρκίνος έχει σημαντικό αντίκτυπο και στην ευρύτερη κοινωνία. Σε κοινωνικό επίπεδο η νόσος επισύρει επιπτώσεις στον παραγωγικό πληθυσμό μιας χώρας, αφού μειώνεται η αποδοτικότητα (ικανότητα, συγκέντρωση, διάθεση χρόνου) του διαθέσιμου εργατικού δυναμικού είτε πρόκειται για τους ίδιους τους ασθενείς είτε για τους φροντιστές τους. Η αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου δημιουργεί νέες δυναμικές στην κοινωνία επηρεάζοντας τις ανθρώπινες σχέσεις, την ευεξία του ενεργού ηλικιακά πληθυσμού και άρα την κοινωνική ευημερία.

Τέλος, η αύξηση στον ρυθμό επιπολασμού του καρκίνου, που καταγράφεται σταθερά στο πέρασμα των χρόνων, επιφέρει σημαντικές πιέσεις στο σύστημα υγείας. Ενώ η ζήτηση για εξετάσεις, ιατροτεχνολογικό εξοπλισμό, εξειδικευμένο προσωπικό, θεραπείες και κλίνες νοσηλείας αυξάνεται, το σύστημα υγείας βρίσκεται αντιμέτωπο με την πρόκληση της ανάλογης προσφοράς. Το μεγαλύτερο μέρος των διαθέσιμων πόρων δαπανάται για τη θεραπεία και νοσηλεία των ογκολογικών ασθενών, τη στιγμή που ο χρόνος αναμονής για οποιαδήποτε υπηρεσία υγείας, τόσο για τους ίδιους όσο και για όσους χρήζουν υγειονομικής περίθαλψης, διογκώνεται διαρκώς. Καθώς το υψηλό κόστος δεν σημαίνει απαραίτητα υψηλή αποτελεσματικότητα, είναι αναγκαία η αναδιάρθρωση του συστήματος υγείας, ώστε να διασφαλιστεί η βιωσιμότητά του. Ένα τέτοιο σχέδιο περιλαμβάνει δικαιότερη κατανομή των πόρων, επιμόρφωση/εξειδίκευση του προσωπικού, αναβάθμιση εγκαταστάσεων, αποκεντροποίηση του συστήματος και ενίσχυση της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, έμφαση στην πρόληψη και όχι την θεραπεία. Η οργάνωση ενός ισχυρού συστήματος για την αντιμετώπιση του καρκίνου συνεπάγεται εν γένει ένα δυνατό σύστημα υγείας.

1.9.1 Το οικονομικό κόστος της νόσου στην Ελλάδα

Ιστορικά, οι δαπάνες για την υγεία στην Ελλάδα ήταν χαμηλότερες από τον μέσο όρο της ΕΕ. Το 2021 οι δαπάνες για την υγεία ανήλθαν στο 9,2% του Ακαθάριστου Εθνικού Προϊόντος (ΑΕΠ), ενώ ο μέσος όρος της ΕΕ ήταν 11% και οι κατά κεφαλήν δαπάνες ήταν 1.874€ και 4.028 € αντίστοιχα. Αυτό το ποσό κάλυπτε περίπου το 62,1% των εξόδων για την υγειονομική περίθαλψη και το 33% του συνόλου αφορούσε τις ΟΟΡ. Στο Γράφημα 1.17 φαίνεται πως διατέθηκαν οι κρατικοί πόροι για τη δημόσια υγεία συγκριτικά με τις 27 χώρες της ΕΕ για το έτος 2019 (OECD, 2023).

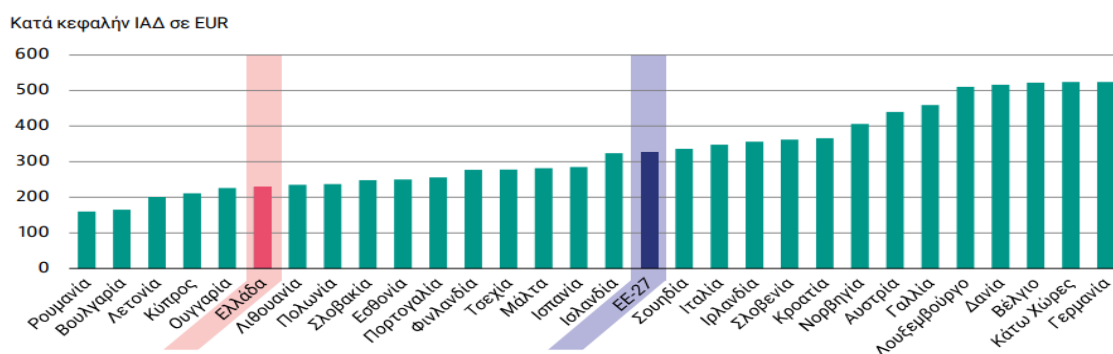


Note: The costs of health administration are not included. 1. Includes curative-rehabilitative care in hospital and other settings; 2. Includes only the outpatient market; 3. Includes home care and ancillary services (e.g. patient transportation); 4. Includes only the health component; 5. Includes only spending for organised prevention programmes. The EU average is weighted.

Γράφημα 1.17: Διάθεση κρατικών πόρων για τη δημόσια υγεία στην Ελλάδα και την ΕΕ το 2019

Πηγή: OECD, 2021

Το 2018 το εκτιμώμενο συνολικό κόστος του καρκίνου στην Ελλάδα υπερέβαινε τα 2 δισ. ευρώ. Το 48% του ποσού αντιστοιχούσε σε άμεσες δαπάνες, το 15% οφειλόταν σε ευκαιριακό κόστος λόγω απώλειας χρόνου για την παροχή μη αμειβόμενης φροντίδας από τους συγγενείς και το υπόλοιπο 37% συνδεόταν με απώλειες στην παραγωγικότητα λόγω της νοσηρότητας ή της πρόωρης θνησιμότητας. Συνολικά, το κατά κεφαλήν οικονομικό κόστος του καρκίνου στην Ελλάδα ανήλθε σε 229 € και ήταν χαμηλότερο από τον μέσο όρο των 326 € της ΕΕ.



Γράφημα 1.18: Το κατά κεφαλήν οικονομικό κόστος του καρκίνου στην ΕΕ

Πηγή: OECD, Προφίλ χωρών για τον καρκίνο, Ελλάδα 2023

Το 2023 η Ευρωπαϊκή Επιτροπή και ο Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ) κατήρτισαν ένα προφίλ της Ελλάδας για τον καρκίνο (OECD, 2023). Εκεί αναφέρεται ότι τα χρόνια της χρηματοπιστωτικής κρίσης, μεταξύ των ασθενών με καρκίνο του μαστού σε αρχικό και σε τοπικά προχωρημένο στάδιο, οι συνολικές μέσες ιδιωτικές δαπάνες από τη διάγνωση έως το τέλος της θεραπείας ανέρχονταν σε 4.706€

για μέση περίοδο 10,5 μηνών. Περίπου το 50% των νοικοκυριών με μέλος που έπασχε από καρκίνο του μαστού δαπάνησε ποσοστό άνω του 20% του συνολικού εισοδήματός του για θεραπεία, ενώ ένα στα τρία νοικοκυριά δαπάνησε ποσοστό άνω του 50%.

B. Ειδικό Μέρος

2 ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Ανάλυση Κόστους-Αποτελεσματικότητας

2.1. Σκοπός της μελέτης

Ο ανθρώπινος επιδερμικός παράγοντας του υποδοχέα 2, που στα υγιή κύτταρα σχετίζεται με την ανάπτυξή τους, ενδέχεται να παράγεται σε μεγαλύτερη ποσότητα σε κάποια καρκινικά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου του μαστού, των ωθηκών, του παγκρέατος, του στομάχου και του οισοφάγου. Αναφορικά με τον καρκίνο του μαστού, οι όγκοι με υψηλά επίπεδα έκφρασης του HER₂ χαρακτηρίζονται ως HER₂ positive και αντιπροσωπεύουν, περίπου, το 15 - 20% των θετικών στους ορμονικούς υποδοχείς καρκίνων. Αντίθετα, οι όγκοι που δεν εκφράζουν την πρωτεΐνη HER₂ αντιπροσωπεύουν το 70% του συνόλου και αποτελούν τον συχνότερο υπότυπο. Πρόσφατα, υπήρξε αναθεώρηση της δυαδικής διάκρισης των ασθενών (μεταξύ HER₂ positive και HER₂ negative), μετά την παρατήρηση ύπαρξης ενός σημαντικού αριθμού ασθενών, του 60 - 65%, με χαμηλά επίπεδα έκφρασης του HER₂ που χαρακτηρίστηκε ως HER₂ low, ενώ περίπου το 25% αυτού θεωρείται HER₂ ultralow (Sajjadi et al., 2022).

Είναι σημαντικό να τονιστεί πως αναδρομικά οι HER₂ low ασθενείς δεν αντιμετωπιζόνταν ως μια ξεχωριστή ομάδα, αλλά, εφόσον δεν ανήκαν στους HER₂ positive, αυτόματα συγκαταλεγόταν στους HER₂ negative και λάμβαναν την ανάλογη θεραπεία (Nicolò et al., 2023). Ωστόσο, καθώς το κλινικό πορτρέτο τους ταιριάζει περισσότερο με αυτό των HER₂ positive, είχαν λιγότερες πιθανότητες ίασης και επιβίωσης. Οι κλινικές δοκιμές των πρώτων συζευγμένων αντι-HER₂ φαρμάκων, πριν από τρεις δεκαετίες, συγκεκριμένα της τραστουζουμάμπης, απέτυχαν να αποδείξουν όφελος σε ασθενείς με HER₂ low και παγιώθηκε η αντίληψη ότι οι στοχευμένες HER₂ θεραπείες αφορούν μόνο τους όγκους που υπερεκφράζουν την πρωτεΐνη. Έτσι, οι θεραπευτικές ανάγκες του εν λόγω ογκολογικού πληθυσμού δεν καλύπτονταν επαρκώς από τις διαθέσιμες θεραπείες και συνήθως αφορούσαν μόνο παρηγορητικές θεραπείες για τον κατευνασμό της συμπτωματολογίας (palliative therapy).

Μέχρι σήμερα, οι επιλογές θεραπείας για τους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού και όγκους χωρίς υψηλά επίπεδα HER₂ παραμένουν περιορισμένες και ο ρόλος της πρωτεΐνης σε αυτούς παραμένει ασαφής. Ωστόσο, κλινικές μελέτες αποδεικνύουν πως οι αντι-HER₂ θεραπείες νέας γενιάς με συζευγμένα φάρμακα, όπως η T-DXd, μπορούν να έχουν αξιοσημείωτα αποτελέσματα στην επιβίωση ασθενών με HER₂ low καρκίνο του μαστού. Η δραστηριότητα τους οφείλεται στο ισχυρό κυτταρο-τοξικό τους φορτίο, την υψηλότερη αναλογία φαρμάκου (DAR 8:1) που διαθέτουν συγκριτικά με

άλλα σκευάσματα και την ικανότητά τους να εισβάλλουν σε γειτονικά κύτταρα και να τα θανατώνουν ανεξάρτητα από τον βαθμό έκφρασης του υποδοχέα HER₂ (bystander effect). Βέβαια, καθώς η ποσότητα της πρωτεΐνης HER₂ συνεπάγεται διαφορετική ευαισθησία σε στοχευμένες θεραπείες, είναι απαραίτητος ο ακριβής υπολογισμός του επιπέδου έκφρασης της μέσω αξιόπιστων και ευαίσθητων μεθόδων για την καλύτερη πρόγνωση και τον προσδιορισμό του ελάχιστου επιπέδου έκφρασης HER₂ που απαιτείται για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου (Modi et al., 2022).

Η έγκριση του FDA (Αύγουστος 2022) για τη χρήση της τραστουζουμάμπης δερουξτεκάνης βασίστηκε στα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης DESTINY-Breast04, που απέδειξε ότι η χορήγηση του σκευάσματος επέδρασε θετικά στην επιβίωση των ασθενών και ότι σε ορισμένες περιπτώσεις οι όγκοι της συγκεκριμένης κατηγορίας δεν αναπτύχθηκαν για μήνες. Η T-DXd μείωσε κατά 50% τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου και κατά 36% τον κίνδυνο θανάτου για το σύνολο των ασθενών ανεξάρτητα από το HR status. Συγκεκριμένα, το χρονικό σημείο που υπολογίστηκε ότι κάποιος έχει 50% πιθανότητα να μην έχει εξέλιξη της νόσου (Progression Free Survival, PFS) ήταν σχεδόν διπλάσιο για το φάρμακο σε σχέση με τη χημειοθεραπεία (Treatment of Physicians Choice, TPC) σε όλες τις υπό εξέταση ομάδες (PFS HR+: 10,1 μήνες (T-DXd) > 5,4 μήνες (TPC), PFS All: 9,9 μήνες (T-DXd) > 5,1 μήνες (TPC)), ενώ το ίδιο χρονικό σημείο για τη συνολική επιβίωση ήταν σχεδόν τριπλάσιο του διάμεσου χρόνου PFS για όλες τις κατηγορίες ασθενών και στις δύο ομάδες φαρμάκων (OS HR+: 23,9 μήνες (T-DXd) > 17,5 μήνες (TPC), OS All: 23,4 μήνες (T-DXd) > 16,8 μήνες (TPC)). Ωστόσο, καταγράφηκαν παρενέργειες, με πιο επικίνδυνη αυτή της λοίμωξης του αναπνευστικού, γνωστής ως διάμεση πνευμονική νόσος (Interstitial Lung Disease, ILD). Η απόδειξη του οφέλους της T-DXd οδήγησε στην αναθεώρηση των προηγούμενων στρατηγικών θεραπείας, τον επαναπροσδιορισμό των HER₂ low και τον ανασχηματισμό των αντι-HER₂ θεραπειών. Σκοπός της μελέτης είναι να αξιολογήσει την οικονομική αποδοτικότητα της T-DXd ως δεύτερη ή τρίτη γραμμή θεραπείας συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία σε ασθενείς με ανεγχείρητο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού και HER₂ low. Για τον λόγο αυτό πραγματοποιείται μια ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (Cost-effectiveness Analysis, CEA) των συγκρινόμενων θεραπειών για χρονικό διάστημα που συμβαδίζει με το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών. Εκτιμάται το πρόσθετο κόστος της θεραπείας ανά μονάδα πρόσθετης αποτελεσματικότητας, δηλαδή ο δείκτης ICER, για τους HR+ και για τους όλους τους

ασθενείς, ώστε να εξαχθεί συμπέρασμα για το αν η χρήση του T-DXd αποτελεί μια οικονομικά αποδοτική επιλογή υπό το πρίσμα του Εθνικού Συστήματος Υγείας (ΕΣΥ).

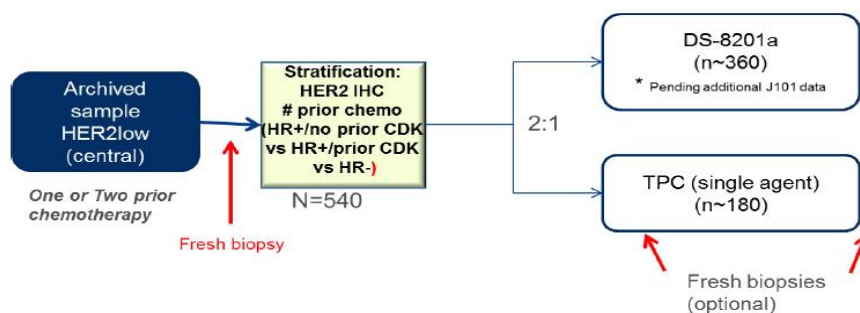
2.2 Δεδομένα

Η ανάλυση βασίστηκε σε δευτερογενή δεδομένα που αντλήθηκαν από την κλινική δοκιμή αναφοράς (DESTINY-Breast04) και αντίστοιχες δημοσιευμένες μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας.

2.2.1 Η κλινική δοκιμή DESTINY-Breast04

Η κλινική δοκιμή DESTINY-Breast04 είχε ως στόχο τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της T-DXd σε σχέση με τη χημειοθεραπεία σε ασθενείς με μεταστατικό ή ανεγχείρητο καρκίνο του μαστού και HER₂ low, οι οποίοι προηγουμένως είχαν υποβληθεί σε ένα ή δύο σχήματα χημειοθεραπείας ή εμφάνισαν υποτροπή εντός έξι μηνών μετά τη λήψη επικουρικής θεραπείας.

Πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, παρεμβατική, ανοιχτή δοκιμή φάσης III, δύο ομάδων στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με ανεγχείρητο και/ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού και HER₂ low. Εκτός από την ανοιχτού τύπου προσέγγιση, όπου ασθενείς και άμεσα εμπλεκόμενοι γνώριζαν την ομάδα θεραπείας, η μελέτη περιλάμβανε επίσης μια τυφλή ανεξάρτητη κεντρική αξιολόγηση για την εκτίμηση των αποτελεσμάτων. Τα στοιχεία αντλήθηκαν από 161 κέντρα με έδρα τη Βόρεια Αμερική, τη Δυτική Ευρώπη και την Ασία, χωρίς, όμως, να περιορίζονται αποκλειστικά σε αυτές. Το αρχικό πλάνο περιελάμβανε ~540 ασθενείς από τους οποίους οι ~360 θα έμπαιναν στην ομάδα του φαρμάκου και οι υπόλοιποι σε αυτή της χημειοθεραπείας, με αναλογία 2 προς 1. Ο μέγιστος αριθμός ορμονοαρνητικών συμμετεχόντων μπορούσε να είναι μέχρι 60 ασθενείς, εκ των οποίων ~40 θα έπαιρναν το φάρμακο και ~20 τη χημειοθεραπεία. Ο μέγιστος αριθμός ορμονοθετικών ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με CDK4/6 (Cyclin-dependent kinase) παράγοντα μπορούσε να είναι 240.



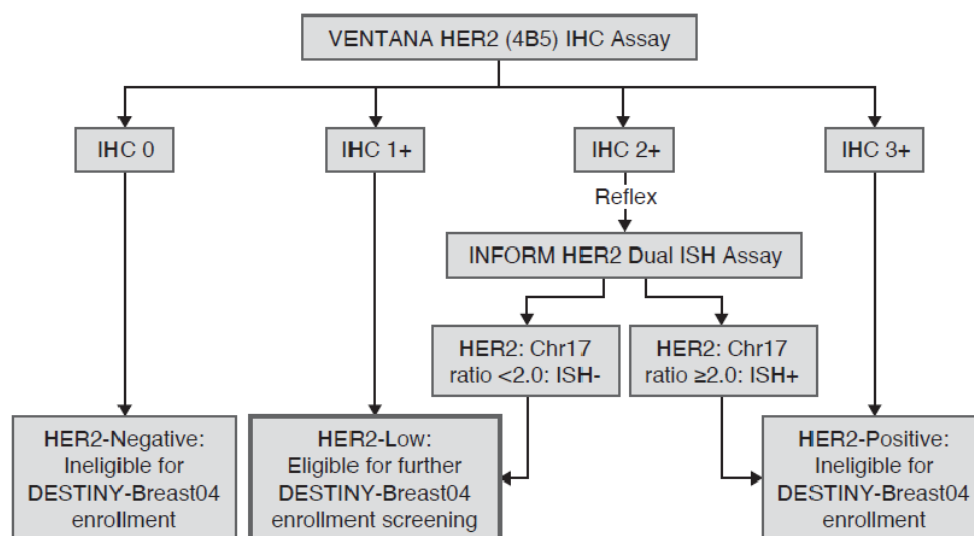
Διάγραμμα 2.1: Σχεδιασμός της κλινικής δοκιμής

Πηγή: N Engl J Med 2022;387:9-20, Protocol

Τα βασικά κριτήρια συμπερίληψης ήταν:

- γυναίκες και άνδρες ≥ 18 ετών
- καταγεγραμμένος καρκίνος του μαστού:
 - ανεγχείρητος και μεταστατικός
 - με ιστορικό HER₂ low (Διάγραμμα 2.2)
 - ορμονοθετικός ή ορμονοαρνητικός
 - που έχει λάβει τουλάχιστον μια ενδοκρινή θεραπεία και δείχνει ανθεκτικότητα πλέον στη συγκεκριμένη αγωγή
 - με ένα ή δυο σχήματα χημειοθεραπείας
 - με υποτροπή της νόσου κατά την διάρκεια ή εντός του χρονικού διαστήματος 6 μηνών μετά την ολοκλήρωση της βοηθητικής θεραπείας
 - με ή χωρίς προηγούμενη θεραπεία CDK4/6 για τους ορμονοθετικούς ασθενείς

Ασθενείς με θεραπευμένες, σταθερές εγκεφαλικές μεταστάσεις ήταν δυνητικά επιλέξιμοι.



Διάγραμμα 2.2: Περιγραφή των κατηγοριών HER2

Πηγή: N Engl J Med 2022;387:9-20, Appendix

Τα βασικά κριτήρια αποκλεισμού ήταν ο ασθενής:

- να μην είχε κατηγοριοποιηθεί και να μην είχε λάβει αγωγή ως HER₂ positive
- να μην μπορεί να λάβει καμία ουσία από τις πέντε επιλογές της χημειοθεραπείας
- να έχει ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου τους τελευταίους 6 μήνες πριν την τυχαιοποίηση
- να έχει ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας

- να έχει ιστορικό μη λοιμώδους διάμεσης πνευμονοπάθειας που αντιμετωπίστηκε με στεροειδή ή να έχει υποψία διάμεσης πνευμονικής νόσου κατά την αρχική αξιολόγηση
- να έχει ενεργές μεταστάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα

Από την 27 Δεκεμβρίου του 2018 μέχρι την 31 Δεκεμβρίου του 2021, 713 ασθενείς με HER₂ low ελέγχθηκαν προκειμένου να συμμετάσχουν στη μελέτη, με διάρκεια ελέγχου περίπου 28 ημέρες πριν την τυχαιοποίηση.

Τελικά, στη μελέτη συμμετείχαν 557 ασθενείς (555 γυναίκες και 2 άντρες) εκ των οποίων οι 494 (88,7%) ήταν ορμονοθετικοί και οι 63 (11,3%) ορμονοαρνητικοί. Η εκπροσώπηση γυναικών και αντρών ανακλά το σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό γυναικών που νοσούν με HER₂ low καρκίνο του μαστού, με τη διάμεση ηλικία των συμμετεχόντων να είναι τα 57,5 έτη για την ομάδα του φαρμάκου και 55,9 έτη για την ομάδα της χημειοθεραπείας, χαμηλότερες από την διάμεση ηλικία (59 έτη) των ατόμων που νοσούν γενικά από HER₂ low καρκίνο. Το 45% των ασθενών είχε ευρωπαϊκή ή ισραηλινή καταγωγή, το 38,2% καταγόταν από την Ασία και το 16,7% ήταν από την Βόρεια Αμερική. Στη μελέτη δεν συμμετείχαν μαύροι ή Αφροαμερικανοί, που, άλλωστε, εκπροσωπούν μόλις το 1,8% του συνολικού πληθυσμού που νοσεί από τον συγκεκριμένο καρκίνο. Γενικά τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στην κλινική δοκιμή ήταν παρόμοια με αυτά του συνόλου των ασθενών που νοσούν από HER₂ low καρκίνο του μαστού.

Οι επιλέξιμοι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του φαρμάκου (373 άτομα) και την ομάδα της χημειοθεραπείας (184 άτομα) σε αναλογία 2:1, με τις δύο ομάδες να μην διαφέρουν ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά. Τα κριτήρια που ελήφθησαν υπόψιν για τον διαχωρισμό των ασθενών ήταν:

- η έκφραση της πρωτεΐνης HER₂ ((IHC 1+ ή IHC 2+ και FISH-negative)
- ο αριθμός των προηγούμενων χημειοθεραπειών για τον μεταστατικό καρκίνο (1 ή 2 σχήματα)
- ορμονοθετικοί ασθενείς με ή χωρίς προηγούμενη θεραπεία CDK4/6 ή ορμονοαρνητικοί

Η T-DXd χορηγήθηκε ενδοφλέβια κάθε τρεις εβδομάδες (\pm 2 ημέρες) σε δοσολογία 5,4 mg ανά κιλό σωματικού βάρους με διάρκεια έγχυσης το μέγιστο 90 λεπτά και το ελάχιστο 30, χωρίς να είναι καθορισμένος ο συνολικός αριθμός των θεραπειών. Αλλαγή στο σωματικό βάρος του ασθενούς σήμαινε αλλαγή στη δοσολογία του φαρμάκου. Επίσης, μείωση της δοσολογίας έως και δύο φορές προβλεπόταν σε περίπτωση μη αποδεκτών επιπέδων τοξικότητας. Η καθορισμένη από τον ιατρό χημειοθεραπεία χορηγήθηκε

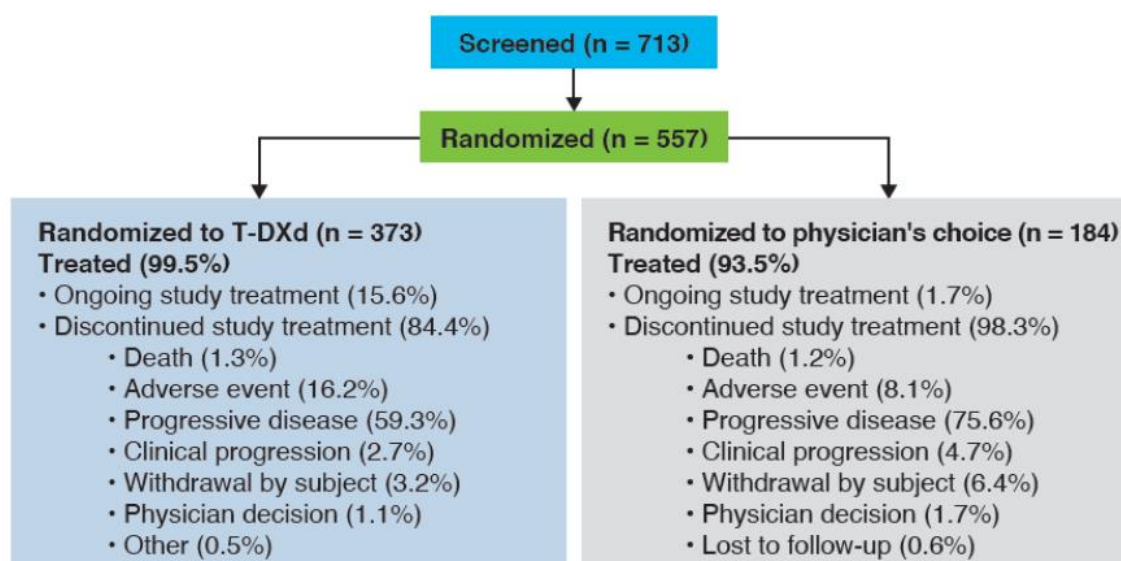
σύμφωνα με τις οδηγίες του National Comprehensive Cancer Network. Το εκάστοτε σχήμα της χημειοθεραπείας καθορίστηκε πριν την έναρξη της μελέτης και δεν υπήρχε δυνατότητα αλλαγής των σκευασμάτων παρά μόνο τροποποίηση της δόσης. Η επιλογή έγινε ανάμεσα στα φάρμακα: capecitabine (20,1%), eribulin (51,1%), gemcitabine (10,3%), paclitaxel (8,2%) or nab-paclitaxel (10,3%). Η προκαθορισμένη δόση του φαρμάκου θα παρέμενε σταθερή, εκτός και αν υπήρχε εξέλιξη της νόσου, μη αποδεκτή τοξικότητα ή απόσυρση της συναίνεσης του ασθενούς. Το μέγιστο μεσοδιάστημα χορήγησης της χημειοθεραπείας ήταν 28 ημέρες.

Βασικοί λόγοι διακοπής της αγωγής ήταν:

- ο θάνατος
- η εγκυμοσύνη
- η ιατρική απόφαση
- ο τερματισμός της μελέτης
- η απόκλιση από το πρωτόκολλο
- η αδυναμία παρακολούθησης
- η απόσυρση της συναίνεσης

Βασικοί λόγοι διακοπής συμμετοχής στην μελέτη ήταν:

- ο θάνατος
- ο τερματισμός της μελέτης
- η απόσυρση της συναίνεσης
- η αδυναμία παρακολούθησης



Εικόνα 2.1: Λόγοι διακοπής της αγωγής

Πηγή: N Engl J Med 2022;387:9-20, Appendix

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στην ορμονοθετική κοορτή.

Τα βασικότερα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η PFS σε όλους τους ασθενείς και η συνολική επιβίωση στην ομάδα των ορμονοθετικών, αλλά και στο σύνολο των ασθενών. Ως PFS ορίζεται ο χρόνος από την ημερομηνία της τυχαιοποίησης έως την πρώτη ημερομηνία τεκμηριωμένης εξέλιξης της νόσου, ενώ ως OS ορίζεται ο χρόνος από την ημέρα της τυχαιοποίησης ως και την ημέρα του θανάτου εξαιτίας οποιασδήποτε αιτίας. Ακόμα, εξετάστηκαν η επιβεβαιωμένη αντικειμενική ανταπόκριση στη θεραπεία, η διάρκεια της ανταπόκρισης (ο χρόνος από την καταγραφή της πρώτης αντικειμενικής ανταπόκρισης μέχρι την ημέρα της πρώτης καταγραφής εξέλιξης της νόσου), η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ανεξάρτητα από το HR status, καθώς και η ασφάλεια του φαρμάκου συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία.

Η τελική ανάλυση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου ορίστηκε να γίνει, αφότου ~318 ορμονοθετικοί ασθενείς εμφάνιζαν εξέλιξη της νόσου ή πέθαιναν, περίπου 16 μήνες μετά την χορήγηση της πρώτης δόσης σύμφωνα με την αρχική εκτίμηση. Η ημέρα που ο τελευταίος ασθενής διέκοψε την θεραπεία ή η ημέρα ολοκλήρωσης της μελέτης θα ισοδυναμούσε με το κλείσιμο της δοκιμής.

Για όσους ασθενείς δεν ήταν δυνατή η συνέχιση της παρακολούθησής τους για λόγους που δεν σχετίζονταν με την υπό εξέταση μελέτη (censored), ως τελευταία ημέρα παρακολούθησης ορίστηκε η ημερομηνία της τελευταίας αξιολόγησης του όγκου, ενώ δεν προβλεπόταν η αντικατάστασή τους στη μελέτη.

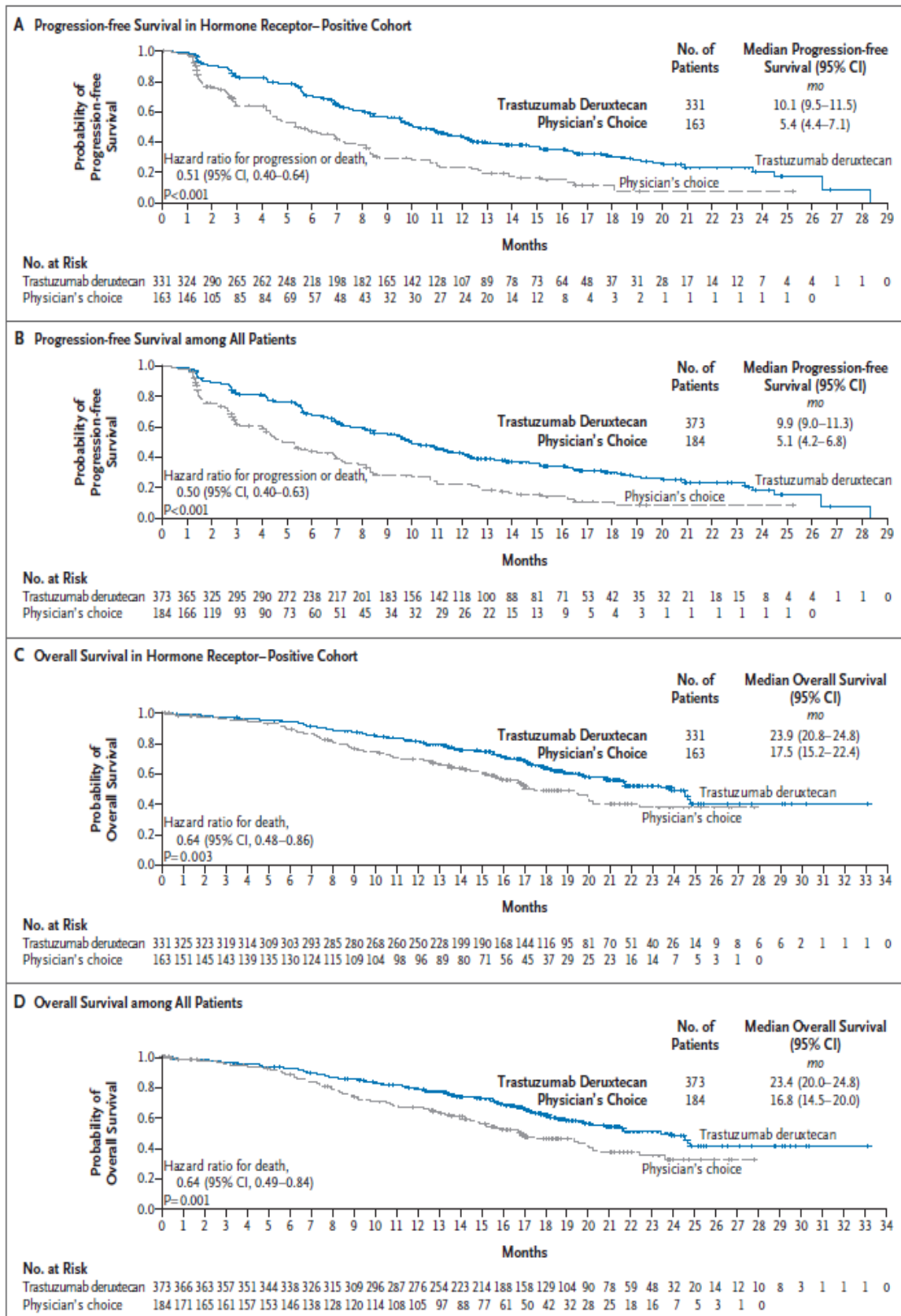
Κατά την διάρκεια της μελέτης, οι συμμετέχοντες παρακολουθούνταν μέσω της:

- συμμετοχής στις επισκέψεις της μελέτης βάσει πρωτοκόλλου
- τηλεφωνικής επικοινωνία με το προσωπικό της μελέτης
- πρόσβασης του προσωπικού της μελέτης στις ιατρικές πληροφορίες του ασθενούς και ανασκόπηση αυτών

Μετά την οριστική διακοπή της αγωγής συνεχίστηκε η παρακολούθηση των ασθενών και η συλλογή δεδομένων για θεραπείες που ακολούθησαν και την κατάσταση της υγείας τους. Βάσει πλάνου, πραγματοποιήθηκε μια follow up επίσκεψη στις 40 (+7) ημέρες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης της αγωγής ή μετά την έναρξη μιας νέας αντικαρκινικής θεραπείας, οποιαδήποτε συνέβη πρώτη. Μακροπρόθεσμα ακολούθησαν follow up επισκέψεις κάθε 3μήνες (\pm 14 ημέρες) από την ημέρα της πρώτης επίσκεψης μέχρι τον θάνατο, την απόσυρση της συγκατάθεσης, την αδυναμία παρακολούθησης ή το κλείσιμο της μελέτης, οποιοδήποτε συνέβη πρώτο.

Στοιχεία για το PFS και το OS τόσο για την κοορτή των ορμονοθετικών όσο και για το σύνολο των ασθενών στις δύο κατηγορίες θεραπειών αντλούνται από τις καμπύλες Kaplan-Meier (Εικόνα 2.2). Βάσει αυτών ο διάμεσος PFS χρόνος για τους ορμονοθετικούς που έλαβαν T-DXd ήταν 10,1 μήνες και 5,4 μήνες γι' αυτούς που έλαβαν χημειοθεραπεία, ενώ ο διάμεσος OS χρόνος υπολογίστηκε στους 23,9 και 17,5 μήνες αντίστοιχα. Στο σύνολο των ασθενών ο διάμεσος PFS χρόνος για την ομάδα του φαρμάκου ήταν 9,9 μήνες και 5,1 μήνες για την ομάδα της χημειοθεραπείας, ενώ ο διάμεσος OS χρόνος υπολογίστηκε στους 23,4 και 16,8 μήνες αντίστοιχα.

Επίσης, μεταξύ των ορμονοθετικών το ποσοστό των ασθενών με αντικειμενική ανταπόκριση στη θεραπεία ισούνταν με 52,6% στην ομάδα της T-DXd και με 16,3% στην ομάδα της χημειοθεραπείας, με τα ποσοστά να μην διαφοροποιούνται στο σύνολο των ασθενών. 12 ασθενείς (3,6%) που έλαβαν T-DXd και 1 ασθενής (0,6%) που του χορηγήθηκε χημειοθεραπεία ανταποκρίθηκαν πλήρως στη θεραπεία τους, ενώ σε 26 και 35 ασθενείς η εξέλιξη της νόσου αποτέλεσε την καλύτερη ανταπόκριση συνολικά στις αντίστοιχες ομάδες. Η μέση διάρκεια ανταπόκρισης υπολογίστηκε στους 10,7 μήνες στην ομάδα του φαρμάκου και στους 6,8 στην ομάδα της χημειοθεραπείας.



Εικόνα 2.2: Καμπύλες Kaplan – Meier χωρίς εξέλιξης της νόσου (PFS) και συνολικής επιβίωσης (OS) για τους ορμονοθετικούς και όλους τους ασθενείς της μελέτης
 Πηγή: N Engl J Med 2022;387:9-20

2.2.2 Προφίλ ασφάλειας - ανεπιθύμητα συμβάντα (AEs)

Σχετικά με τα ανεπιθύμητα συμβάντα (Adverse Events, AEs), αυτά προσδιορίστηκαν και ιεραρχήθηκαν σύμφωνα με το Medical Dictionary for Regulatory Activities (version 24.0) και το National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 5.0), ενώ οι ενδεχόμενες μεσοκυτταρικές πνευμονοπάθειες ή πνευμονίες αξιολογήθηκαν από μία ανεξάρτητη αρχή. Στην έγκριση του FDA επισημαίνονται οι σοβαρές παρενέργειες της T-DXd, οι οποίες χρειάζεται να λαμβάνονται υπόψιν από το θεράποντα πριν τη σύσταση χορήγησης του σκευάσματος. Σύμφωνα με τη μελέτη η χορήγηση της T-DXd συνδέεται με τον θάνατο τριών ασθενών, ενώ η χορήγηση των φαρμάκων της χημειοθεραπείας δεν συνδέονται άμεσα με τον θάνατο κανενός ασθενούς. Πιο αναλυτικά, τα συνηθέστερα TRAEs (Treatment Related Adverse Events) που καταγράφονται, ανεξαρτήτως βαθμού, είναι η ναυτία (73%), η ατονία (47,7%) και η αλωπεκία (37,7%), ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή >3 περιλαμβάνουν την ουδετεροπενία (13,7%), την αναιμία (8,1%) και την ατονία (7,5%). Ακόμη, με τη χορήγηση της T-DXd σχετίζεται η εμφάνιση επεισοδίων (βαθμού 1 έως 5) διάμεσης πνευμονικής νόσου/πνευμονικής φλεγμονής σε 45 ασθενείς (12,1%) που συμμετείχαν στην κλινική δοκιμή. Τέλος, σε 17 άτομα (4,6%) που έλαβαν πειραματικά το φάρμακο καταγράφηκε δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, ως ανεπιθύμητη παρενέργεια, και μάλιστα, σε 5 ασθενείς (1,5%) παρατηρήθηκε μείωση της λειτουργίας εξώθησης μεγαλύτερη του 20%. Στην Εικόνα 2.3 που ακολουθεί αποτυπώνονται τα AEs, ο αριθμός και το ποσοστό των ασθενών που τα εμφάνισαν ανά θεραπευτική αγωγή.

Τέλος, για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των συμμετεχόντων συμπληρώθηκαν τα ερωτηματολόγια EORTC QLQ-BR45, EORTC QLQ-C30 (version 3.0) και EQ-5D-5L. Αυτά συμπληρώνονταν πριν την χορήγηση της αγωγής κατά τον 1^ο, 2^ο και 3^ο κύκλο της θεραπείας, έπειτα κάθε δύο κύκλους θεραπειών, στην τελευταία θεραπεία αλλά και στις επισκέψεις παρακολούθησης των ασθενών μετά την ολοκλήρωση της αγωγής.

Event	Trastuzumab Deruxtecan (N=371)		Physician's Choice of Chemotherapy (N=172)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
<i>number of patients (percent)</i>				
Blood and lymphatic system disorders				
Neutropenia†	123 (33.2)	51 (13.7)	88 (51.2)	70 (40.7)
Anemia‡	123 (33.2)	30 (8.1)	39 (22.7)	8 (4.7)
Thrombocytopenia§	88 (23.7)	19 (5.1)	16 (9.3)	1 (0.6)
Leukopenia¶	86 (23.2)	24 (6.5)	54 (31.4)	33 (19.2)
Gastrointestinal disorders				
Nausea	271 (73.0)	17 (4.6)	41 (23.8)	0
Vomiting	126 (34.0)	5 (1.3)	17 (9.9)	0
Diarrhea	83 (22.4)	4 (1.1)	31 (18.0)	3 (1.7)
Constipation	79 (21.3)	0	22 (12.8)	0
Investigations: increased aminotransferase levels	87 (23.5)	12 (3.2)	39 (22.7)	14 (8.1)
General disorders: fatigue**	177 (47.7)	28 (7.5)	73 (42.4)	8 (4.7)
Metabolism and nutrition disorders: decreased appetite	106 (28.6)	9 (2.4)	28 (16.3)	2 (1.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders: alopecia	140 (37.7)	0	56 (32.6)	0

Εικόνα 2.3: Ανεπιθύμητα συμβάντα ανά θεραπευτική αγωγή

Πηγή: N Engl J Med 2022;387:9-20

2.3 Μεθοδολογία μελέτης

Η παρούσα μελέτη στοχεύει στη σύγκριση της κλινικής αποτελεσματικότητας και του κόστους μεταξύ του συζευγμένου φαρμάκου τραστοζουμάμπης δερουξτεκάνης και της επιλεγμένης χημειοθεραπείας για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ή ανεγχείρητο καρκίνο του μαστού και HER₂ low, οι οποίοι προηγουμένως είχαν υποβληθεί σε ένα ή δύο σχήματα χημειοθεραπείας ή εμφάνισαν υποτροπή εντός έξι μηνών μετά την επικουρική θεραπεία.

Για την ολοκλήρωση της μελέτης πραγματοποιήθηκε ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας και εκτιμήθηκε το πρόσθετο κόστος ανά μονάδα πρόσθετης αποτελεσματικότητας, μετρημένη σε ποιοτικώς προσαρμοσμένα έτη ζωής (Quality Adjusted Life Years, QALY), της TDX-d έναντι της TPC με τη βοήθεια του μοντέλου Markov.

Τα στάδια του μοντέλου διαμορφώνονται ως εξής:

- μοντέλο ανάλυσης
- εκτίμηση αποτελεσματικότητας
- υπολογισμός κόστους
- προεξόφληση
- εκτίμηση πρόσθετου κόστους ανά μονάδα πρόσθετης αποτελεσματικότητας (Incremental Cost Effectiveness Ratio, ICER)
- ανάλυση ευαισθησίας

- συμπεράσματα

Η ανάλυση έγινε από την οπτική Εθνικού Συστήματος Υγείας της Ελλάδας και υιοθετήθηκε ένα δια βίου χρονοδιάγραμμα για τον προσδιορισμό των σχετικών δαπανών και αποτελεσμάτων. Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν υπηρεσίες και πράξεις που αποζημιώνονται από το εθνικό ασφαλιστικό ταμείο, τα οικονομικά στοιχεία προέκυψαν από δημοσιευμένα ΦΕΚ και το ποσοστό προεξόφλησης ορίστηκε στο 3,5%.

2.3.1 Μοντέλο ανάλυσης

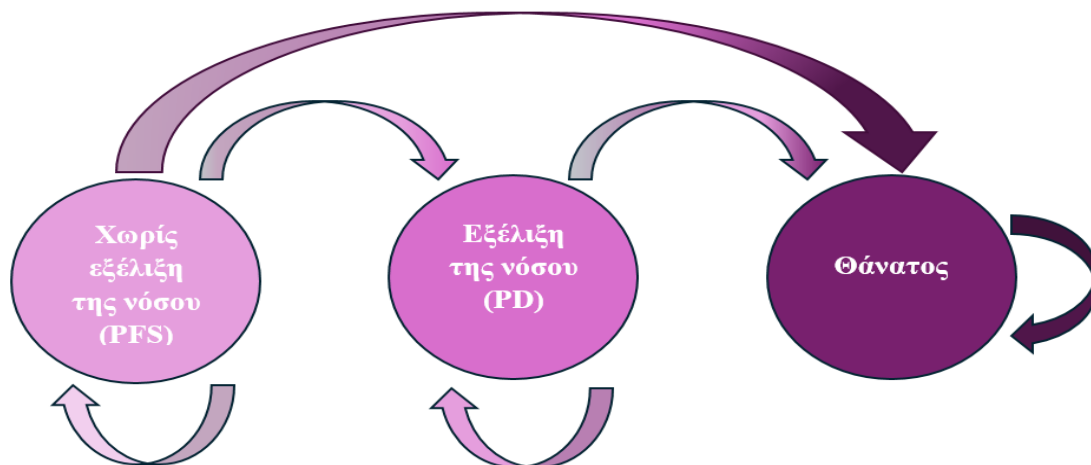
Για τις ανάγκες της ανάλυσης αναπτύσσεται ένα στοχαστικό μοντέλο Markov, ώστε να προσομοιωθεί η κατάσταση υγείας μιας ομάδας 1.000 ασθενών για το σύνολο της επιβιώσής τους. Πρόκειται για ασθενείς με μεταστατικό ή ανεγχείρητο καρκίνο του μαστού και HER₂ low, οι οποίοι έχουν ήδη λάβει ένα ή δύο σχήματα χημειοθεραπείας και διακρίνονται σε δύο ομάδες ' την ομάδα παρέμβασης η οποία λαμβάνει TDX-d και την ομάδα ελέγχου που λαμβάνει το επιλεγμένο από τον ιατρό χημειοθεραπευτικό σχήμα. Στις επιλογές του θεράποντος περιλαμβάνονται τα ακόλουθα αδειοδοτημένα για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού φάρμακα: capecitabine, eribulin, gemcitabine, paclitaxel και nab-paclitaxel.

Το μοντέλο Markov αποτελείται από έναν πεπερασμένο αριθμό διακριτών σταδίων αμοιβαία αποκλειόμενων. Συνιστά μια επαναληπτική διαδικασία κατά την οποία σε μια θεωρητική βάση οι ασθενείς δύνανται να παραμείνουν σε μια συγκεκριμένη κατάσταση υγείας για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα και έπειτα να μεταβούν σε μια άλλη κινούμενοι μόνο προς τα μπροστά και λαμβάνοντας υπόψιν μόνο την τρέχουσα κατάσταση (ιδιότητα χωρίς μνήμη). Κάθε συμβάν ισοδυναμεί με μετάβαση από μια κατάσταση υγείας σε μια άλλη και ο ρυθμός μετάβασης εξαρτάται από τη συνάρτηση διακινδύνευσης. Το μοντέλο είναι χρήσιμο όταν οι αποφάσεις για ένα πρόβλημα εμπεριέχουν κίνδυνο, συνεχή και αυξανόμενο με την πάροδο του χρόνου, όταν η χρονική στιγμή των γεγονότων έχει ιδιαίτερη σημασία και σχετίζεται άμεσα με το αποτέλεσμα ή όταν τα σημαντικά γεγονότα μπορούν να επαναληφθούν.

Αναφορικά με τον πληθυσμό της ανάλυσης, αυτός είναι ίδιος με εκείνον της μελέτης DESTINY-Breast04 και αποτελείται από ασθενείς με μεταστατικό ή ανεγχείρητο καρκίνο του μαστού και HER₂ low, οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε ένα ή δύο σχήματα χημειοθεραπείας. Ο πληθυσμός είναι σύμφωνος τόσο με την άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου όσο και με την απόφαση του προβλήματος. Η διάμεση ηλικίας των

συμμετεχόντων στην κλινική δοκιμή ήταν τα 57,5 έτη και ορίστηκε ως η ηλικία έναρξης του μοντέλου.

Το μοντέλο επιβίωσης δομείται σε τρεις αμοιβαία αποκλειόμενες καταστάσεις υγείας: χωρίς εξέλιξη της νόσου, με εξέλιξη της νόσου και θάνατο. Οι ασθενείς του δείγματος μεταβαίνουν από την μια κατάσταση υγείας στην άλλη μέχρι τον θάνατο. Πιο συγκεκριμένα, όλοι οι ασθενείς ξεκινούν από μια σταθερή κατάσταση υγείας χωρίς εξέλιξη της νόσου και υπάρχει πιθανότητα να παραμείνουν σε αυτήν, να εμφανίσουν εξέλιξη οπότε να μεταβούν στο στάδιο με εξέλιξη της νόσου ή να πεθάνουν. Αντίστοιχα, όσοι ασθενείς βρίσκονται στο στάδιο με εξέλιξη της νόσου είτε παραμένουν σε αυτό είτε μεταβαίνουν στο θάνατο (Εικόνα 2.4). Η χρονική διάρκεια του κύκλου ορίστηκε στον 1 μήνα και έγιναν οι απαραίτητες προσαρμογές στην ποσότητα των φαρμάκων και τα κόστη.



Εικόνα 2.4: Καταστάσεις υγείας στο οικονομικό μοντέλο

Η οικονομική αξιολόγηση έγινε στο Microsoft Excel. Το δια βίου κόστος ισούται με το άθροισμα στα κόστη σε κάθε κύκλο για κάθε κατάσταση υγείας στην οποία μεταβαίνουν οι ασθενείς.

Στις μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας, η αποτελεσματικότητα αποδίδεται σε ποιοτικώς προσαρμοσμένα έτη ζωής. Τα QALYs συνδυάζουν την ποσότητα (πιθανότητα επιβίωσης) και την ποιότητα ζωής (χρησιμότητα) που έχει ένας ασθενής έπειτα από μια ιατρική παρέμβαση ή κατά τη διάρκεια μιας κατάστασης υγείας. Μας επιτρέπουν να συγκρίνουμε την αποδοτικότητα των εκάστοτε ιατρικών παρεμβάσεων σταθμίζοντας τόσο τη διάρκεια όσο και την ποιότητα ζωής που εξασφαλίζουν. Υπολογίζονται πολλαπλασιάζοντας κάθε έτος της συνολικής επιβίωσης μετά την παρέμβαση με τον

συντελεστή ποιότητας ζωής (utilities), που κυμαίνεται από το 0 (θάνατος) έως το 1 (τέλεια υγεία) και το άθροισμά τους μας δίνει τα κερδισμένα QALYs.

Για την πλήρη κάλυψη των σχετικών δαπανών και οφελών, οι 120 μήνες αποτέλεσαν τη χρονική διάρκεια εφαρμογής του μοντέλου σύμφωνα με τον ορίζοντα επιβίωσης των συγκεκριμένων ασθενών. Δεδομένου ότι στην Ελλάδα δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για το ετήσιο ποσοστό προεξόφλησης του κόστους και της αποτελεσματικότητας, εφαρμόστηκαν οι συστάσεις του NICE (National Institute for Health and Care Excellence) σύμφωνα με τις οποίες το ποσοστό προεξόφλησης ορίζεται στο 3,5%. Βάσει αυτού υπολογίστηκε το μηνιαίο ποσοστό προεξόφλησης και εφαρμόστηκε σε κάθε κύκλο του μοντέλου.

Ο ICER, δηλαδή ο δείκτης πρόσθετου κόστους ανά μονάδα πρόσθετης αποτελεσματικότητας αποτελεί το τελικό αποτέλεσμα της μελέτης και ισούται με το λόγο των διαφορών στα κόστη και τα οφέλη των συγκρινόμενων ιατρικών παρεμβάσεων (T-DXd vs TPC).

$$ICER = \frac{C_{T-DXd} - C_{TPC}}{E_{T-DXd} - E_{TPC}}$$

2.4 Εκτίμηση κλινικής αποτελεσματικότητας και ποιότητα ζωής

Η εκτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας βασίζεται στα δεδομένα της κλινικής μελέτης αναφοράς DESTINY-Breast04 σχετικά με την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και τη συνολική επιβίωση. Συγκεκριμένα, από τις καμπύλες Kaplan-Meier (Εικόνα 2.2) και με τη χρήση του προγράμματος WebPlotDigitizer αντλήθηκαν οι αθροιστικές πιθανότητες συνολικής επιβίωσης (Πίνακας 2.1) και επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (Πίνακας 2.2) τόσο για τους ορμονοθετικούς ασθενείς όσο και για το σύνολο των ασθενών για κάθε κύκλο παρακολούθησης (μήνας).

Πίνακας 2.1: Αθροιστικές πιθανότητες συνολικής επιβίωσης για τους HR+ και όλους τους ασθενείς στις δύο ομάδες φαρμάκου

Overall Survival				
	HR+		All	
Μήνες	Chemotherapy	T-DXd	Chemotherapy	T-DXd
0	1	1	1	1
1	0,979	0,994	0,972	0,985
2	0,978	0,988	0,967	0,970
3	0,962	0,977	0,945	0,957
4	0,954	0,971	0,937	0,945
5	0,929	0,950	0,913	0,930
6	0,897	0,936	0,872	0,911
7	0,859	0,912	0,828	0,884

8	0,810	0,889	0,783	0,856
9	0,763	0,877	0,730	0,842
10	0,739	0,854	0,700	0,819
11	0,704	0,836	0,665	0,802
12	0,694	0,810	0,655	0,777
13	0,663	0,790	0,623	0,758
14	0,633	0,758	0,595	0,728
15	0,601	0,752	0,555	0,715
16	0,557	0,714	0,510	0,675
17	0,523	0,682	0,471	0,648
18	0,489	0,638	0,453	0,600
19	0,487	0,606	0,449	0,571
20	0,447	0,576	0,406	0,548
21	0,399	0,559	0,359	0,520
22	0,398	0,521	0,358	0,494
23	0,376	0,520	0,337	0,492
24	0,374	0,489	0,310	0,467
25	0,370	0,401	0,307	0,399
26	0,366	0,397	0,304	0,395
27	0,362	0,393	0,301	0,391
28	0,358	0,388	0,297	0,387
29	-	0,384	-	0,382
30	-	0,380	-	0,378
31	-	0,376	-	0,374
32	-	0,372	-	0,370
33	-	0,368	-	0,366
34	-	-	-	-

Πίνακας 2.2: Αθροιστικές πιθανότητες επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου για τους HR+ και όλους τους ασθενείς στις δύο ομάδες φαρμάκου

Progression Free Survival				
Μήνες	HR+		All	
	Chemotherapy	T-DXd	Chemotherapy	T-DXd
0	1	1	1	1
1	0,976	0,992	0,963	0,977
2	0,758	0,905	0,746	0,895
3	0,639	0,829	0,602	0,810
4	0,629	0,818	0,579	0,798
5	0,517	0,783	0,487	0,754
6	0,460	0,697	0,423	0,668
7	0,420	0,635	0,373	0,612
8	0,371	0,599	0,329	0,580
9	0,284	0,558	0,256	0,538
10	0,277	0,510	0,242	0,476
11	0,237	0,465	0,206	0,434
12	0,212	0,427	0,192	0,407
13	0,177	0,388	0,164	0,367
14	0,172	0,371	0,139	0,353

15	0,148	0,364	0,130	0,337
16	0,138	0,341	0,116	0,313
17	0,095	0,312	0,085	0,283
18	0,093	0,299	0,080	0,273
19	0,067	0,270	0,057	0,246
20	0,058	0,247	0,048	0,222
21	0,049	0,228	0,039	0,202
22	0,040	0,214	0,030	0,201
23	0,031	0,213	0,021	0,200
24	0,022	0,191	0,012	0,155
25	0,013	0,188	0,003	0,128
26	-	0,182	-	0,126
27	-	0,097	-	0,048
28	-	0,091	-	0,047
29	-	-	-	-
30	-	-	-	-
31	-	-	-	-
32	-	-	-	-
33	-	-	-	-
34	-	-	-	-

Με βάση τις παραπάνω πιθανότητες υπολογίστηκε ο αριθμός ασθενών σε κάθε κατάσταση υγείας ανά μήνα παρακολούθησης. Αναλυτικότερα, το σύνολο των ασθενών χωρίς εξέλιξη της νόσου εκτιμήθηκε από τα δεδομένα της αντίστοιχης καμπύλης, ο αριθμός των θανόντων προέκυψε από την καμπύλη συνολικής επιβίωσης ως $1 - \text{Prob. OS}$, ενώ οι ασθενείς με εξέλιξη της νόσου (Progression Disease, PD) προέκυψαν από την διαφορά OS και PFS για όλη τη χρονική περίοδο που καθορίζει το μοντέλο.

Δεδομένου ότι στη μελέτη DESTINY-Breast04 οι χρόνοι παρακολούθησης των ασθενών δεν ξεπερνούσαν τους 28 μήνες για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και τους 33 για τη συνολική επιβίωση και εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες κλινικές αποδείξεις πέρα από τους παραπάνω χρόνους, πραγματοποιείται γενίκευση (extrapolation) της PFS και του OS για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο της μελέτης και ίσο με το προσδόκιμο επιβίωσης (life time analysis). Έτσι, για κάθε κύκλο του μοντέλου υπολογίζονται τόσο για την κοορτή των ορμονοθετικών όσο και για όλους τους ασθενείς οι πιθανότητες συνολικής επιβίωσης, εξέλιξης της νόσου και θανάτου για τα επόμενα 10 έτη (120 μήνες) όσο ορίζεται και το προσδόκιμο επιβίωσής τους (Παράρτημα 1, Παράρτημα 2, Παράρτημα 3). Για το χρονικό διάστημα μετά το τέλος της κλινικής μελέτης, θεωρείται πως οι πιθανότητες PFS και OS μειώνονται με σταθερό ρυθμό σε κάθε κύκλο του μοντέλου και επομένως η συνάρτηση διακινδύνευσης θεωρείται σταθερή. Η εκθετική συνάρτηση που επιλέχθηκε προσαρμόζεται καλύτερα στη φύση των δεδομένων και

συνεπάγεται πως στο τέλος των 120 μηνών το σύνολο των ασθενών θα έχει πεθάνει σύμφωνα με όσα ορίζει η ξένη βιβλιογραφία και οι αντίστοιχες μελέτες κόστους αποτελεσματικότητας. Στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας 2.3) αποτυπώνονται ο ρυθμός μείωσης των πιθανοτήτων PFS και OS σε κάθε ομάδα φαρμάκου για τους HR+ και το σύνολο των ασθενών καθώς και ο κύκλος του μοντέλου στον οποίο ξεκίνησε η εφαρμογή της υπόθεσης.

Πίνακας 2.3: Ρυθμός μείωσης πιθανοτήτων

Ρυθμός μείωσης πιθανοτήτων				
Θεραπεία	Ρυθμός μείωσης PFS	Κύκλος έναρξης	Ρυθμός μείωσης OS	Κύκλος έναρξης
HR+				
Chemo	0,009	20	0,00385	25
T-DXd	0,009	29	0,00417	26
All				
Chemo	0,009	20	0,0032	26
T-DXd	0,005	29	0,0042	26

Καθώς η μελέτη αναφοράς δεν περιλαμβάνει δεδομένα για την ποιότητα ζωής βάσει της κατάστασης υγείας των ασθενών (Health Related Quality of Life, HRQoL) και δεδομένου ότι τα εν λόγω στοιχεία δεν είναι διαθέσιμα για τον ελληνικό πληθυσμό, τα utilities αντλούνται από δημοσιευμένη ξένη βιβλιογραφία. Έτσι, ορίζονται στα 0,843 για την κατάσταση χωρίς εξέλιξη της νόσου και στις δύο θεραπείες (Paracha et al., 2016), ενώ για την κατάσταση με πρόοδο της νόσου ορίζονται στα 0,6101 σε όσους λαμβάνουν T-DXd και στα 0,5655 σε όσους χορηγείται TPC (Lloyd et al., 2006). Οι χρησιμότητες χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση των διαφορών στην αποτελεσματικότητα των θεραπειών.

Πίνακας 2.4: Τιμές χρησιμότητας ανά κατάσταση υγείας

Κατάσταση υγείας	Τιμές Χρησιμότητας (Utilities)	
	T-DXd	TPC
Χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)	0,843	
Με εξέλιξη της νόσου (PD)	0,6101	0,5655
Θάνατος	0	

2.5 Εκτίμηση κόστους

Στο παρόν κεφάλαιο γίνεται εκτίμηση του συνολικού κόστους κάθε θεραπείας σε κάθε κατάσταση υγείας. Η οικονομική αξιολόγηση γίνεται από την πλευρά του ΕΣΥ και

συνεπώς αφορά μόνο τις άμεσες ιατρικές υπηρεσίες για τις οποίες προβλέπεται αποζημίωση από τον Εθνικό Οργανισμό Παροχής Υπηρεσιών Υγείας (ΕΟΠΥΥ). Αυτόματα αποκλείονται από την ανάλυση οι δαπάνες για ιατρικές πράξεις που δεν αποζημιώνονται από το εθνικό ασφαλιστικό ταμείο, οι άμεσες μη ιατρικές και έμμεσες δαπάνες, μολονότι το κόστος τους είναι υψηλό.

Οι άμεσες δαπάνες αφορούν τους πόρους που δεσμεύονται για τη θεραπεία, τη χορήγησή της, την παρακολούθηση και την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών και διακρίνονται σε σταθερές και μεταβλητές, δηλαδή σε αυτές που δεν μεταβάλλονται ανάλογα με τον αριθμό των κύκλων θεραπείας και σε αυτές που εξαρτώνται από τους κύκλους θεραπείας και τον αριθμό των επισκέψεων αντίστοιχα. Το κόστος των άμεσων δαπανών προέκυψε από τις κρατικές τιμές αποζημίωσης, όπως αυτές ορίζονται στα δημοσιευμένα ΦΕΚ.

Η διαμόρφωση του κόστους βασίστηκε σε στοιχεία που αντλήθηκαν από ξενόγλωσσες μελέτες, οι οποίες αναφέρουν τους πόρους και τις δαπάνες για την υγειονομική περίθαλψη των ασθενών λαμβάνοντας υπόψιν τα κριτήρια οικονομικής αξιολόγησης του Ehhertu και τα κριτήρια ένταξης στην κλινική μελέτη. Στον Πίνακα 2.5 περιλαμβάνονται τα στοιχεία των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για το σχεδιασμό της υπόθεσης εργασίας της παρούσας μελέτης κόστους-αποτελεσματικότητας.

Πίνακας 2.5: Στοιχεία κόστους ξένων μελετών κόστους-αποτελεσματικότητας

Μελέτη	Χώρα	Πληθυσμός	Τύπος Μελέτης	Αποτελέσματα μελέτης	Κόστη που συμπεριλήφθησαν
Zhan, Mei, et al. (2023)	Κίνα	ασθενείς με u/m HER ₂ low BC που έχουν ήδη λάβει 1 ή 2 σειρές θεραπειών	ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ICER σύνολο ασθενών = \$336,026.77 ανά QALY (\$104,168.30 /0.31) ▪ ICER_{HR+} = \$274,905.72 ανά QALY (\$118,209.46/0.43) ▪ WTP threshold = \$357,96.83 ανά QALY ▪ Μη οικονομικά αποδοτική 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ κόστος φαρμάκου ▪ κόστος παρακολούθησης ▪ κόστος νοσοκομειακών υπηρεσιών ▪ κόστος ανεπιθύμητων ενεργειών (βαθμού 3 και πάνω) ▪ κόστος παρηγορητικής φροντίδας (BSC)
Yang, Jiangping, et al. (2023)	ΗΠΑ	ασθενείς με u/m HER ₂ low BC που έχουν ήδη λάβει 1 ή 2 σειρές θεραπειών	ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ICER σύνολο ασθενών = \$317,494 ανά QALY (\$149,222/0.47) ▪ ICER σύνολο ασθενών = \$219,444 ανά LYs (\$149,222/0.68) ▪ INMB σύνολο ασθενών = -\$78,722 και INBH σύνολο ασθενών = -0.52 QALYs ▪ ICER_{HR+} = \$353,903 ανά QALY (\$120,327/0.34) ▪ ICER_{HR-} = \$259,825 ανά QALY (\$194,869/0.75) ▪ INMB_{HR+ & HR-} < 0 και INBH_{HR+ & HR-} < 0 ▪ WTP threshold = \$150,000 ανά QALY ▪ Μη οικονομικά αποδοτική 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ κόστος φαρμάκου ▪ κόστος χορήγησης ▪ κόστος τακτικής παρακολούθησης και ελέγχου ▪ κόστος ανεπιθύμητων ενεργειών (βαθμού 3 και πάνω) ▪ κόστος διασωστικής χημειοθεραπείας ▪ κόστος παρηγορητικής φροντίδας (BSC) ▪ κόστος φροντίδας στο τέλος της ζωής

Zhu et al., (2022)	ΗΠΑ	ασθενείς με HER ₂ low mBC όπως ορίστηκαν στην κλινική δοκιμή DESTINY-Breast04	ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ICER σύνολο ασθενών = \$296,873 ανά QALY (\$161,406/0.543) ▪ ICER_{HR+} = \$318,944 ανά QALY (\$177,907/0.558) ▪ ICER_{HR-} = \$197,355 ανά QALY (\$155,757/0.789) ▪ WTP threshold = \$150,000 ανά QALY ▪ Μη οικονομικά αποδοτική 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ κόστος φαρμάκου ▪ κόστος χορήγησης ▪ IHC εξέταση ▪ κόστος παρακολούθησης ▪ κόστος παρηγορητικής φροντίδας (BSC) ▪ κόστος διαχείρισης AEs (βαθμού 3/4) ▪ κόστος φροντίδας στο τέλος της ζωής
Peng, Ye, et al. (2023)	ΗΠΑ	ασθενείς με HER ₂ low BC που έχουν λάβει χημειοθεραπεία ή έχουν υποτροπιάσει μετά την χορήγηση επικουρικής θεραπείας	ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ICER σύνολο ασθενών = \$307,715 ανά QALY (\$180,713/0.585) και 0.882 LYs ▪ INMB σύνολο ασθενών = -\$63,313 και INBH σύνολο ασθενών = -0.317 QALYs ▪ ICER_{HR+} = \$383,776 ανά QALY ▪ INHB_{HR+} = -0.441 QALY και INHB_{HR-} = -\$88,134 ▪ ICER_{HR-} = \$194,424 ανά QALY ▪ INHB_{HR-} = -0.023 QALY και INHB_{HR-} = \$4663 ▪ WTP threshold = \$200,000 ανά QALY ▪ Οικονομικά αποδοτικά μόνο για τους HR- 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ κόστος φαρμάκου ▪ κόστος ανεπιθύμητων ενεργειών (βαθμού 3 και πάνω) ▪ κόστος παρηγορητικής φροντίδας (BSC) ▪ κόστος φροντίδας στο τέλος της ζωής
Lang, Yitian, Bin Wu, and	ΗΠΑ	ασθενείς με u/m HER ₂ low BC που έχουν λάβει	ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ICER σύνολο ασθενών = \$346,571.8 ανά QALY (\$156,303.9/0.451) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ κόστος φαρμάκου ▪ κόστος ενδοφλέβιας έγχυσης

Xiaoyan Liu. (2022)		χημειοθεραπεία ή τουλάχιστον μια σειρά από ενδοκρινή θεραπεία		<ul style="list-style-type: none"> ▪ ICER_{HR+} = \$337,789.4 ανά QALY (\$158,761/0.47) ▪ WTP threshold = \$150,000 ανά QALY ▪ Μη οικονομικά αποδοτική 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ κόστος παρακολούθησης ▪ κόστος ανεπιθύμητων ενεργειών (βαθμού 3 και πάνω) ▪ κόστος παρηγορητικής φροντίδας
Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu) CADTH (2023)	Καναδάς	ασθενείς με u/m HER ₂ low BC που έχουν ήδη λάβει 1 χημειοθεραπεία για τη μετάσταση ή είχαν υποτροπή της νόσου κατά τη διάρκεια ή εντός 6 μηνών από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας και HR+ ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον 1 ορμονοθεραπεία και δεν μπορούν να λάβουν άλλη	πρόταση αποζημίωσης	ο ICER εκτιμήθηκε στα 303.924\$ ανά κερδισμένο QALY. Στο threshold των 50.000\$ που ορίζει ο Καναδάς η T-DXd θεωρείται μη οικονομικά αποδοτική σε σχέση με την TPC.	
Trastuzumab Deruxtecan [ID3935] (NICE, 2024)	Μεγάλη Βρετανία	ασθενείς με HER ₂ low mBC όπως ορίστηκαν στην κλινική δοκιμή DESTINY-Breast04	ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας	στο μέγιστο threshold που ορίζει η Μεγάλη Βρετανία (£30.000/QALY), η T-DXd δεν αποτελεί οικονομικά αποδοτική επιλογή.	

Βάσει των παραπάνω μελετών οι παράγοντες που συνθέτουν το κόστος είναι οι εξής:

2.5.1 Κόστος θεραπείας

Σε αυτή την κατηγορία περιλαμβάνεται για τις δύο παρεμβάσεις, T-DXd και TPC, το κόστος των φαρμάκων για κάθε κύκλο 3 εβδομάδων με βάση το μέγεθος της χορηγούμενης δόσης, την ποσότητα δραστικής ουσίας ανά φιαλίδιο ή δισκίο και τη συχνότητα χορήγησης. Στον Πίνακα 2.6 αποτυπώνονται, ακόμα, το μηνιαίο και ετήσιο κόστος κάθε φαρμάκου. Το μοναδιαίο κόστος των φαρμάκων αντλήθηκε από την ηλεκτρονική ιστοσελίδα *Γαληνος, Οδηγός φαρμάκων* με βάση το δελτίο τιμών φαρμάκων ανθρώπινης χρήσης του Υπουργείου Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης όπως διορθώθηκε στις 24/07/2024. Η απαιτούμενη ποσότητα T-DXd υπολογίστηκε με βάση το σωματικό βάρος σε κιλά (kg), ενώ ο υπολογισμός της δοσολογίας των φαρμακευτικών σκευασμάτων για την TPC έγινε βάσει της επιφάνειας σώματος (Body Surface Area, BSA). Εφόσον δεν υπάρχουν δημοσιευμένα στοιχεία για την τυπική κατανομή του βάρους των Ελλήνων ασθενών με καρκίνου του μαστού, για την εκτίμηση της δόσης των φαρμάκων η τιμή του μέσου βάρους των ασθενών αντλήθηκε από την κλινική δοκιμή CLEOPATRA (Swain et al., 2015) και η μέση τιμή του BSA από την κλινική δοκιμή EMBRACE (Cortes et al., 2011). Έτσι, το μέσο βάρος ορίστηκε στα 70kg και το BSA στα 1,74m². Λαμβάνεται ως δεδομένο ότι η δόση των φαρμάκων παραμένει αμετάβλητη. Επίσης, σύμφωνα με την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (Summary of Product Characteristics, SPC) της T-DXd εξαιτίας της έντονα εμετογόνου δράσης της συνιστάται η χορήγηση αντιεμετικών φαρμάκων. Θεωρούμε ότι σε όλους τους ασθενείς συγχορηγήθηκαν δια στόματος 12mg Dexamethasone sodium phosphate και 24mg ONDA.

Πίνακας 2.6: Κόστος φαρμάκων

Φάρμακο (εμπορική ονομασία)	Τρόπος Χορήγησης	Δόση κύκλου	Αρ. Φιαλιδίων/ χαπιών ανά δόση κύκλου	Νοσοκομειακή τιμή φαρμάκου	Συχνότητα χορήγησης	Συνολικό κόστος
T-DXd (Enhertu)	IV	378 mg (5,4 mg/kg * 70 kg)	4 φιαλίδια (100mg/vial)	1.471,54€	1 φορά σε έναν κύκλο 3 εβδομάδων	5.886,16€/κύκλο 7.848,21€/μήνα 94.178,56€/έτος
Αντιεμετική Θεραπεία	Dexame- thasone sodium phosphate	12 mg	3 δισκία (4mg/tab)	7,92€		7,92€/κύκλο 7,92€/μήνα 23,76€/έτος
	ONDA	24 mg	3 δισκία (8mg/tab)	14,13€		14,13€/κύκλο 14,13€/μήνα 56,52€/έτος
Eribulin (Halaven)	IV	2,44 mg (1,4mg/m ² * 1,74m ²)	3 φιαλίδια (0,88mg/vial)	275,47 €	2 φορές σε έναν κύκλο 3 εβδομάδων	1.652,82€/κύκλο 2.203,76€/μήνα 26.445,12€/έτος
Capecitabine (Xeloda)	ORAL	2.175 mg (1.250mg/m ² * 1,74 m ²)	5 δισκία (500mg/tab)	71,76€	2 φορές σε έναν κύκλο 3 εβδομάδων	71,76€/κύκλο 71,76€/μήνα 143,52€/έτος
Gemcitabine (Gemzar)	IV	2.088 mg (1.200mg/m ² * 1,74 m ²)	2 φιαλίδια (2.000 mg/vial)	32,20€	2 φορές σε έναν κύκλο 3 εβδομάδων	128,8€/κύκλο 171,73€/μήνα 2.060,80€/έτος
Paclitaxel (Taxol)	IV	304,5 mg (175mg/m ² * 1,74 m ²)	4 φιαλίδια (100,2 mg/vial)	49,12€	1 φορά σε έναν κύκλο 3 εβδομάδων	196,48€/κύκλο 261,97€/μήνα 3.143,68€/έτος
Nab-paclitaxel (Abraxane)	IV	452,4 mg (260mg/m ² * 1,74 m ²)	5 φιαλίδια (100 mg/vial)	176,18€	1 φορά (1 ^η ημέρα) σε έναν κύκλο 3 εβδομάδων	880,90€/κύκλο 1.174,53€/μήνα 14.094,40€/έτος

Για τον υπολογισμό του κόστους θεραπείας ανά ασθενή στην ομάδα της TPC, δεδομένου ότι χρησιμοποιήθηκαν 5 διαφορετικά φάρμακα, το κόστος κάθε φαρμάκου υπολογίστηκε βάσει του ποσοστού χορήγησης και το άθροισμά τους αποτελεί το κόστος της χημειοθεραπείας. Σύμφωνα με τα δεδομένα της μελέτης αναφοράς το 51,1% έλαβε Eribulin, το 20,1% Capecitabine, το 10,3% Gemcitabine και Nab-paclitaxel και το 8,2% Paclitaxel. Έτσι, το μηνιαίο κόστος σε κάθε θεραπεία ανά ασθενή διαμορφώνεται ως εξής:

Πίνακας 2.7: Κόστος θεραπείας ανά μήνα

Θεραπεία	Συνολικό κόστος ανά μήνα ανά ασθενή
T-DXd (Enhertu)	7.870,26€
TPC	1.300,69€

2.5.2 Κόστος χορήγησης

Στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας 2.8) απεικονίζεται το κόστος χορήγησης των φαρμάκων. Γίνεται η υπόθεση ότι το Enhertu χορηγείται όπως και τα υπόλοιπα φάρμακα της ομάδας της χημειοθεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν επίσημες εθνικές οδηγίες χορήγησης χημειοθεραπειών (συγκεκριμένο Κλειστό Ενοποιημένο Νοσήλιο) γίνεται η παραδοχή πως τα φάρμακα χορηγούνται στο πλαίσιο βραχείας νοσηλείας (μονάδες ημερήσιας νοσηλείας δώρης παραμονής) και περιλαμβάνονται οι απαραίτητες ιατρικές και νοσηλευτικές πράξεις ΦΕΚ 1702 Β' 2012.

Πίνακας 2.8: Κόστος χορήγησης θεραπειών

Φάρμακο	Τρόπος Χορήγησης	Τύπος, κόστος νοσήλιου	Χορηγήσεις ανά κύκλο	Κόστος χορήγησης	
T-DXd	IV	ημερήσιο νοσήλιο, 60€	1	80€/μήνα 960€/έτος	
Αντιεμετική Θεραπεία	Dexamethasone sodium phosphate	ORAL		-	-
	ONDA	ORAL		-	-
Eribulin	IV	ημερήσιο νοσήλιο, 60€	2	160€/μήνα 1.920€/έτος	
Capecitabine	ORAL	-	2	-	
Gemcitabine	IV	ημερήσιο νοσήλιο, 60€	2	160€/μήνα 1.920€/έτος	
Paclitaxel	IV	ημερήσιο νοσήλιο, 60€	1	80€/μήνα 960€/έτος	
Nab-paclitaxel	IV	ημερήσιο νοσήλιο, 60€	1	80€/μήνα 960€/έτος	

Για τον υπολογισμό του κόστους χορήγησης ανά ασθενή στην ομάδα της TPC λήφθηκε υπόψιν το ποσοστό ασθενών που λαμβάνουν καθένα από τα πέντε φάρμακα με το συνολικό κόστος χορήγησης να διαμορφώνεται στα 113,04€, ενώ στην T-DXd ήταν 80,00€.

2.5.3 Κόστος παρακολούθησης

Τα έξοδα για την παρακολούθηση κάθε ασθενή υπολογίστηκαν ανά μήνα και θεωρήθηκαν ίδια και στις δύο καταστάσεις υγείας, PF και PD. Σε αυτά συμπεριλήφθηκε το κόστος επίσκεψης στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου και τον ιατρό ογκολόγο για τις απαραίτητες αιματολογικές, βιοχημικές και ορμονικές εξετάσεις (Παράρτημα 5) βάσει των κρατικών τιμών αποζημίωσης (ΦΕΚ 62 Α΄, 1991, ΦΕΚ 3458 Α΄, 2016, ΦΕΚ 3100 Β΄, 2011). Στον Πίνακα 2.9 φαίνονται τα έξοδα με βάση τη συχνότητα παρακολούθησης ανά κύκλο.

Πίνακας 2.9: Κόστος παρακολούθησης για τις δύο καταστάσεις υγείας

Φάρμακο	Εξετάσεις	Κόστος εξέτασης	Συχνότητα ανά κύκλο	Κόστος παρακολούθησης
T-DXd	Αίματος / Βιοχημικές / Ορμονικές	178,34€	2*	237,79€/μήνας 2.853,44€/έτος
Eribulin	Αίματος / Βιοχημικές / Ορμονικές	89,17€	2	237,79€/μήνα 2.853,44€/έτος
Capecitabine	Αίματος / Βιοχημικές / Ορμονικές	89,17€	2	237,79€/μήνα 2.853,44€/έτος
Gemcitabine	Αίματος / Βιοχημικές / Ορμονικές	89,17€	2	237,79€/μήνα 2.853,44€/έτος
Paclitaxel	Αίματος / Βιοχημικές / Ορμονικές	89,17€	1	118,89€/μήνα 1.426,72€/έτος
Nab-paclitaxel	Αίματος / Βιοχημικές / Ορμονικές	89,17€	1	118,89€/μήνα 1.426,72€/έτος

* Σύμφωνα με την αξιολόγηση του NICE (TA972) οι παραπάνω εξετάσεις για την ομάδα της T-DXd γίνονταν πριν και μετά τη χορήγηση του φαρμάκου.

Και σε αυτή την κατηγορία, το κόστος υπολογίστηκε βάσει του ποσοστού των ασθενών που λαμβάνουν καθένα από τα πέντε φάρμακα, ώστε να προκύψει το κόστος ανά ασθενή, που ισούται με 237,79€ στην T-DXd και με 215,79€ στην TPC.

2.5.4 Κόστος διαχείρισης της νόσου στα στάδια PFS και PD

Το κόστος για τη διαχείριση της νόσου προκύπτει από τον υπολογισμό του μοναδιαίου κόστους για κάθε παρεχόμενη ιατρική υπηρεσία (Παράρτημα 4) σε συνάρτηση με τη συχνότητα χρήσης των πόρων, ανάλογα με την κατάσταση υγείας των ασθενών (PF, PD). Στοιχεία για τον προσδιορισμό των πόρων και τη συχνότητα χρήσης τους αντλήθηκαν τόσο από την αξιολόγηση του NICE (TA992) όσο και από άλλες δημοσιευμένες αναλύσεις κόστους-αποτελεσματικότητας. Σε κάθε περίπτωση, οι ιατρικές υπηρεσίες παρέχονται στο σύνολο των ασθενών (100%), ενώ διαφέρουν ανάλογα με την κατάσταση της υγείας τους. Για τους ασθενείς με εξέλιξη της νόσου στις ιατρικές υπηρεσίες προστίθενται η MRI και το κόστος παρηγορητικής φροντίδας (Best Supportive Care, BSC), η οποία, ωστόσο, αποκλείστηκε από τον υπολογισμό στο παρόν μοντέλο, καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα για την εφαρμογή και την κοστολόγησή της στην Ελλάδα. Στον Πίνακα 2.10 φαίνεται το συνολικό κόστος διαχείρισης της νόσου για τους ασθενείς χωρίς αλλά και με εξέλιξη της νόσου ανά μήνα, το οποίο ισούται με 81,37€ και 160,35€ αντίστοιχα.

Πίνακας 2.10: Κόστος διαχείρισης της νόσου για τις δύο καταστάσεις υγείας

Ιατρική υπηρεσία (πόροι)	Συχνότητα ανά κύκλο		Μοναδιαίο κόστος		Κόστος ανά μήνα		Πηγή
	PF	PD	PF	PD	PF	PD	
Ιατρική επίσκεψη (ημερήσιο νοσήλιο)	0,69	0,69	60€	60€	55,20€	55,20€	T-DXd, ID3935 (NICE 2023)
CT Scan	0,23	0,23	71,11€	71,11€	21,81€	21,81€	T-DXd, ID3935 (NICE 2023)
ECHO	0,23	0,23	14,23€	14,23€	4,36€	4,36€	T-DXd, ID3935 (NICE 2023)
MRI	-	0,25	-	236,95€	-	78,98€	(Yang et al., 2023)
BSC	-	3	-	0€	-	0€	(Yang et al., 2023)
Συνολικό κόστος ανά μήνα					81,37€	160,35€	

2.5.5 Κόστος διαχείρισης AEs

Από τη μελέτη ενδιαφέροντος, DESTINY-Breast04, αντλήθηκαν οι πιο συνηθισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού μεγαλύτερου του 3 που εμφανίστηκαν σε ποσοστό ίσο ή

μεγαλύτερο του 20% των ασθενών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες χαμηλότερου βαθμού αντιμετωπίζονται στο πλαίσιο της τυπικής τακτικής παρακολούθησης.

Στην εκτίμηση του κόστους διαχείρισης συμπεριελήφθησαν τέσσερις κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης. Η δαπάνη για τη θεραπεία τους υπολογίστηκε ανά ασθενή και λόγω έλλειψης δεδομένων στη μελέτη αναφοράς θεωρείται ότι η συχνότητα εμφάνισής τους παραμένει ίδια σε όλη τη διάρκεια παρακολούθησης. Έτσι, το κόστος διαχείρισης των AEs και για τις δύο ομάδες θεραπείας είναι σταθερό για κάθε κύκλο του μοντέλου και προκύπτει από τη διαθέσιμη βιβλιογραφία (Παράρτημα 6). Ο υπολογισμός του κόστους ανά μήνα έγινε με βάση το μέγιστο διάστημα χορήγησης της κάθε θεραπείας, δηλαδή 33 μήνες για την T-DXd και 17 για την TPC (Πίνακας 2.11).

Πίνακας 2.11: Κόστος διαχείρισης AEs

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Κόστος ανά επεισόδιο	T-DXd		TPC		Πηγή
		Συχνότητα επεισοδίων	Κόστος AEs	Συχνότητα επεισοδίων	Κόστος AEs	
Ουδετεροπενία	722,47€	0,14	101,15€	0,41	296,21€	(Modi et al., 2022)
Αναιμία	130,33€	0,08	10,43€	0,05	6,52€	(Modi et al., 2022)
Λευκοπενία	722,47€	0,06	43,35€	0,19	137,27€	(Modi et al., 2022)
Κόπωση	0€	0,08	0€	0,05	0€	(Modi et al., 2022)
Συνολικό κόστος ανά ασθενή			154,92€		440€	
Συνολικό κόστος ασθενή ανά μήνα			4,69€		25,88€	

Ανακεφαλαιώνοντας το μοντέλο Markov που αναπτύχθηκε συμπεριέλαβε τις δαπάνες για κάθε κατάσταση υγείας και στις δύο ομάδες θεραπείας. Λαμβάνοντας υπόψιν τις παραδοχές κατά τον σχεδιασμό της υπόθεσης εργασίας στο μοντέλο, η συνολική μέση δαπάνη ανά μήνα για κάθε ασθενή χωρίς πρόοδο της νόσου στην ομάδα παρέμβασης είναι 8.274,12€, ενώ στην ομάδα ελέγχου 1.736,78€ και προκύπτει από τα κόστη θεραπείας (απόκτηση και χορήγηση), παρακολούθησης, διαχείρισης και αντιμετώπισης ανεπιθύμητων συμβάντων. Στην κατάσταση υγείας με εξέλιξη της νόσου οι ασθενείς σταματούν οποιαδήποτε θεραπεία και λαμβάνουν την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα

για το κόστος της οποίας δεν υπάρχουν στοιχεία στην Ελλάδα. Έτσι, το κόστος διαχείρισης αποτελεί τη μοναδική δαπάνη στην κατάσταση υγείας PD και είναι ίση με 160,35€ και στις δύο ομάδες θεραπείας (Πίνακας 2.12).

Πίνακας 2.12: Συνολικό μηνιαίο κόστος ανά ασθενή σε κάθε ομάδα θεραπείας και κατάσταση υγείας

Δαπάνες	Θεραπεία T-DXd			Θεραπεία TPC		
	PFS	PD	Θάνατος	PFS	PD	Θάνατος
Κόστος θεραπείας (απόκτηση & χορήγηση)	7.950,26€	0€	0€	1.413,73€	0€	0€
Κόστος παρακολούθησης	237,79€	0€	0€	215,79€	0€	0€
Κόστος διαχείρισης	81,37€	160,35€	0€	81,37€	160,35€	0€
Κόστος διαχείρισης ΑΕ	4,69€	0€	0€	25,88€	0€	0€
BSC	0€	-	0€	0€	-	0€
Συνολική δαπάνη ανά μήνα	8.274,12€	160,35€	0€	1.736,78€	160,35€	0€

2.6 Εκτίμηση του δείκτη ICER

Σκοπός των μελετών κόστους-αποτελεσματικότητας είναι ο υπολογισμός του δείκτη ICER, δηλαδή η εκτίμηση του πρόσθετου κόστους ανά μονάδα πρόσθετης αποτελεσματικότητας μιας νέας παρέμβασης σε σύγκριση με τη συνήθη θεραπευτική επιλογή και αποτελεί γνώμονα για τη λήψη αποφάσεων. Στο παρόν μοντέλο τα κόστη και οι χρησιμότητες ανά ασθενή για τις δύο καταστάσεις υγείας πολλαπλασιάστηκαν με τον αριθμό των ασθενών που ήταν PFS ή PD σε κάθε κύκλο του μοντέλου. Οι τιμές που προέκυψαν προεξοφλήθηκαν με ποσοστό 3,5% και το άθροισμά τους ισοδυναμεί με την εκτίμηση του συνολικού κόστους και των QALYs για τις δύο παρεμβάσεις. Η γενίκευση των αποτελεσμάτων έγινε για 120 μήνες και η διαδικασία ακολουθήθηκε για την ομάδα των ορμονοθετικών και το σύνολο των ασθενών, που διαφέρουν μεταξύ μόνο τους ως προς τα δεδομένα επιβίωσης. Η οικονομική ανάλυση έγινε από την οπτική του Εθνικού Συστήματος Υγείας και άρα έλαβε υπόψιν μόνο τα άμεσα ιατρικά κόστη που το επιβαρύνουν.

2.6.1 Εκτίμηση του ICER για την ομάδα των HR+

Ως αποτέλεσμα των παραδοχών που έγιναν, για την ομάδα των HR+ που έλαβαν T-DXd, ανά ασθενή το συνολικό κόστος θεραπείας είναι 105.271,10€, τα κερδισμένα έτη ζωής

(Life Years Gained, LYG) είναι 2,89 (ή 34,68 μήνες) και τα QALYs είναι 2. Τα αντίστοιχα για την ομάδα της TPC είναι 15.672,66€, 2,59 (ή 35,8 μήνες) και 1,62. Με βάση τα στοιχεία αυτά εκτιμήθηκε ο δείκτης ICER ως το πηλίκο της διαφοράς στα κόστη προς τη διαφορά στα οφέλη (QALYs) μεταξύ της T-DXd και της TPC και είναι ίσος με 236.171,05€ ανά κερδισμένο QALY (Πίνακας 2.13). Αυτό σημαίνει ότι για κάθε επιπλέον QALY που κερδίζεται από τη χορήγηση της T-DXd πρέπει να δαπανηθούν οι αντίστοιχοι χρηματικοί πόροι ανά ασθενή.

Πίνακας 2.13: Εκτίμηση ICER για τους HR+

Θεραπεία	Κόστος	LYG	QALY	ICER (€/LYG)	ICER ¹ (€/QALY)
T-DXd	105.271,10€	2,89	2	300.596,25€	236.171,05€
TPC	15.672,66€	2,59	1,62		

Η αποτίμηση της παρούσας οικονομικής αξιολόγησης βασίζεται στο threshold του NICE, που ορίζεται στις £30,000/QALY (35.917,18€) (NICE 2023), καθώς στην Ελλάδα δεν έχει οριστεί η μέγιστη διάθεσης πληρωμής ανά κερδισμένο QALY για τις νέες παρεμβάσεις. Με βάση αυτό για το Εθνικό Σύστημα Υγείας, η T-DXd δεν θεωρείται οικονομικά αποδοτική επιλογή σε ασθενείς με ανεγχείρητο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού και HER₂ low ως δεύτερη ή τρίτη γραμμή θεραπείας.

2.6.2 Εκτίμηση του ICER για το σύνολο των ασθενών

Εξετάζοντας το σύνολο των ασθενών (HR+ και HR-) το συνολικό κόστος θεραπείας, τα LYG και τα QALYs ανά ασθενή στην ομάδα της T-DXd είναι 97.593,44€, 2,82 (ή 33,84 μήνες) και 1,94 αντίστοιχα. Για την ομάδα της TPC το κόστος θεραπείας είναι 14.255,55€, τα LYG 2,3 (ή 27,63 μήνες) και τα QALYs 1,45. Με βάση τα στοιχεία, σε αυτή την περίπτωση ο ICER είναι ίσος με 170.609,21€ ανά κερδισμένο QALY (Πίνακας 2.14).

Πίνακας 2.14: Εκτίμηση ICER για το σύνολο των ασθενών

Θεραπεία	Κόστος	LYG	QALY	ICER (€/LYG)	ICER (€/QALY)
T-DXd	97.593,44€	2,82	1,94	164.602,40€	170.609,21€
TPC	14.255,55€	2,3	1,45		

¹ Σημειώνεται, πως όποιες διαφορές στα αποτελέσματα των πινάκων οφείλονται σε στρογγυλοποίηση των τιμών.

Σύμφωνα με όσα αναφέρθηκαν παραπάνω, υπό την οπτική του Εθνικού Συστήματος Υγείας η T-DXd δεν αποτελεί οικονομικά αποδοτική επιλογή ούτε για το σύνολο των ασθενών αφού το ύψος του δείκτη ξεπερνά κατά πολύ το ορισμένο κατώφλι (£30,000 (ή 35.917,18€)/QALY).

2.7 Ανάλυση ευαισθησίας

Όπως αναφέρεται παραπάνω, η παρούσα ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας βασίζεται σε ορισμένες παραδοχές και επομένως είναι σημαντικό να πραγματοποιηθεί ανάλυση ευαισθησίας για να αξιολογηθεί η επίδραση των αβέβαιων παραμέτρων στο τελικό αποτέλεσμα. Με την ανάλυση ευαισθησίας εξετάζεται η επιρροή που έχει η τιμή του φαρμάκου, το ποσοστό προεξόφλησης και το κόστος της BSC στον υπολογισμό του ICER, για να διαπιστωθεί αν η αύξηση ή η μείωσή τους και η συμπερίληψή της μεταβάλλουν σημαντικά το ύψος του. Σημειώνεται πως πρόκειται για one-way sensitivity analysis που σημαίνει ότι κάθε φορά μεταβάλλεται μια μόνο παράμετρος και όλες οι υπόλοιπες παραμένουν σταθερές.

2.7.1 Μείωση του κόστους φαρμάκου

Το κόστος του φαρμάκου φαίνεται να είναι η παράμετρος που επηρεάζει περισσότερο από κάθε άλλη την τιμή του ICER. Από τη συστηματική ανασκόπηση αντίστοιχων μελετών κόστους-αποτελεσματικότητας (Πίνακας 2.5) προκύπτει πως οι περισσότερες προτείνουν δραστική μείωση της τιμής της T-DXd. Μάλιστα, ο CADTH υπολογίζει ότι η μείωση της τιμής του φαρμάκου κατά 75% μειώνει τον ICER κατά 80%, τόσο στους HR+ όσο και σε όλους τους ασθενείς, και καθιστά την T-DXd οικονομικά αποδοτική από την οπτική του συστήματος υγείας του Καναδά, το οποίο θέτει ως threshold τα \$50.000 (33.491,25€) (Πίνακας 2.15). Ωστόσο, μετά τη μείωση του 75%, το φάρμακο παραμένει μη οικονομικά αποδοτική επιλογή για το σύστημα υγείας της Ελλάδας, που στο threshold των £30,000 προϋποθέτει μείωση της τιμής πάνω από 82% η οποία συνεπάγεται μείωση του ICER κατά 88,3%, ώστε να είναι οικονομικά αποδοτική ανεξάρτητα του HR status (Πίνακας 2.16). Σημειώνεται, ότι με την τρέχουσα ισοτιμία αγγλικής λύρας και ευρώ (Νοέμβριος 2024) το threshold ισούται με 35.917,18€ και επιτρέπει μείωση της τιμής κατά 79% η οποία διαμορφώνει τον ICER στις 35.344,45€ για τους HR+ και στις 26.415,11€ για όλους τους ασθενείς.

Πίνακας 2.15: Αποτέλεσμα ανάλυσης ευαισθησίας με 75% μείωση στην τιμή της T-DXd

Θεραπεία	Κόστος	LYG	QALY	ICER (€/LYG)	ICER (€/QALY)
HR+					
T-DXd	32.939,27€	2,89	2	57.928,23€	45.512,78€
TPC	15.672,66€	2,59	1,62		
All					
T-DXd	30.724,89€	2,82	1,94	32.528,93€	33.716€
TPC	14.255,55€	2,3	1,45		

Πίνακας 2.16: Αποτέλεσμα ανάλυσης ευαισθησίας με 82% μείωση στην τιμή της T-DXd

Θεραπεία	Κόστος	LYG	QALY	ICER (€/LYG)	ICER (€/QALY)
HR+					
T-DXd	26.188,35€	2,89	2	35.279,36€	27.718,13€
TPC	15.672,66€	2,59	1,62		
All					
T-DXd	24.483,87€	2,82	1,94	20.202,15€	20.939,39€
TPC	14.255,55€	2,3	1,45		

2.7.2 Μεταβολή του ποσοστού προεξόφλησης

Ακόμη, ελέγχεται η επίδραση της μεταβολής του ποσοστού προεξόφλησης, που ορίζεται στο 1,5 ή 5%. Κατ' αντιστοιχία με το ύψος του ποσοστού, παρατηρείται αύξηση ή μείωση στα QALYs και τα κόστη των δύο παρεμβάσεων στους HR+ και σε όλους τους ασθενείς και επομένως μείωση ή αύξηση του ICER (Πίνακας 2.17, Πίνακας 2.18). Ωστόσο, ο δείκτης δεν είναι ευαίσθητος στις μεταβολές της συγκεκριμένης παραμέτρου, παραμένει αρκετά υψηλός και δε διαφοροποιείται σημαντικά σε σχέση με τον ICER της βασικής ανάλυσης.

Πίνακας 2.17: Αποτέλεσμα ανάλυσης ευαισθησίας με αύξηση του ποσοστού προεξόφλησης στο 5%

Θεραπεία	Κόστος	LYG	QALY	ICER (€/LYG)	ICER (€/QALY)
HR+					
T-DXd	103.944,95€	2,79	1,94	307.328,57€	240.933,99€
TPC	15.417,31€	2,5	1,57		
All					
T-DXd	96.493,15€	2,71	1,87	170.242,24€	175.333,74€
TPC	14.038,38€	2,23	1,4		

Πίνακας 2.18: Αποτέλεσμα ανάλυσης ευαισθησίας με μείωση του ποσοστού προεξόφλησης στο 1,5%

Θεραπεία	Κόστος	LYG	QALY	ICER (€/LYG)	ICER (€/QALY)
HR+					
T-DXd	107.127,40€	3,05	2,1	291.368,32€	229.608,40€
TPC	16.040,88€	2,73	1,7		
All					
T-DXd	99.208,29€	2,97	2,03	157.048,02€	164.191,17€
TPC	14.568,30€	2,43	1,52		

2.7.3 Υπολογισμός του κόστους της BSC

Σε αυτή την περίπτωση εξετάζεται η ευαισθησία του ICER όταν συνυπολογίζεται το κόστος της BSC, για την οποία αντλούνται στοιχεία από την ξένη βιβλιογραφία, αφού δεν είναι διαθέσιμα για την Ελλάδα (Peng et al., 2023). Το κόστος της BSC υπολογίζεται στα 3.230,02€ (\$3.597) ανά κύκλο ανά ασθενή και μαζί με το κόστος παρακολούθησης αποτελούν τις συνολικές δαπάνες στην κατάσταση υγείας PD οι οποίες ισούνται με 4.467,06€ ανά μήνα ανά ασθενή. Παρατηρείται πως ο ICER δεν είναι ευαίσθητος ούτε στις αλλαγές αυτής της παραμέτρου, καθώς η αύξηση του κόστους δε μεταβάλλει σημαντικά το επίπεδό του (Πίνακας 2.19). Συγκεκριμένα, φαίνεται πως ο ICER μειώνεται στην ομάδα των HR+ ως αποτέλεσμα της μείωσης της διαφοράς ανάμεσα στα κόστη των παρεμβάσεων. Το κόστος της TPC σε κατάσταση υγείας PD αυξάνεται περισσότερο,

συγκριτικά με της T-DXd, μετά τη συμπερίληψη της BSC, καθώς είναι περισσότεροι οι ασθενείς που μεταβαίνουν σε κατάσταση υγείας PD και άρα χρειάζονται BSC τουλάχιστον κατά τους 35 πρώτους κύκλους. Αντίθετα, στο σύνολο των ασθενών ο ICER αυξάνεται καθώς η διαφορά στα κόστη μεταξύ των παρεμβάσεων αυξάνεται. Αυτό συμβαίνει διότι για το σύνολο των ασθενών στην ομάδα της T-DXd παραμένουν περισσότεροι ασθενείς σε κατάσταση υγείας PD και άρα λαμβάνουν BSC σε σχέση με την TPC που μεταβαίνουν γρηγορότερα στο θάνατο.

Πίνακας 2.19: Αποτέλεσμα ανάλυσης ευαισθησίας με συμπερίληψη του κόστους της BSC

Θεραπεία	Κόστος	LYG	QALY	ICER (€/LYG)	ICER (€/QALY)
HR+					
T-DXd	201.827,31€	2,89	2	272.617,81€	214.189,08€
TPC	120.568,38€	2,59	1,62		
All					
T-DXd	194.203,7€	2,82	1,94	172.588,75€	178.887€
TPC	106.822,34€	2,3	1,45		

Συνοψίζοντας η ανάλυση ευαισθησίας δείχνει πως ο ICER δεν είναι ευαίσθητος στις μεταβολές των δύο από τις τρεις παραμέτρους που εξετάζονται, δηλαδή στην αύξηση ή μείωση του ποσοστού προεξόφλησης και στον συνυπολογισμό του κόστους της BSC στην κατάσταση υγείας με εξέλιξη της νόσου. Αντίθετα, αποδεικνύεται ευαίσθητος σε αλλαγές της τιμής του φαρμάκου όμως μόνο στην περίπτωση που η μείωση είναι πολύ μεγάλη. Συγκεκριμένα, μόνο μια μείωση της τιμής πάνω από 82% καθιστά την T-DXd οικονομικά αποδοτική για το Εθνικό Σύστημα Υγείας.

3 ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Συζήτηση και συμπεράσματα

3.1 Συζήτηση

Η T-DXd αποτελεί την πρώτη στοχευμένη θεραπεία με αποδεδειγμένη κλινική αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με HER₂ low ανεγχείρητο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Η θεραπεία αποτελεί σύζευξη αντισώματος-φαρμάκου με υψηλό κυτταροτοξικό φορτίο και ικανότητα διείσδυσης στα γειτονικά κύτταρα, ανεξάρτητα από το επίπεδο έκφρασης της πρωτεΐνης HER₂. Η παρέμβαση επιδρά θετικά ως δεύτερη ή τρίτη γραμμή θεραπείας στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και στη συνολική επιβίωση της εν λόγω ομάδας ασθενών, έχει χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού μεγαλύτερου από 3, ενώ φαίνεται να έχει υψηλότερα utilities σε περίπτωση προόδου της ασθένειας.

Η παρούσα ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας εξετάζει το πρόσθετο κόστος ανά μονάδα πρόσθετης αποτελεσματικότητας που προκύπτει από τη χορήγηση της T-DXd συγκριτικά με το επιλεγμένο σχήμα χημειοθεραπείας για τους HR+ και το σύνολο των ασθενών. Η ανάλυση γίνεται από την οπτική του Εθνικού Συστήματος Υγείας γι' αυτό συμπεριλαμβάνονται μόνο οι άμεσες ιατρικές δαπάνες. Η αποτελεσματικότητα εκτιμάται σε κερδισμένα έτη ζωής και ποιοτικώς προσαρμοσμένα έτη ζωής. Για τον υπολογισμό των τελευταίων, τα utilities αντλήθηκαν από τις μελέτες των Lloyd et al. και Paracha et al. και ορίστηκαν στα 0,843 για την κατάσταση χωρίς εξέλιξη της νόσου και στις δύο θεραπείες, ενώ για την κατάσταση με πρόοδο της νόσου ορίστηκαν στα 0,6101 σε όσους λάμβαναν T-DXd και στα 0,5655 σε όσους χορηγούνταν TPC. Για τη γενίκευση των αποτελεσμάτων πέραν της κλινικής δοκιμής και για χρονικό ορίζοντα ίσο με το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών, που βάσει βιβλιογραφίας είναι 10 χρόνια (120 μήνες), αναπτύσσεται μοντέλο Markov, με το ποσοστό προεξόφλησης να ορίζεται στο 3,5%. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης για τους HR+ έδειξαν ότι το δια βίου κόστος ανά ασθενή στην ομάδα παρέμβασης είναι 105.271,10€ και το όφελος 2QALYs, όταν τα αντίστοιχα στοιχεία για την ομάδα της TPC είναι 15.672,66€ και 1,62QALYs διαμορφώνοντας τον ICER στα 236.171,05€/QALY. Στο σύνολο των ασθενών ο ICER ισούται με 170.609,21€/QALY καθώς η διαφορά στο κόστος και την αποτελεσματικότητα της T-DXd σε σχέση με την TPC είναι 83.337,89€ και 0,49QALYs αντίστοιχα. Στο κατώφλι των £30,000, που αποτελεί μια από τις παραδοχές της μελέτης λόγω έλλειψης στοιχείων στην Ελλάδα και σύμφωνα με τις συστάσεις του NICE, η T-

DXd δεν αποτελεί οικονομικά αποδοτική παρέμβαση. Αντίθετα, με την προϋπόθεση πως η τιμή της θα μειωνόταν κατά 82%, το φάρμακο θα αποτελούσε μια οικονομικά αποδοτική επιλογή.

Τέλος, για τον περιορισμό της αβεβαιότητας πραγματοποιείται ανάλυση ευαισθησίας σε τρεις από τις παραμέτρους του μοντέλου. Ελέγχεται ο βαθμός που η μεταβολή του ποσοστού προεξόφλησης, η μείωση της τιμής και η συμπερίληψη του κόστους παρηγορητικής φροντίδας επηρεάζουν τον ICER. Η ανάλυση δείχνει πως ο δείκτης δεν είναι ευαίσθητος σε αλλαγές του ποσοστού προεξόφλησης και την προσθήκη του κόστους της BSC, αλλά επηρεάζεται από αλλαγές στην τιμή του φαρμάκου.

3.2 Περιορισμοί της μελέτης

Αναπόφευκτα η ανάλυση εμπεριέχει περιορισμούς που προκύπτουν εξαιτίας τις έλλειψης ορισμένων πληροφοριών που σχετίζονται με τη μελέτη αναφοράς και τη λειτουργία του ΕΣΥ. Αν οι παραδοχές που έγιναν για ορισμένες παραμέτρους αποκλίνουν σημαντικά από την πραγματικότητα, ενδέχεται να επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τα αποτελέσματα της μελέτης. Ωστόσο, κάθε μορφή αβεβαιότητας που προκύπτει περιορίστηκε μέσω της τεκμηρίωσης των παραδοχών και της ανάλυσης ευαισθησίας που πραγματοποιήθηκε.

Αρχικά, δεδομένου ότι η ανάλυση γίνεται υπό το πρίσμα του ΕΣΥ, συμπεριλαμβάνει μόνο το κόστος των άμεσων ιατρικών δαπανών που αποζημιώνονται από τον ΕΟΠΥΥ και εξαιρούνται άμεσες μη ιατρικές και έμμεσες δαπάνες, αν και το κόστος τους είναι υπολογίσιμο. Ωστόσο, από τον υπολογισμό του κόστους αποκλείστηκε, το κόστος της BSC και οι δαπάνες για το τέλος ζωής των ασθενών καθώς δεν ορίζονται επίσημα για την Ελλάδα. Η ανάλυση ευαισθησίας έδειξε πως ο λόγος πρόσθετου κόστους ανά μονάδα πρόσθετης αποτελεσματικότητας δεν είναι ευαίσθητος στη συμπερίληψη του κόστους της BSC (robustness).

Καθώς δεν βρέθηκαν δημοσιευμένα στοιχεία για το μέσο ύψος και βάρος των ασθενών με καρκίνο του μαστού στην Ελλάδα και εφόσον τα συγκεκριμένα στοιχεία δεν είναι διαθέσιμα ούτε για τον πληθυσμό της κλινικής μελέτης αναφοράς, χρησιμοποιούνται δεδομένα διαθέσιμα από άλλες κλινικές μελέτες. Η συγκεκριμένη παραδοχή θα επηρέαζε άμεσα τη χορηγούμενη δόση, τη δαπάνη αγοράς του φαρμάκου άρα και τον ICER ο οποίος σε περίπτωση μικρότερου ή μεγαλύτερου βάρους, ύψους ή BSA θα μειωνόταν ή το αντίστροφο. Ωστόσο, εξετάζοντας τα επιδημιολογικά στοιχεία για τον ελληνικό πληθυσμό φαίνεται πως δεν αποκλίνουν από το βάρος και το BSA που χρησιμοποιούνται στην ανάλυση και επομένως δεν αμφισβητείται η εγκυρότητα των αποτελεσμάτων.

Επειδή, στην Ελλάδα δεν έχει προς το παρόν οριστεί το ανώτατο όριο (threshold) βάσει του οποίου αξιολογείται η τιμή του ICER και λαμβάνονται οι αποφάσεις σχετικά με το αν η υπό εξέταση παρέμβαση είναι οικονομικά αποδοτική, η αξιολόγηση γίνεται βάσει του threshold που ορίζει ο NICE. Αξίζει να σημειωθεί πως ο WHO προτείνει στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος το threshold να ισούται από μια έως τρεις φορές με το κατά κεφαλήν ΑΕΠ (Iino et al., 2022). Σε αυτή την περίπτωση, εφόσον το κατά κεφαλήν ΑΕΠ της Ελλάδας το 2024 ορίζεται στις 22.370,60€ το threshold θα κυμαινόταν από 22.370,60€ έως 67.111,80€ καθιστώντας και πάλι την T-DXd μη οικονομικά αποδοτική. Όσον αφορά τα utilities στις καταστάσεις υγείας PFS και PD, αυτά δεν αναφέρονται στην κλινική μελέτη αναφοράς. Μετά από συστηματική βιβλιογραφική αναζήτηση δεν βρέθηκαν διαθέσιμα για τον ελληνικό πληθυσμό, οπότε οι τιμές των χρησιμοτήτων αντλούνται από την ξένη βιβλιογραφία. Επίσης, η παραδοχή ότι τα utilities είναι ίδια για όλους τους ασθενείς ανεξάρτητα από το ορμονικό status ή τη θεραπεία που λαμβάνουν, τουλάχιστον για την κατάσταση υγείας χωρίς εξέλιξη της νόσου, ενδέχεται να οδηγήσει σε μεροληψία στο αποτέλεσμα. Ωστόσο, οι τιμές των utilities βασίζονται σε συντηρητικές παραδοχές διασφαλίζοντας ότι τα συμπεράσματα είναι αξιόπιστα και ασφαλή.

Τέλος, έναν ακόμη περιορισμό για την ανάλυση αποτελεί το γεγονός ότι το κόστος για τα AEs υπολογίστηκε με βάση τη συχνότητα εμφάνισης που αναφέρεται στη μελέτη και αφορά στην ομάδα της T-DXd και την ομάδα της TPC, χωρίς να διαφοροποιείται για τους HR+ ή για το σύνολο των ασθενών. Επίσης, λόγω έλλειψης συγκεκριμένων οδηγιών για την διαχείρισή τους στην Ελλάδα, στοιχεία για τον τρόπο και το κόστος αντιμετώπισής των AEs αντλήθηκαν από την βιβλιογραφία.

3.3 Σύγκριση με άλλες μελέτες

Μέχρι την ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας, δεν βρέθηκαν άλλες δημοσιευμένες οικονομικές μελέτες για τη θεραπεία του ανεγχείρητου ή μεταστατικού HER₂ low καρκίνου του μαστού στην Ελλάδα. Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν πως η καθιέρωση της T-DXd ως μονοθεραπείας για τον συγκεκριμένο ογκολογικό πληθυσμό δεν αποτελεί οικονομικά αποδοτική παρέμβαση υπό το πρίσμα του Εθνικού Συστήματος Υγείας. Το παραπάνω αποτέλεσμα είναι σύμφωνο με τα συμπεράσματα αντίστοιχων ξένων αναλύσεων, που αναφέρονται συνοπτικά στον Πίνακα 2.5, οι οποίες εξέτασαν το ενδεχόμενο η T-DXd να αποτελεί οικονομικά αποδοτική επιλογή έναντι της χημειοθεραπείας για τέσσερα διαφορετικά συστήματα υγείας.

Πιο αναλυτικά, η επιτροπή αξιολόγησης του NICE απέρριψε τη συστηματική αποζημίωση του φαρμάκου, αν και θα τηρούνταν η συμφωνία αποζημίωσης για όσους είχαν ήδη ξεκινήσει την αγωγή, έως ότου ο θεράπων αποφάσιζε τη διακοπή της. Παρότι η εταιρεία, μετά τις αρχικές συστάσεις του NICE, προχώρησε σε προσαρμογές και κατέθεσε εκ νέου στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της T-DXd, ο ICER παρέμεινε μεγαλύτερος από τις £30,000 που αποτελεί το μέγιστο threshold στη Μεγάλη Βρετανία. Το ακριβές ύψος του ICER συνιστά εμπιστευτικό δεδομένο και δεν έχει δημοσιοποιηθεί. Ωστόσο, ο NICE αναγνωρίζει ότι το φάρμακο αποτελεί καινοτομία που καλύπτει την ανικανοποίητη ανάγκη των συγκεκριμένων ασθενών για θεραπεία και οδηγεί σε οφέλη, μετρήσιμα ή μη.

Παρόμοια, στην αναφορά του CADTH για την T-DXd ο ICER υπολογίστηκε στις \$303,924/QALY (επιπλέον \$168,104 και 0.55QALY συγκριτικά με την TPC) και ο καναδικός Οργανισμός δεν ενέκρινε την αποζημίωση χορήγησης του φαρμάκου (CADTH, 2023). Αντίθετα, πρότεινε μείωση της τιμής της κατά 75% ώστε να θεωρηθεί οικονομικά αποδοτική στο threshold των \$50,000/QALY.

Η μελέτη των Zhan et al. (2023) αναφέρει πως η T-DXd δεν αποτελεί οικονομικά αποδοτική επιλογή από την οπτική του συστήματος υγείας της Κίνας όπου σύμφωνα με τον WHO η μέγιστη διάθεση πληρωμής ισούται με το τριπλάσιο του κατά κεφαλήν ΑΕΠ, δηλαδή \$35,796.83/QALY. Ο ICER για το σύνολο του δείγματος υπολογίστηκε στα \$336,026.77/QALY και ήταν περισσότερο από εννιά φορές μεγαλύτερος από την μέγιστη διάθεση πληρωμής ανά κερδισμένο QALY.

Τρεις αναλύσεις κόστους αποτελεσματικότητας από την οπτική των Η.Π.Α. κατέληξαν πως στο threshold των \$150,000 η T-DXd δεν αποτελεί οικονομικά αποδοτική επιλογή έναντι της χημειοθεραπείας, τόσο στο σύνολο του υπό εξέταση πληθυσμού όσο και ξεχωριστά στους HR+ και HR-. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη Yang, Jiangping, et al. (2023) υπολόγισε τον ICER στις \$317,494/QALY, ενώ το πρόσθετο καθαρό χρηματικό όφελος και το πρόσθετο καθαρό όφελος στην υγεία ήταν αρνητικά δηλαδή -\$78,722 και -0.52QALYs, προτείνοντας μείωση της τιμής του φαρμάκου κάτω από \$4,218/κύκλο ή κάτω από \$1,903/κύκλο, ώστε η θεραπεία να έχει 50% ή 90% μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι οικονομικά αποδοτική. Το μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη επισήμανε ότι ακόμα και κάτω από τις πιο αισιόδοξες υποθέσεις το φάρμακο είναι δύσκολο να αποδειχθεί οικονομικά αποδοτικό καθώς η αύξηση του χρόνου επιβίωσης των εν λόγω ασθενών συσσωρεύει μεγάλες δαπάνες για τη διαχείριση της ασθένειας. Στις μελέτες των Lang, Yitian, Bin Wu, and Xiaoyan Liu. (2022) και Zhu et al., (2022) ο ICER

υπολογίστηκε στις \$346,571.8/QALY και στις \$296,873/QALY αντίστοιχα, υπερβαίνοντας και πάλι το ορισμένο χρηματικό κατώφλι. Αντίθετα, η μελέτη των Peng, Ye, et al. (2023) κατέληξε πως το φάρμακο αποτελεί οικονομικά αποδοτική επιλογή, αλλά μόνο για τους ορμονοαρνητικούς ασθενείς καθώς στο κατώφλι των \$200,000, ο ICER για τη συγκεκριμένη κοορτή ασθενών ήταν ίσος με \$194,424/ QALY. Σύμφωνα με όλες τις μελέτες το υψηλό κόστος του φαρμάκου ήταν ο καθοριστικότερος παράγοντας στη διαμόρφωση μιας αντίστοιχα υψηλής τιμής του ICER και ακολούθησε το σωματικό βάρος των ασθενών.

Αξίζει να σημειωθεί πως η διαφορά στο ύψος του δείκτη ICER μεταξύ των αναλύσεων συνδέεται άμεσα με αποκλίσεις στον τρόπο τιμολόγησης των υπηρεσιών υγείας ανά χώρα, με τις διαφοροποιήσεις των εθνικών στρατηγικών διαχείρισης της νόσου (διάγνωση, θεραπεία) και με τις παραδοχές που έγιναν κατά τον σχεδιασμό κάθε ανάλυσης.

3.4 Συμπεράσματα

Για τον γυναικείο πληθυσμό ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την πιο συνηθισμένη κακοήθεια και την κύρια αιτία θνησιμότητας από καρκίνο. Σύμφωνα με τις παγκόσμιες εκτιμήσεις μέχρι το 2050 αναμένεται αύξηση πάνω από 50% της επίπτωσης και των θανάτων εξαιτίας της νόσου. Σε προχωρημένο ή μεταστατικό στάδιο η ασθένεια είναι ανίατη. Αυτό συνεπάγεται μεγάλη επιβάρυνση όχι μόνο για τους ασθενείς αλλά και για όλους τους τομείς του συστήματος υγείας. Η επιλογή οποιουδήποτε θεραπευτικού σχήματος στοχεύει στην επιμήκυνση του χρόνου επιβίωσης σε συνδυασμό με την αντιμετώπιση ή τον περιορισμό των συμπτωμάτων και τη διατήρηση ενός σχετικά υψηλού επιπέδου ποιότητας ζωής.

Οι εξελίξεις στην ιατρική επιστήμη και οι δυνατότητες που παρέχει η σύγχρονη τεχνολογία επιτρέπουν τη βαθύτερη κατανόηση των χαρακτηριστικών της νόσου, και άρα τον ακριβή προσδιορισμό των θεραπευτικών αναγκών του ογκολογικού πληθυσμού. Η μοριακή ταξινόμηση του καρκίνου του μαστού κατέρριψε τη δυαδική διάκριση των ασθενών σε HER₂ positive και HER₂ negative και ανέδειξε μια νέα κατηγορία ασθενών τους HER₂ low.

Η συνεχής ανάδυση νέων θεραπευτικών παρεμβάσεων παρέχει περισσότερες θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς και σταδιακά διαμορφώνει ένα νέο θεραπευτικό μοτίβο. Η T-DXd είναι το πρώτο συζευγμένο φάρμακο νέας γενιάς με αποδεδειγμένη κλινική αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ανεγχείρητο ή μεταστατικό καρκίνο του

μαστού και HER₂ low. Ως δεύτερη ή τρίτη γραμμή θεραπείας αυξάνει τον χρόνο επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου καθώς και τη συνολική επιβίωση για τους HR+ και το σύνολο των ασθενών συγκριτικά με τη συνήθη θεραπεία.

Έτσι, η T-DXd έρχεται να καλύψει ένα κενό στη θεραπεία του εν λόγω ογκολογικού πληθυσμού. Όμως, όπως συνήθως συμβαίνει με όλα τα νέα αντινεοπλασματικά φάρμακα, η τιμή της είναι ιδιαίτερα υψηλή. Η επιλογή της θεραπείας επηρεάζεται από τη σχέση κόστους αποτελεσματικότητας και είναι σημαντικό να αξιολογηθεί το πρόσθετο κόστος ανά μονάδα πρόσθετης αποτελεσματικότητας για να καθιερωθεί ως βασική θεραπεία από το εκάστοτε σύστημα υγείας.

Προς το παρόν με βάση την παρούσα ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας η T-DXd δεν αποτελεί οικονομικά αποδοτική επιλογή από την οπτική Ελληνικού συστήματος υγείας. Είναι ανάγκη αφενός να υπάρξουν περισσότερες αξιολογήσεις βασισμένες σε πραγματικά δεδομένα για την κλινική αποτελεσματικότητα και τις μακροχρόνιες συνέπειες της χορήγησης του φαρμάκου και αφετέρου να πραγματοποιηθούν οικονομικές προσαρμογές και διαπραγματεύσεις αναφορικά με την τιμή που έχουν σημαντικό ρόλο στη λήψη της τελικής απόφασης. Εκτιμάται ότι μια μείωση της τιμής του φαρμάκου πάνω από 82% θα καθιστούσε την T-DXd οικονομικά αποδοτική επιλογή στην Ελλάδα.

Βιβλιογραφία

Ξενόγλωσση

1. Ahn, S., Woo, J. W., Lee, K., & Park, S. Y. (2020). HER2 status in breast cancer: Changes in guidelines and complicating factors for interpretation. *Journal of Pathology and Translational Medicine*, 54(1), 34.
2. Alzehr, A., Hulme, C., Spencer, A., & Morgan-Trimmer, S. (2022). The economic impact of cancer diagnosis to individuals and their families: A systematic review. *Supportive Care in Cancer*, 30(8), 6385–6404.
3. Amin, M. B., Greene, F. L., Edge, S. B., Compton, C. C., Gershenwald, J. E., Brookland, R. K., Meyer, L., Gress, D. M., Byrd, D. R., & Winchester, D. P. (2017). The eighth edition AJCC cancer staging manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(2), 93–99.
4. Arnold, M., Morgan, E., Rumgay, H., Mafra, A., Singh, D., Laversanne, M., Vignat, J., Gralow, J. R., Cardoso, F., & Siesling, S. (2022). Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *The Breast*, 66, 15–23.
5. Barba, D., León-Sosa, A., Lugo, P., Suquillo, D., Torres, F., Surre, F., Trojman, L., & Caicedo, A. (2021). Breast cancer, screening and diagnostic tools: All you need to know. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 157, 103174.
6. Bener, A., Barişik, C. C., Acar, A., & Özdenkaya, Y. (2019). Assessment of the gail model in estimating the risk of breast cancer: Effect of cancer worry and risk in healthy women. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 20(6), 1765.
7. Bhushan, A., Gonsalves, A., & Menon, J. U. (2021). Current state of breast cancer diagnosis, treatment, and theranostics. *Pharmaceutics*, 13(5), 723.
8. Bonotto, M., Gerratana, L., Poletto, E., Driol, P., Giangreco, M., Russo, S., Minisini, A. M., Andreetta, C., Mansutti, M., & Pisa, F. E. (2014). Measures of outcome in metastatic breast cancer: Insights from a real-world scenario. *The Oncologist*, 19(6), 608–615.
9. Bray, F. (2002). Age-standardization. *Cancer Incidence in Five Continents*, 8, 87–89.
10. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424.
11. Bray, F., Laversanne, M., Weiderpass, E., & Soerjomataram, I. (2021). The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer*, 127(16), 3029–3030.
12. Caldarella, A., Crocetti, E., Bianchi, S., Vezzosi, V., Urso, C., Biancalani, M., & Zappa, M. (2011). Female breast cancer status according to ER, PR and HER2 expression: A population based analysis. *Pathology Oncology Research: POR*,

- 17(3), 753–758. <https://doi.org/10.1007/s12253-011-9381-z>
13. Che, Y., Ren, F., Zhang, X., Cui, L., Wu, H., & Zhao, Z. (2023). Immunohistochemical HER2 Recognition and Analysis of Breast Cancer Based on Deep Learning. *Diagnostics*, *13*(2), 263. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13020263>
 14. Chen, Z., Jia, H., Zhang, H., Chen, L., Zhao, P., Zhao, J., Fu, G., Xing, X., Li, Y., & Wang, C. (2023). Is HER2 ultra-low breast cancer different from HER2 null or HER2 low breast cancer? A study of 1363 patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, *202*(2), 313–323.
 15. Cortes, J., O’Shaughnessy, J., Loesch, D., Blum, J. L., Vahdat, L. T., Petrakova, K., Chollet, P., Manikas, A., Diéras, V., & Delozier, T. (2011). Eribulin monotherapy versus treatment of physician’s choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): A phase 3 open-label randomised study. *The Lancet*, *377*(9769), 914–923.
 16. Crezee, J., Franken, N. A., & Oei, A. L. (2021). Hyperthermia-based anti-cancer treatments. *Cancers*, *13*(6), 1240.
 17. De polo, J. (2023, August 15). Invasive Ductal Carcinoma (IDC). *Types of Breast Cancer*. <https://www.breastcancer.org/types/invasive-ductal-carcinoma>
 18. Denkert, C., Seither, F., Schneeweiss, A., Link, T., Blohmer, J.-U., Just, M., Wimberger, P., Forberger, A., Tesch, H., & Jackisch, C. (2021). Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: Pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *The Lancet Oncology*, *22*(8), 1151–1161.
 19. Ehsan, A. N., Wu, C. A., Minasian, A., Singh, T., Bass, M., Pace, L., Ibbotson, G. C., Bempong-Ahun, N., Pusic, A., & Scott, J. W. (2023). Financial toxicity among patients with breast cancer worldwide: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*, *6*(2), e2255388–e2255388.
 20. Eiger, D., Agostinetto, E., Saúde-Conde, R., & de Azambuja, E. (2021). The exciting new field of HER2-low breast cancer treatment. *Cancers*, *13*(5), 1015.
 21. Eliyatkin, N., Yalçın, E., Zengel, B., Aktaş, S., & Vardar, E. (2015). Molecular classification of breast carcinoma: From traditional, old-fashioned way to a new age, and a new way. *The Journal of Breast Health*, *11*(2), 59.
 22. Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J.-W. W., Comber, H., Forman, D., & Bray, F. (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*, *49*(6), 1374–1403.
 23. Garcia Martin, A., Fernandez Rodriguez, E. J., Sanchez Gomez, C., & Rihuete Galve, M. I. (2022). *Study on the Socio-Economic Impact of Cancer Disease on Cancer Patients and Their Relatives*. *10*(12), 2370.
 24. Gennari, A., André, F., Barrios, C., Cortes, J., de Azambuja, E., DeMichele, A., Dent, R., Fenlon, D., Gligorov, J., & Hurvitz, S. (2021). ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer☆. *Annals of Oncology*, *32*(12), 1475–1495.

25. Guarneri, V., Passos Coelho, J. L., Duhoux, F. P., Egle, D., García-Sáenz, J. Á., Penault-Llorca, F., Selander, K., Wildiers, H., Zaman, K., & Laeis, P. (2024). Study design for DESTINY-Breast Respond HER2-low Europe: T-DXd in patients with HER2-low advanced breast cancer. *Future Oncology*, 1–14.
26. Harbeck, N., Penault-Llorca, F., Cortes, J., Gnant, M., Houssami, N., Poortmans, P., Ruddy, K., Tsang, J., & Cardoso, F. (2019). Breast cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 1–31. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2>
27. Hong, R., & Xu, B. (2022). Breast cancer: An up-to-date review and future perspectives. *Cancer Communications*, 42(10), 913–936. <https://doi.org/10.1002/cac2.12358>
28. Hurvitz, S. A. (2022). DESTINY-Changing Results for Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 387(1), 75–76. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2206661>
29. Iino, H., Hashiguchi, M., & Hori, S. (2022). Estimating the range of incremental cost-effectiveness thresholds for healthcare based on willingness to pay and GDP per capita: A systematic review. *PloS One*, 17(4), e0266934.
30. Iqbal, N., & Iqbal, N. (2014). Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in cancers: Overexpression and therapeutic implications. *Molecular Biology International*, 2014.
31. Koh, J., & Kim, M. J. (2019). Introduction of a new staging system of breast cancer for radiologists: An emphasis on the prognostic stage. *Korean Journal of Radiology*, 20(1), 69.
32. Kotsakis, A., Ardavanis, A., Koumakis, G., Samantas, E., Psyrris, A., & Papadimitriou, C. (2019). Epidemiological characteristics, clinical outcomes and management patterns of metastatic breast cancer patients in routine clinical care settings of Greece: Results from the EMERGE multicenter retrospective chart review study. *BMC Cancer*, 19, 1–13.
33. Krzyszczyk, P., Acevedo, A., Davidoff, E. J., Timmins, L. M., Marrero-Berrios, I., Patel, M., White, C., Lowe, C., Sherba, J. J., & Hartmanshenn, C. (2018). The growing role of precision and personalized medicine for cancer treatment. *Technology*, 6(03n04), 79–100.
34. Kumar, N., Patni, P., Agarwal, A., Khan, M., & Parashar, N. (2015). Prevalence of molecular subtypes of invasive breast cancer: A retrospective study. *Medical Journal Armed Forces India*, 71(3), 254–258.
35. Lai, H.-Z., Han, J.-R., Fu, X., Ren, Y.-F., Li, Z.-H., & You, F.-M. (2022). Targeted approaches to HER2-low breast cancer: Current practice and future directions. *Cancers*, 14(15), 3774.
36. Lang, Y., Wu, B., & Liu, X. (2022). Economic evaluation of trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer in the United States. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 453–463.
37. Lauzier, S., Maunsell, E., Drolet, M., Coyle, D., Hébert-Croteau, N., Brisson, J., Mâsse, B., Abdous, B., Robidoux, A., & Robert, J. (2008). Wage losses in the year after breast cancer: Extent and determinants among Canadian women. *Journal of the National Cancer Institute*, 100(5), 321–332.

38. Lloyd, A., Nafees, B., Narewska, J., Dewilde, S., & Watkins, J. (2006). Health state utilities for metastatic breast cancer. *British Journal of Cancer*, *95*(6), 683–690. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603326>
39. Lobbezoo, D., Van Kampen, R., Voogd, A., Dercksen, M., Van Den Berkmortel, F., Smilde, T., Van De Wouw, A., Peters, F., Van Riel, J., & Peters, N. (2015). Prognosis of metastatic breast cancer: Are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? *British Journal of Cancer*, *112*(9), 1445–1451.
40. Loibl, S., Poortmans, P., Morrow, M., Denkert, C., & Curigliano, G. (2021). Breast cancer. *The Lancet*, *397*(10286), 1750–1769. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32381-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32381-3)
41. Longo, C. J., Fitch, M. I., Banfield, L., Hanly, P., Yabroff, K. R., & Sharp, L. (2020). Financial toxicity associated with a cancer diagnosis in publicly funded healthcare countries: A systematic review. *Supportive Care in Cancer*, *28*, 4645–4665.
42. Lu, J., Steeg, P. S., Price, J. E., Krishnamurthy, S., Mani, S. A., Reuben, J., Cristofanilli, M., Dontu, G., Bidaut, L., & Valero, V. (2009). Breast cancer metastasis: Challenges and opportunities. *Cancer Research*, *69*(12), 4951–4953.
43. Łukasiewicz, S., Czezelewski, M., Forma, A., Baj, J., Sitarz, R., & Stanisławek, A. (2021). Breast cancer—Epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies—An updated review. *Cancers*, *13*(17), 4287.
44. Makki, J. (2015). Diversity of breast carcinoma: Histological subtypes and clinical relevance. *Clinical Medicine Insights: Pathology*, *8*, CPath-S31563.
45. ME, J. F., Siegel, R. L., Isabelle Soerjomataram, M., & Ahmedin Jemal, D. (2024). *Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*.
46. Modi, S., Jacot, W., Yamashita, T., Sohn, J., Vidal, M., Tokunaga, E., Tsurutani, J., Ueno, N. T., Prat, A., & Chae, Y. S. (2022). Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, *387*(1), 9–20.
47. Neugut, A. I., & Prigerson, H. G. (2017). Curative, Life-Extending, and Palliative Chemotherapy: New Outcomes Need New Names. *The Oncologist*, *22*(8), 883–885. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0041>
48. Nicolò, E., Boscolo Bielo, L., Curigliano, G., & Tarantino, P. (2023). The HER2-low revolution in breast oncology: Steps forward and emerging challenges. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, *15*, 17588359231152842.
49. NICE, Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-low metastatic or unresectable breast cancer after chemotherapy (ID3935), <https://www.nice.org.uk/>
50. OECD. (2021). *Greece: Country Health Profile 2021*. Organisation for Economic Co-operation and Development. https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/greece-country-health-profile-2021_4ab8ea73-en

51. OECD. (2023a). *Greece: Country Health Profile 2023*. Organisation for Economic Co-operation and Development. https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/greece-country-health-profile-2023_dd530c3e-en
52. OECD. (2023b). *Προφίλ χωρών για τον καρκίνο: Ελλάδα 2023*. Organisation for Economic Co-operation and Development. https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/2023_531f1129-el
53. OECD & European Union. (2022). *Health at a Glance: Europe 2022: State of Health in the Eu Cycle*. OECD. <https://doi.org/10.1787/507433b0-en>
54. Paracha, N., Thuresson, P.-O., Moreno, S. G., & MacGilchrist, K. S. (2016). Health state utility values in locally advanced and metastatic breast cancer by treatment line: A systematic review. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, *16*(5), 549–559.
55. Peng, Y., Wang, L., Peng, L., Liu, Q., Yi, L., Luo, X., Li, S., Qin, S., Wan, X., & Tan, C. (2023). Cost-effectiveness of Trastuzumab Deruxtecan for HER2-low Advanced Breast Cancer in the United States. *Clinical Therapeutics*, *45*(10), 965–972.
56. Sajjadi, E., Venetis, K., Ivanova, M., & Fusco, N. (2022). Improving HER2 testing reproducibility in HER2-low breast cancer. *Cancer Drug Resistance*, *5*(4), 882.
57. Sauter, E. R. (2018). Breast cancer prevention: Current approaches and future directions. *European Journal of Breast Health*, *14*(2), 64.
58. Schelfout, K., Van Goethem, M., Kersschot, E., Colpaert, C., Schelfhout, A., Leyman, P., Verslegers, I., Biltjes, I., Van Den Haute, J., & Gillardin, J. (2004). Contrast-enhanced MR imaging of breast lesions and effect on treatment. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, *30*(5), 501–507.
59. Schlam, I., & Chavez-MacGregor, M. (2024). Best of the year: Advanced breast cancer in 2023. *The Breast*, *74*. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2024.103677>
60. Shi, D., Liang, X., Li, Y., & Chen, L. (2023). Cost-effectiveness of trastuzumab deruxtecan for previously treated HER2-low advanced breast cancer. *Plos One*, *18*(8), e0290507.
61. Smolarz, B., Nowak, A. Z., & Romanowicz, H. (2022). Breast cancer—Epidemiology, classification, pathogenesis and treatment (review of literature). *Cancers*, *14*(10), 2569.
62. Sougklakos, I., Athanasiadis, E., Boukovinas, I., Karamouzis, M., Koutras, A., Papakotoulas, P., Latsou, D., Hatzikou, M., Stamuli, E., & Balasopoulos, A. (2022). Treatment pathways and associated costs of metastatic colorectal cancer in Greece. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, *20*(1), 7.
63. Staaf, J., Ringnér, M., Vallon-Christersson, J., Jönsson, G., Bendahl, P.-O., Holm, K., Arason, A., Gunnarsson, H., Hegardt, C., Agnarsson, B. A., Luts, L., Grabau, D., Fernö, M., Malmström, P.-O., Johannsson, O. Th., Loman, N., Barkardottir, R. B., & Borg, Å. (2010). Identification of Subtypes in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer Reveals a Gene Signature Prognostic of Outcome. *Journal of Clinical Oncology*, *28*(11), 1813–1820. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.8775>

64. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249.
65. Swain, S. M., Baselga, J., Kim, S.-B., Ro, J., Semiglazov, V., Campone, M., Ciruelos, E., Ferrero, J.-M., Schneeweiss, A., & Heeson, S. (2015). Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(8), 724–734.
66. Swanson, P. E. (2015). Immunohistochemistry as a surrogate for molecular testing: A review. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 23(2), 81–96.
67. Tan, P. H., Ellis, I., Allison, K., Brogi, E., Fox, S. B., Lakhani, S., Lazar, A. J., Morris, E. A., Sahin, A., & Salgado, R. (2020). The 2019 WHO classification of tumours of the breast. *Histopathology*, 77(2).
68. *Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu): CADTH Reimbursement Recommendation: Indication: For the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-low (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) breast cancer who have received at least 1 prior line of chemotherapy in the metastatic setting or developed disease recurrence during or within 6 months of completing adjuvant chemotherapy. Patients with hormone receptor positive breast cancer should have received at least 1 and be no longer considered for endocrine therapy.* (2023). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK595132/>
69. Vuong, Q.-H., Le, T.-T., Jin, R., Khuc, Q. V., Nguyen, H.-S., Vuong, T.-T., & Nguyen, M.-H. (2023). Near-suicide phenomenon: An investigation into the psychology of patients with serious illnesses withdrawing from treatment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(6), 5173.
70. Wang, X., Chen, X., Li, Y., Liu, H., Li, S., Zhang, R. R., & Zheng, B. (2012). Fluorescence in situ hybridization (FISH) signal analysis using automated generated projection images. *Analytical Cellular Pathology*, 35(5–6), 395–405.
71. Ward, Z. J., Scott, A. M., Hricak, H., & Atun, R. (2021). Global costs, health benefits, and economic benefits of scaling up treatment and imaging modalities for survival of 11 cancers: A simulation-based analysis. *The Lancet Oncology*, 22(3), 341–350.
72. Weigelt, B., Geyer, F. C., & Reis-Filho, J. S. (2010). Histological types of breast cancer: How special are they? *Molecular Oncology*, 4(3), 192–208.
73. Welch, H. G., Prorok, P. C., O'Malley, A. J., & Kramer, B. S. (2016). Breast-cancer tumor size, overdiagnosis, and mammography screening effectiveness. *New England Journal of Medicine*, 375(15), 1438–1447.
74. Xu, Y., Gong, M., Wang, Y., Yang, Y., Liu, S., & Zeng, Q. (2023). Global trends and forecasts of breast cancer incidence and deaths. *Scientific Data*, 10(1), 334.
75. Yang, J., Han, J., Zeng, N., & Yan, X. (2023). Cost-effectiveness of trastuzumab deruxtecan in previously treated human epidermal growth factor receptor 2-low

metastatic breast cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 15, 17588359231169983.

76. Zhan, M., Huang, Z., Xu, T., Xu, X., Zheng, H., & Wu, F. (2023). Cost-effectiveness analysis of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-low advanced breast cancer based on DESTINY-Breast04. *Frontiers in Public Health*, 11, 1049947.
77. Zhu, H., & Doğan, B. E. (2021). American Joint committee on cancer's staging system for breast cancer: Summary for clinicians. *European Journal of Breast Health*, 17(3), 234.
78. Zhu, Y., Liu, K., Zhu, X., Qin, Q., & Zhu, H. (2022). Trastuzumab deruxtecan versus chemotherapy for patients with HER2-low advanced breast cancer: A US-based cost-effectiveness analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 1025243.

Ελληνική

1. Παπαδόπουλος, Σ. (2023). *Καρκίνος μαστού, ποσοστά επιβίωσης*. <https://mastologysenology.gr/rososta-epiviosis/>
2. 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.). s.1.: Εθνικό Τυπογραφείο
3. ΦΕΚ 3100 Β', 2011. Υ4α/οικ.138286. Κοστολόγηση Ιατρικών Πράξεων, s.1.: Εθνικό Τυπογραφείο
4. ΦΕΚ 3458 Α', 2016. ΥΑ Α3(γ)/οικ.76492. Κοστολόγηση και ανακοστολόγηση ιατρικών πράξεων., s.1.: Εθνικό Τυπογραφείο
5. ΦΕΚ 62 Α', 1991. ΠΔ 157. Αύξηση αμοιβών ιατρικών επισκέψεων και ιατρικών και οδοντιατρικών πράξεων. S.1.: Εθνικό Τυπογραφείο
6. ΦΕΚ 1702 Β', 2012. Υ4α/οικ.85649. Κλειστά Ενοποιημένα Νοσήλια και Ημερήσιο Νοσήλιο στο ΕΣΥ. S.1.: Εθνικό τυπογραφείο
7. 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: s.n.

Διαδίκτυο

1. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>
2. <https://gco.iarc.fr/en>
3. <http://globocan.iarc.fr>
4. <https://seer.cancer.gov/>

5. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>
6. <https://www.besc-research.org/>
7. <https://www.breastcancer.org/pathology-report/breast-cancer-stages>
8. <https://www.cancer.gov/>
9. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment>
10. <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/stages>
11. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer.html>
12. <http://www.ema.europa.eu/ema>
13. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_en.pdf
14. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_en.pdf
15. <https://www.eopyy.gov.gr/>
16. <https://www.esmo.org/>
17. <https://www.galinos.gr/>
18. <https://www.hesmo.gr/el/>
19. <http://www.moh.gov.gr/>
20. <https://www.nhs.uk/conditions/stem-cell-transplant/>
21. <https://www.nice.org.uk/>
22. <https://www.oecd.org/>
23. <https://www.who.int/>

Παράρτημα

Παράρτημα 1: Γενίκευση των πιθανοτήτων συνολικής επιβίωσης για 10 έτη για τους HR+ και όλους τους ασθενείς στις δύο ομάδες φαρμάκου

Overall Survival				
Μήνες	HR+		All	
	Chemotherapy	T-DXd	Chemotherapy	T-DXd
0	1	1	1	1
1	0,979	0,994	0,972	0,985
2	0,978	0,988	0,967	0,970
3	0,962	0,977	0,945	0,957
4	0,954	0,971	0,937	0,945
5	0,929	0,950	0,913	0,930
6	0,897	0,936	0,872	0,911
7	0,859	0,912	0,828	0,884
8	0,810	0,889	0,783	0,856
9	0,763	0,877	0,730	0,842
10	0,739	0,854	0,700	0,819
11	0,704	0,836	0,665	0,802
12	0,694	0,810	0,655	0,777
13	0,663	0,790	0,623	0,758
14	0,633	0,758	0,595	0,728
15	0,601	0,752	0,555	0,715
16	0,557	0,714	0,510	0,675
17	0,523	0,682	0,471	0,648
18	0,489	0,638	0,453	0,600
19	0,487	0,606	0,449	0,571
20	0,447	0,576	0,406	0,548
21	0,399	0,559	0,359	0,520
22	0,398	0,521	0,358	0,494
23	0,376	0,521	0,337	0,492
24	0,374	0,489	0,310	0,467
25	0,370	0,401	0,307	0,399
26	0,366	0,397	0,304	0,395
27	0,362	0,393	0,301	0,391
28	0,358	0,388	0,297	0,387
29	0,355	0,384	0,294	0,382
30	0,351	0,380	0,291	0,378
31	0,347	0,376	0,288	0,374
32	0,343	0,372	0,285	0,370
33	0,339	0,368	0,281	0,366
34	0,335	0,363	0,278	0,361
35	0,332	0,359	0,275	0,357
36	0,328	0,355	0,272	0,353
37	0,324	0,351	0,269	0,349
38	0,320	0,347	0,265	0,345
39	0,316	0,343	0,262	0,340
40	0,312	0,338	0,259	0,336

41	0,308	0,334	0,256	0,332
42	0,305	0,330	0,253	0,328
43	0,301	0,326	0,249	0,324
44	0,297	0,322	0,246	0,319
45	0,293	0,318	0,243	0,315
46	0,289	0,313	0,240	0,311
47	0,285	0,309	0,237	0,307
48	0,281	0,305	0,233	0,303
49	0,278	0,301	0,230	0,298
50	0,274	0,297	0,227	0,294
51	0,270	0,293	0,224	0,290
52	0,266	0,288	0,221	0,286
53	0,262	0,284	0,217	0,282
54	0,258	0,280	0,214	0,277
55	0,255	0,276	0,211	0,273
56	0,251	0,272	0,208	0,269
57	0,247	0,267	0,205	0,265
58	0,243	0,263	0,201	0,261
59	0,239	0,259	0,198	0,256
60	0,235	0,255	0,195	0,252
61	0,231	0,251	0,192	0,248
62	0,228	0,247	0,189	0,244
63	0,224	0,242	0,185	0,240
64	0,220	0,238	0,182	0,235
65	0,216	0,234	0,179	0,231
66	0,212	0,230	0,176	0,227
67	0,208	0,226	0,173	0,223
68	0,204	0,222	0,169	0,219
69	0,201	0,217	0,166	0,214
70	0,197	0,213	0,163	0,210
71	0,193	0,209	0,160	0,206
72	0,189	0,205	0,157	0,202
73	0,185	0,201	0,153	0,198
74	0,181	0,197	0,150	0,193
75	0,178	0,192	0,147	0,189
76	0,174	0,188	0,144	0,185
77	0,170	0,184	0,141	0,181
78	0,166	0,180	0,137	0,177
79	0,162	0,176	0,134	0,172
80	0,158	0,172	0,131	0,168
81	0,154	0,167	0,128	0,164
82	0,151	0,163	0,125	0,160
83	0,147	0,159	0,121	0,156
84	0,143	0,155	0,118	0,151
85	0,139	0,151	0,115	0,147
86	0,135	0,147	0,112	0,143
87	0,131	0,142	0,109	0,139
88	0,127	0,138	0,105	0,135

89	0,124	0,134	0,102	0,130
90	0,120	0,130	0,099	0,126
91	0,116	0,126	0,096	0,122
92	0,112	0,122	0,093	0,118
93	0,108	0,117	0,089	0,114
94	0,104	0,113	0,086	0,109
95	0,101	0,109	0,083	0,105
96	0,097	0,105	0,080	0,101
97	0,093	0,101	0,077	0,097
98	0,089	0,097	0,073	0,093
99	0,085	0,092	0,070	0,088
100	0,081	0,088	0,067	0,084
101	0,077	0,084	0,064	0,080
102	0,074	0,080	0,061	0,076
103	0,070	0,076	0,057	0,072
104	0,066	0,072	0,054	0,067
105	0,062	0,067	0,051	0,063
106	0,058	0,063	0,048	0,059
107	0,054	0,059	0,045	0,055
108	0,050	0,055	0,041	0,051
109	0,047	0,051	0,038	0,046
110	0,043	0,046	0,035	0,042
111	0,039	0,042	0,032	0,038
112	0,035	0,038	0,029	0,034
113	0,031	0,034	0,025	0,030
114	0,027	0,030	0,022	0,025
115	0,024	0,026	0,019	0,021
116	0,020	0,021	0,016	0,017
117	0,016	0,017	0,013	0,013
118	0,012	0,013	0,009	0,009
119	0,008	0,009	0,006	0,004
120	0,004	0,005	0,003	0,000

Παράρτημα 2: Γενίκευση των πιθανοτήτων επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου για 10 έτη για τους HR+ και όλους τους ασθενείς στις δύο ομάδες φαρμάκου

Progression Free Survival				
Μήνες	HR+		All	
	Chemotherapy	T-DXd	Chemotherapy	T-DXd
0	1	1	1	1
1	0,976	0,992	0,963	0,977
2	0,758	0,905	0,746	0,895
3	0,639	0,829	0,602	0,810
4	0,629	0,818	0,579	0,798
5	0,517	0,783	0,487	0,754
6	0,460	0,697	0,423	0,668
7	0,420	0,635	0,373	0,612
8	0,371	0,599	0,329	0,580

9	0,284	0,558	0,256	0,538
10	0,277	0,510	0,242	0,476
11	0,237	0,465	0,206	0,434
12	0,212	0,427	0,192	0,407
13	0,177	0,388	0,164	0,367
14	0,172	0,371	0,139	0,353
15	0,148	0,364	0,130	0,337
16	0,138	0,341	0,116	0,313
17	0,095	0,312	0,085	0,283
18	0,093	0,299	0,080	0,273
19	0,067	0,270	0,057	0,246
20	0,058	0,247	0,048	0,222
21	0,049	0,228	0,039	0,202
22	0,040	0,214	0,030	0,201
23	0,031	0,213	0,021	0,200
24	0,022	0,191	0,012	0,155
25	0,013	0,188	0,003	0,128
26	0,004	0,182	-	0,126
27	-	0,097	-	0,048
28	-	0,091	-	0,047
29	-	0,082	-	0,042
30	-	0,073	-	0,037
31	-	0,064	-	0,032
32	-	0,055	-	0,027
33	-	0,046	-	0,022
34	-	0,037	-	0,017
35	-	0,028	-	0,012
36	-	0,019	-	0,007
37	-	0,010	-	0,002
38	-	0,001	-	-
39	-	-	-	-
40	-	-	-	-
41	-	-	-	-
42	-	-	-	-
43	-	-	-	-
44	-	-	-	-
45	-	-	-	-
46	-	-	-	-
47	-	-	-	-
48	-	-	-	-
49	-	-	-	-
50	-	-	-	-
51	-	-	-	-
52	-	-	-	-
53	-	-	-	-
54	-	-	-	-
55	-	-	-	-
56	-	-	-	-

57	-	-	-	-
58	-	-	-	-
59	-	-	-	-
60	-	-	-	-
61	-	-	-	-
62	-	-	-	-
63	-	-	-	-
64	-	-	-	-
65	-	-	-	-
66	-	-	-	-
67	-	-	-	-
68	-	-	-	-
69	-	-	-	-
70	-	-	-	-
71	-	-	-	-
72	-	-	-	-
73	-	-	-	-
74	-	-	-	-
75	-	-	-	-
76	-	-	-	-
77	-	-	-	-
78	-	-	-	-
79	-	-	-	-
80	-	-	-	-
81	-	-	-	-
82	-	-	-	-
83	-	-	-	-
84	-	-	-	-
85	-	-	-	-
86	-	-	-	-
87	-	-	-	-
88	-	-	-	-
89	-	-	-	-
90	-	-	-	-
91	-	-	-	-
92	-	-	-	-
93	-	-	-	-
94	-	-	-	-
95	-	-	-	-
96	-	-	-	-
97	-	-	-	-
98	-	-	-	-
99	-	-	-	-
100	-	-	-	-
101	-	-	-	-
102	-	-	-	-
103	-	-	-	-
104	-	-	-	-

105	-	-	-	-
106	-	-	-	-
107	-	-	-	-
108	-	-	-	-
109	-	-	-	-
110	-	-	-	-
111	-	-	-	-
112	-	-	-	-
113	-	-	-	-
114	-	-	-	-
115	-	-	-	-
116	-	-	-	-
117	-	-	-	-
118	-	-	-	-
119	-	-	-	-
120	-	-	-	-

Παράρτημα 3: Πιθανότητες θανάτου για 10 έτη για τους HR+ και όλους τους ασθενείς στις δύο ομάδες φαρμάκου

Probability Death				
Μήνες	HR+		All	
	Chemotherapy	T-DXd	Chemotherapy	T-DXd
0	0	0	0	0
1	0,021	0,006	0,028	0,015
2	0,022	0,012	0,033	0,030
3	0,038	0,023	0,055	0,043
4	0,046	0,029	0,063	0,055
5	0,071	0,050	0,087	0,070
6	0,103	0,064	0,128	0,089
7	0,141	0,088	0,172	0,116
8	0,190	0,111	0,217	0,144
9	0,237	0,123	0,270	0,158
10	0,261	0,146	0,300	0,181
11	0,296	0,164	0,335	0,198
12	0,306	0,190	0,345	0,223
13	0,337	0,210	0,377	0,242
14	0,367	0,242	0,405	0,272
15	0,399	0,248	0,445	0,285
16	0,443	0,286	0,490	0,325
17	0,477	0,318	0,529	0,352
18	0,511	0,362	0,547	0,400
19	0,513	0,394	0,551	0,429
20	0,553	0,424	0,594	0,452
21	0,601	0,441	0,641	0,480
22	0,602	0,479	0,642	0,506
23	0,624	0,479	0,663	0,508
24	0,626	0,511	0,690	0,533
25	0,630	0,599	0,693	0,601

26	0,634	0,603	0,696	0,605
27	0,638	0,607	0,699	0,609
28	0,642	0,612	0,703	0,613
29	0,645	0,616	0,706	0,618
30	0,649	0,620	0,709	0,622
31	0,653	0,624	0,712	0,626
32	0,657	0,628	0,715	0,630
33	0,661	0,632	0,719	0,634
34	0,665	0,637	0,722	0,639
35	0,668	0,641	0,725	0,643
36	0,672	0,645	0,728	0,647
37	0,676	0,649	0,731	0,651
38	0,680	0,653	0,735	0,655
39	0,684	0,657	0,738	0,660
40	0,688	0,662	0,741	0,664
41	0,692	0,666	0,744	0,668
42	0,695	0,670	0,747	0,672
43	0,699	0,674	0,751	0,676
44	0,703	0,678	0,754	0,681
45	0,707	0,682	0,757	0,685
46	0,711	0,687	0,760	0,689
47	0,715	0,691	0,763	0,693
48	0,719	0,695	0,767	0,697
49	0,722	0,699	0,770	0,702
50	0,726	0,703	0,773	0,706
51	0,730	0,707	0,776	0,710
52	0,734	0,712	0,779	0,714
53	0,738	0,716	0,783	0,718
54	0,742	0,720	0,786	0,723
55	0,745	0,724	0,789	0,727
56	0,749	0,728	0,792	0,731
57	0,753	0,733	0,795	0,735
58	0,757	0,737	0,799	0,739
59	0,761	0,741	0,802	0,744
60	0,765	0,745	0,805	0,748
61	0,769	0,749	0,808	0,752
62	0,772	0,753	0,811	0,756
63	0,776	0,758	0,815	0,760
64	0,780	0,762	0,818	0,765
65	0,784	0,766	0,821	0,769
66	0,788	0,770	0,824	0,773
67	0,792	0,774	0,827	0,777
68	0,796	0,778	0,831	0,781
69	0,799	0,783	0,834	0,786
70	0,803	0,787	0,837	0,790
71	0,807	0,791	0,840	0,794
72	0,811	0,795	0,843	0,798
73	0,815	0,799	0,847	0,802

74	0,819	0,803	0,850	0,807
75	0,822	0,808	0,853	0,811
76	0,826	0,812	0,856	0,815
77	0,830	0,816	0,859	0,819
78	0,834	0,820	0,863	0,823
79	0,838	0,824	0,866	0,828
80	0,842	0,828	0,869	0,832
81	0,846	0,833	0,872	0,836
82	0,849	0,837	0,875	0,840
83	0,853	0,841	0,879	0,844
84	0,857	0,845	0,882	0,849
85	0,861	0,849	0,885	0,853
86	0,865	0,853	0,888	0,857
87	0,869	0,858	0,891	0,861
88	0,873	0,862	0,895	0,865
89	0,876	0,866	0,898	0,870
90	0,880	0,870	0,901	0,874
91	0,884	0,874	0,904	0,878
92	0,888	0,878	0,907	0,882
93	0,892	0,883	0,911	0,886
94	0,896	0,887	0,914	0,891
95	0,899	0,891	0,917	0,895
96	0,903	0,895	0,920	0,899
97	0,907	0,899	0,923	0,903
98	0,911	0,903	0,927	0,907
99	0,915	0,908	0,930	0,912
100	0,919	0,912	0,933	0,916
101	0,923	0,916	0,936	0,920
102	0,926	0,920	0,939	0,924
103	0,930	0,924	0,943	0,928
104	0,934	0,928	0,946	0,933
105	0,938	0,933	0,949	0,937
106	0,942	0,937	0,952	0,941
107	0,946	0,941	0,955	0,945
108	0,950	0,945	0,959	0,949
109	0,953	0,949	0,962	0,954
110	0,957	0,954	0,965	0,958
111	0,961	0,958	0,968	0,962
112	0,965	0,962	0,971	0,966
113	0,969	0,966	0,975	0,970
114	0,973	0,970	0,978	0,975
115	0,976	0,974	0,981	0,979
116	0,980	0,979	0,984	0,983
117	0,984	0,983	0,987	0,987
118	0,988	0,987	0,991	0,991
119	0,992	0,991	0,994	0,996
120	0,996	0,995	0,997	1,000

Παράρτημα 4: Μοναδιαίο κόστος φαρμάκων και ιατρικών πράξεων

Παρέμβαση	Κόστος (€)
Φάρμακα Θεραπείας	
Enhertu (100mg/vial)	1.471,54€
Halaven (0,88mg/vial)	275,47€
Xeloda (500mg/tab)	71,76€
Gemzar (2.000mg/vial)	32,20€
Taxol (100,2mg/vial)	49,12€
Abraxane (100mg/vial)	176,18€
Συγχωρηγούμενα Φάρμακα*	
Dexame-thasone sodium phosphate (4mg/tab)	7,92€
Onda (8mg/tab)	14,13€
Διαγνωστικές Εξετάσεις	
CT Scan	71,11€
ECHO	14,23€
MRI	236,95€
Ημερήσια νοσηλεία	60€
*Συγχωροηγούμενα με το Enhertu για την αντιμετώπιση της ναυτίας	
Πηγές: Γαληνός (https://www.galinos.gr/ , Πρόσβαση Ιούλιος 2024) ΦΕΚ 1702 Β' 2012 SPC φαρμάκων NICE Clinical Guidelines for Advanced Breast Cancer (CG81)	

Παράρτημα 5: Μοναδιαία κόστη εξετάσεων

Κατηγορία Εξέτασης	Εξέταση	Κόστος (€)
Αιματολογικές	Γενική εξέταση αίματος	2,88€
Βιοχημικές	Κρεατινίνη	4,05€
	Ουρία	2,26€
	Ουρικό οξύ	2,88€
	Νάτριο	5,22€
	Κάλιο	5,22€
	LDH	4,75€
	Σάκχαρο	2,26€
	Καμπύλη ζαχάρου	5,22€
	SGOT	4,49€
	γGT	5,02€
Ορμονικές	FT3	12€
	FT4	20,54€
	TSH	12,38€
Πηγή: ΕΟΠΥΥ (www.eopyy.gov.gr , Πρόσβαση Ιούλιος 2024)		

Παράρτημα 6: Μοναδιαία κόσθη διαχείρισης AEs

Παρέμβαση	Κόστος (€)
Διαχείριση ουδετεροπενίας / λευκοπενίας	
Filgastrim (G-CSF, αυξητικός παράγοντας) *	84,47€
KEN 22X (Άλλες νεοπλασματικές διαταραχές χωρίς συνυπάρχουσες παθήσεις – επιπλοκές)	638€
Συνολικό κόστος διαχείρισης ουδετεροπενίας / λευκοπενίας	722,47€
Διαχείριση αναιμίας	
Αιματολογικές εξετάσεις	2,88€
Βιοχημικές εξετάσεις	41,37€
Μετάγγιση αίματος	5,22€
Ασκός αίματος **	20,86€
Ημερήσιο νοσήλιο	60€
Συνολικό κόστος διαχείρισης αναιμίας	130,33€
*Υπολογίστηκε ότι ο κάθε ασθενής λαμβάνει 0,5MU/kg για δύο ημέρες	
** Υπολογίστηκε η χρήση 2 ασκών αίματος ανά ασθενή	
Πηγές: Γαληνός (https://www.galinos.gr/ , Πρόσβαση Ιούλιος 2024) ΕΟΠΕ: Θεραπευτικά Πρωτόκολλα Χορήγησης Χημειοθεραπευτικών Φαρμάκων Σε Ασθενείς με Νεοπλασματικά Νοσήματα (https://www.hesmo.gr/images/kateuthintiries-odigies/therapeftika-protokolla/Therapeutika_protokolla_EOPE-6h_ekdosh.pdf) SPC φαρμάκου ΦΕΚ 1702 Β' 2012	