

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Διερεύνηση επιπλοκών Ακτινοθεραπείας στο καρδιαγγειακό σύστημα
ασθενών που πάσχουν από καρκίνο μαστού»

«Investigation of Radiotherapy Complications in the Cardiovascular
System of Breast Cancer Patients»

υπό

Χρυσούλα Καπνίτη

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Φυσικές Αρχές Βιοϊατρικής Απεικόνισης και Ακτινοπροστασία»

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή
Θεοδώρα Κυριακή, Καθηγήτρια ΤΙ ΠΘ
Τσούγκος Ιωάννης, Καθηγητής ΤΙ ΠΘ
Κάπας Κωνσταντίνος, Ομ. Καθηγητής ΤΙ ΠΘ

Λάρισα, 2025

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	4
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	5
ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ.....	5
ABSTRACT.....	6
KEYWORDS.....	6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	7
ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΜΑΣΤΟΥ.....	7
ΔΟΜΕΣ ΜΑΣΤΟΥ.....	8
ΕΠΙΘΗΛΙΟ.....	9
ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΣ ΙΣΤΟΣ.....	9
ΛΕΜΦΙΚΟ ΔΙΚΤΥΟ ΜΑΣΤΟΥ.....	10
ΛΕΜΦΑΔΕΝΑΣ ΦΡΟΥΡΟΣ.....	10
ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ.....	10
ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ.....	11
ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ.....	11
ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟΥΣ ΟΡΜΟΝΙΚΟΥΣ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ 12	
ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ HER2	12
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ	12
ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	12
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ..	13
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	14
ΠΡΟΛΗΨΗ.....	14
ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ – SCREENING....	14
ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	14
ΒΙΟΨΙΑ.....	14
ΤΥΠΟΙ ΒΙΟΨΙΑΣ.....	15
ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ - ΣΥΣΤΗΜΑ TNM.....	15
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	15
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	16
ΣΚΟΠΟΣ.....	16
ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	16

ΤΥΠΟΙ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	18
ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	18
ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΑΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗΣ.....	19
ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	29
ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	31
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ...	33
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΡΟΗΣ.....	34
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ..	35
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	41
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	43

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η ολοκλήρωση της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας αποτελεί για μένα ένα σημαντικό ορόσημο, το οποίο δεν θα ήταν εφικτό χωρίς την υποστήριξη και την καθοδήγηση ορισμένων εξαιρετικών ανθρώπων.

Πρώτα απ' όλα, θα ήθελα να εκφράσω την ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη στην επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, κα. Κυριακή Θεοδώρου. Η αμέριστη υποστήριξή της, η σοφία και η εμπειρία της υπήρξαν φάρος καθοδήγησης σε κάθε βήμα αυτής της διαδρομής. Οι πολύτιμες συμβουλές και η ενθάρρυνσή της με ενέπνευσαν να ξεπεράσω τις προκλήσεις και να επιτύχω τους στόχους μου.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής, τον κ. Ιωάννη Τσούγκο, Καθηγητή του Τμήματος Τεχνολογίας Ιατρικών Οργάνων του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, και τον κ. Κωνσταντίνο Κάππα, Ομότιμο Καθηγητή του ίδιου τμήματος. Η προσεκτική ανάγνωση της εργασίας μου και οι εποικοδομητικές τους παρατηρήσεις συνέβαλαν ουσιαστικά στη βελτίωση και την ολοκλήρωσή της.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στην κα. Άννα Μακρίδου, Ακτινοφυσικό , PhD, και συνάδελφο στο Ακτινοθεραπευτικό Τμήμα του νοσοκομείου «Άγιος Λουκάς». Η συνεργασία μας, η επιστημονική της κατάρτιση και η φιλική της υποστήριξη υπήρξαν ανεκτίμητες κατά τη διάρκεια της έρευνάς μου. Επίσης, θα ήθελα να εκφράσω την εκτίμησή μου στον κ. Περικλή Παπαβασιλείου, Επίκουρο Καθηγητή του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής και συνάδελφο. Οι γνώσεις του και η καθοδήγησή του με βοήθησαν να διευρύνω τους ορίζοντές μου και να εμπλουτίσω την εργασία μου.

Δεν θα μπορούσα να παραλείψω να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές του μεταπτυχιακού μου προγράμματος, οι οποίοι με τις διδασκαλίες τους με εξόπλισαν με τα απαραίτητα εφόδια για την ολοκλήρωση αυτής της εργασίας. Επίσης, εκφράζω την ευγνωμοσύνη μου προς τους καθηγητές των προπτυχιακών μου σπουδών, που με ενέπνευσαν και διαμόρφωσαν την ακαδημαϊκή μου πορεία.

Τέλος, θα ήθελα να απευθύνω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου και στους φίλους μου. Η αδιάκοπη στήριξή τους, η κατανόηση και η αγάπη τους μου έδωσαν τη δύναμη να συνεχίσω, ακόμη και στις πιο δύσκολες στιγμές. Χωρίς αυτούς, η ολοκλήρωση αυτής της εργασίας δεν θα ήταν δυνατή.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την πιο συχνή κακοήθεια που απαντάται στις γυναίκες τη σημερινή εποχή. Μία από τις βασικές θεραπείες που λαμβάνουν είναι η ακτινοθεραπεία, σε συνδυασμό με χειρουργική αντιμετώπιση, πιθανόν χημειοθεραπεία, ανοσοθεραπεία ή/και ορμονοθεραπεία. Η ακτινοθεραπεία πέρα από τα θεραπευτικά οφέλη που έχει συμβάλει στην εμφάνιση παρενεργειών στο καρδιαγγειακό σύστημα, οι οποίες εμφανίζονται και παραμένουν για αρκετά έτη μετά τη λήψη της.

Σκοπός: Ο σκοπός της εργασίας είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση των άρθρων που περιγράφουν τις παρενέργειες της ακτινοθεραπείας στο καρδιαγγειακό σύστημα των ασθενών που έχουν νοσήσει από καρκίνο του μαστού.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed, SCOPUS και CINAHL, με λέξεις κλειδιά: καρκίνος μαστού, παρενέργειες, καρδιαγγειακό σύστημα, μυοκάρδιο, ακτινοθεραπεία, σε χρονικό διάστημα 15 ετών. Επιλέχθηκαν 20 άρθρα που πληρούσαν το σκοπό της ανασκόπησης.

Αποτελέσματα: Τα βασικά προβλήματα που αναφέρονται σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού είναι: ισχαιμία, διαταραχές στη δομή του μυοκαρδίου, βαλβιδοπάθειες και καρδιακή ανεπάρκεια, τα οποία εντοπίζονται ακόμη και 15 χρόνια μετά τη χορήγηση ακτινοθεραπείας. Μεγαλύτερες επιπτώσεις στο μυοκάρδιο υπάρχουν κατά την ακτινοβόληση της αριστερής πλευράς του θώρακα, όπως επίσης και η ταυτόχρονη χορήγηση καρδιοτοξικών θεραπειών, όπως οι ανθρακυκλίνες και η τρανστουζουμάμπη. Σημαντικό ρόλο παίζει η μέση δόση ακτινοβόλησης του θώρακα και η πλευρικότητα του όγκου. Το κάπνισμα, η παχυσαρκία και ο διαβήτης συμβάλλουν αρνητικά στην εμφάνιση των καρδιαγγειακών βλαβών μετά από τη χορήγηση ακτινοθεραπείας.

Συζήτηση: Οι τεχνολογικές καινοτομίες και η ανάπτυξη νέων τεχνικών και πρωτοκόλλων στην ακτινοθεραπεία, επιτρέπουν την δημιουργία και εφαρμογή βέλτιστων πρακτικών που βοηθούν στην μείωση ή και εξάλειψη των παρενεργειών που προκαλεί η ακτινοθεραπεία στο καρδιαγγειακό σύστημα.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the most common malignancy found in women today. One of the main treatments they receive is radiotherapy, in combination with surgical treatment, possibly chemotherapy, immunotherapy and/or hormone therapy. Radiotherapy, in addition to its therapeutic benefits, contributes to the development of side effects in the cardiovascular system, which occur and persist for several years after receiving it.

Purpose: The aim of this study is to review the literature review of articles describing the side effects of radiotherapy on the cardiovascular system of patients with breast cancer.

Methodology: PubMed, SCOPUS and CINAHL databases were searched using keywords: breast cancer, side effects, cardiovascular system, myocardium, radiotherapy, over a period of 15 years. Twenty articles that met the purpose of the review were selected.

Results: The main problems reported in patients with breast cancer are: ischemia, myocardial structure disorders, valvular disease and heart failure, which are identified even 15 years after the administration of radiotherapy. Greater effects on the myocardium are seen when irradiating the left side of the chest, as well as the concomitant administration of cardiotoxic treatments such as anthracyclines and trastuzumab. The average dose of chest irradiation and the laterality of the tumor play an important role. Smoking, obesity and diabetes contribute negatively to the occurrence of cardiovascular damage after radiotherapy.

Discussion: Technological innovations and the development of new techniques and protocols in radiotherapy allow the creation and implementation of best practices that help reduce or eliminate the side effects of radiotherapy on the cardiovascular system.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

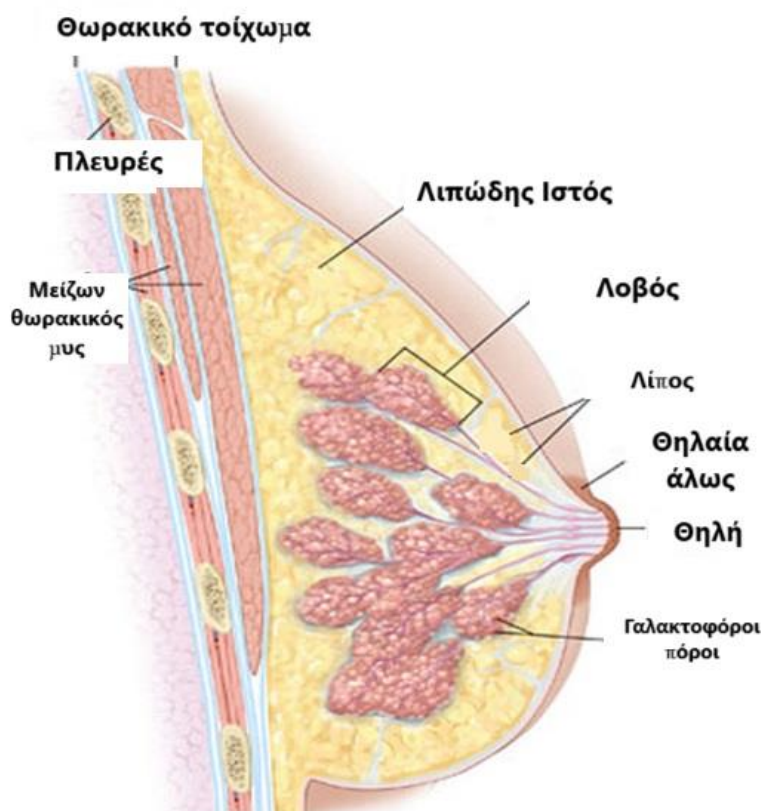
ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΜΑΣΤΟΥ

Ο Μαστός ή Μαζικός Αδένας προέρχεται από την αρχαία ελληνική λέξη μαζός που σημαίνει «αυτός που υγροποιείται». Αποτελεί έναν τροποποιημένο αδένα του σώματος ο οποίος διαφοροποιείται αναπτυξιακά σε κάθε φύλο. Συγκεκριμένα, στις γυναίκες το μεγαλύτερο μέρος της ανάπτυξης του μαστού διαδραματίζεται κατά την εφηβεία, σε αντίθεση με τους άνδρες. Οι μαστοί βρίσκονται στις πρόσθιες και εν μέρει επίσης στις πλευρικές επιφάνειες του θώρακα.

Ο ανδρικός μαστός διαθέτει μόνο λιπώδη ιστό και μερικούς αδένες. Στις γυναίκες, υφίσταται συνεχείς μεταβολές επηρεαζόμενος διαρκώς από τα ορμονικά επίπεδα κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου, τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και κατά τη γαλουχία.

Ο εκάστοτε μαστός βρίσκεται στην υποδόρια περιτονία της πρόσθιας επιφάνειας του θώρακος μεταξύ της στερνικής και πρόσθιας μασχαλιαίας γραμμής, και εκτείνεται από την 2η ή 3η μέχρι την 6η ή 7η πλευρά. Εμφανίζει 2 επιφάνειες: Η πρόσθια καλύπτεται από δέρμα και εμφανίζει την θηλή και την άλω. Η οπίσθια επιφάνεια εφάπτεται στην περιτονία του μείζονος θωρακικού μυός. Το σύμπλεγμα θηλή-άλως βρίσκεται μεταξύ της τέταρτης και πέμπτης πλευράς του θώρακα.

Η κορυφή της θηλής παρουσιάζει 15-20 στόμια τα οποία αποτελούν τις εκβολές των γαλακτικών πόρων. Η ερυθρή περιοχή γύρω από την θηλή ονομάζεται θηλαία άλως και παρουσιάζει τα φυμάτια Montgomery τα οποία αποτελούν υποστρόγγυλα υποδόρια φυμάτια.



Δομές μαστού

Ο μαστός δομικά αποτελείται από ινώδη ιστό από τον οποίο περιβάλλεται και διαπερνά. Ο μαστός περιβάλλεται από περιτονία που χωρίζεται σε δύο τύπους: την εν τω βάθει και την επιπολής περιτονία, οι οποίες τον καλύπτουν. Ο μαστός έχει μια εσωτερική διαμερισματοποίηση μέσω ενός δικτύου συνδετικού ιστού, το οποίο βρίσκεται ανάμεσα στις δύο περιτονίες και βοηθά στη στήριξή του. Οι δεσμίδες αυτού του ιστού συνδέονται με το χόριο του υποδόριου και σχηματίζουν μια συνεκτική δομή που δυσκολεύει τον χειρουργικό διαχωρισμό του μαστού σε επίπεδα. Το μαζικό παρέγχυμα του μαστού περιβάλλεται από υποδόριο λίπος, το οποίο έχει ποικιλία πάχους και επεκτείνεται στα βάθη της επιδερμίδας μέσω των προσφύσεων του δέρματος, φτάνοντας κοντά στους πόρους του μαστού. Η εν τω βάθει περιτονία χωρίζεται από τον μείζονα θωρακικό μύ από μια στιβάδα λίπους η οποία κατ' επέκταση αποτελεί τον οπίσθιο μαστικό χώρο. Η θηλή και η περιθήλεια άλω, εμπεριέχουν στυτικούς λείους μύες καθώς και άφθονους σμηγματογόνους αδένες. Στην περιοχή γύρω από τη θηλή (περιθήλεια) υπάρχουν θύλακες τριχών. Κάθε κύριος γαλακτοφόρος πόρος του μαστού διακλαδίζεται σε μικρότερους πόρους, καλύπτοντας ολόκληρη την

περιοχή που παροχετεύει. Αυτή η περιοχή που εξυπηρετεί ένας μεμονωμένος γαλακτοφόρος πόρος ονομάζεται λοβός ή τμήμα του μαστού. Πίσω από τη θηλή, υπάρχει ένα διατεταμένο τμήμα του πόρου, το οποίο αναφέρεται ως γαλακτοφόρος κόλπος. Ο γαλακτοφόρος πόρος διακλαδίζεται σε μικρότερα τμήματα ποικίλου μήκους και οι απώτεροι κλάδοι σχηματίζουν μικροσκοπικά τελικά λοβία (εκκριτικές μονάδες) που σχηματίζουν τις αδενικές κυψελίδες.

Οι πόροι καλύπτονται από δύο τύπους κυττάρων: τα κύτταρα της έσω επιθηλιακής στιβάδας. Ο τελικός κλάδος τμηματικού πόρου ονομάζεται εξωλοβιακός τελικός πόρος. Οι περισσότεροι κακοήθεις όγκοι ξεκινούν από τους εξωλοβιακούς τελικούς πόρους, ακριβώς εγγύς του λοβίου. Η ιστολογική δομή των κυττάρων στους ενδολοβιακούς τελικούς πόρους διαφέρει από αυτή των κυττάρων του έξω λοβιακού τελικού πόρου.

Επιθήλιο μαστού

Στον ανώριμο μαστό, το επιθήλιο αποτελείται από δύο στρώματα κυττάρων: ένα βασικό στρώμα με κυβοειδή κύτταρα και ένα επιφανειακό στρώμα με χαμηλά κυλινδρικά κύτταρα. Υπό την επίδραση των ορμονών, το επιθήλιο των κυψελίδων διαφοροποιείται και αναπτύσσει τρεις τύπους κυττάρων. Τα κύτταρα τύπου Α είναι κυλινδρικά και βασεόφιλα, συμμετέχοντας ενεργά στην έκκριση. Τα κύτταρα τύπου Β θεωρούνται προγονικά των κυττάρων τύπου Α. Επίσης, υπάρχουν τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα, τα οποία έχουν στρογγυλό πυρήνα, βρίσκονται σε επαφή με τη βασική μεμβράνη και περιέχουν μικροϊνίδια, με χαρακτηριστικά τόσο επιθηλιακών όσο και λείων μυϊκών κυττάρων.

Συνδετικός ιστός

Ο συνδετικός ιστός περιβάλλει τα λοβία και τους πόρους του μαστού, λειτουργώντας σαν περιχειρίδα, και είναι πλούσιος σε αιμοφόρα αγγεία. Περιέχει επίσης πολλές προκολλαγονικές και κολλαγονικές ίνες. Ενώ ο συνδετικός ιστός περιέχει σημαντική ποσότητα ελαστικών ινών, αυτή η ποσότητα μειώνεται καθώς προχωράμε προς μικρότερους πόρους, ενώ στο μεσέγγυμα γύρω από τα λοβία δεν υπάρχουν καθόλου ελαστικές ίνες. Ο συνδετικός ιστός που περιβάλλει τα λοβία και τους πόρους συνδέεται με τους συνδέσμους του Cooper, οι οποίοι έχουν πυραμοειδή μορφή και εκτείνονται στην εν τω βάθει περιτονία και στο δέρμα, σχηματίζοντας το σύστημα στήριξης του μαστού.

Λεμφικό δίκτυο μαστού

Στο ανθρώπινο σώμα υπάρχουν περίπου 500-600 λεμφαδένες. Οι φυσιολογικοί λεμφαδένες (αλλιώς γνωστοί ως λεμφογάγγλια), το σχήμα των οποίων μοιάζει με αυτό των νεφρών, είναι ευκίνητοι και ελαστικοί και λειτουργούν ως «φίλτρο» μέσω του οποίου συγκρατούνται νεοπλασματικά κύτταρα, υπολείμματα κατεστραμμένων κυττάρων αλλά και ξένα σωματίδια, μικρόβια κ.α.

Οι λεμφαδένες που σχετίζονται με τον μαστό είναι οι εξής: οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες που εντοπίζονται στο μασχαλιαίο λίπος, οι υπερκλείδιοι λεμφαδένες που εντοπίζονται στην περιοχή πάνω από την κλείδα, οι κατώτεροι τραχηλικοί λεμφαδένες στο κατώτερο τριτημόριο του λαιμού (κατώτεροι τραχηλικοί λεμφαδένες) καθώς και οι έσω μαστικοί λεμφαδένες που βρίσκονται στο έσω ημιθώρακιο πίσω από την πλάγια επιφάνεια του στέρνου. Η πιο συχνή αρχική θέση επέκτασης του καρκίνου του μαστού είναι οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες. Το μέγεθος προσβολής των λεμφαδένων, το κατά πόσο δηλαδή έχει εξαπλωθεί η νόσος τοπικά, αποτελεί έναν από τους πιο σημαντικούς δείκτες πρόγνωσης της νόσου.

Λεμφαδένας φρουρός

Ο φρουρός λεμφαδένας περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1825 στον καρκίνο του πέους και αργότερα μελετήθηκε αναλυτικά σε ασθενείς με μελάνωμα. Είναι ο πρώτος λεμφαδένας-σταθμός, στον οποίο μεταναστεύουν θεωρητικά καρκινικά κύτταρα από έναν πρωτοπαθή όγκο. Αν τα καρκινικά κύτταρα μπουν στο λεμφικό σύστημα, ο πρώτος λεμφαδένας (ο οποίος δεν είναι απαραίτητα ο πλησιέστερος στον όγκο) έχει τη μεγαλύτερη πιθανότητα να περιέχει καρκινικά κύτταρα. Σύμφωνα με τη θεωρία του λεμφαδένα φρουρού, ο πρώτος λεμφαδένας που δέχεται τη λεμφαγγειακή παροχέτευση ενός όγκου είναι και ο πρώτος σταθμός για τη λεμφογενή διάδοση του καρκίνου. Σε ορισμένες μορφές καρκίνου, η μετάσταση ξεκινά από τους γειτονικούς λεμφαδένες και στη συνέχεια επεκτείνεται στους πιο απομακρυσμένους, ακολουθώντας τη λεμφογενή οδό.

Ορμονικοί υποδοχείς

Τα κακοήγη νεοπλάσματα παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια στην εξελικτική τους πορεία. Αυτό αφορά στην ύπαρξη των ορμονικών υποδοχέων. Έτσι παρατηρείται συχνά σε ασθενείς πάσχοντες από συγκεκριμένο νεόπλασμα παρόμοιας σταδιοποίησης

και ιστολογικού τύπου να διαφέρει, ανοσοϊστοχημικά η κλινική πορεία και κατά συνέπεια και η πρόγνωση. Διάφορες έρευνες, έχουν οδηγήσει στην κατανόηση των μηχανισμών μέσω των οποίων συγκεκριμένες ορμόνες ρυθμίζουν την ανάπτυξη του όγκου και στην ανεύρεση δεικτών οι οποίοι βοηθούν στην πρόγνωση τόσο της πορείας της νεοπλασματικής νόσου όσο και στην αποτελεσματικότερη θεραπευτική προσέγγιση αυτής. Ο προσδιορισμός τους γίνεται ανοσοϊστοχημικά και η ανεύρεση και ποσοτικοποίησή τους στοχεύει στην επιλογή των ασθενών εκείνων που θα υποβληθούν σε επικουρική θεραπεία και ορμονοθεραπεία.

A. Οιστρογονικοί υποδοχείς

Οι οιστρογονικοί υποδοχείς είναι ειδικά μόρια - πρωτεΐνες που προσομοιάζουν το μόριο των οιστρογόνων και βρίσκονται εντός των κυττάρων. Η είσοδος των οιστρογόνων γίνεται πολύ εύκολα μέσω απλής διάχυσης λόγω διαφοράς στη συγκέντρωση της κυτταρικής μεμβράνης. Η περιεκτικότητα των όγκων σε ER & PR έχει προγνωστική σημασία. Συχνά όγκοι πλούσιοι σε υποδοχείς και καλά διαφοροποιημένοι αναπτύσσονται αργά και συμπεριφέρονται λιγότερο επιθετικά. Καθώς η νόσος εξελίσσεται όγκοι με αρνητικούς υποδοχείς μεθίστανται πιο συχνά στα όργανα της κοιλίας, ενώ όγκοι με θετικούς υποδοχείς μεθίστανται συχνότερα στα οστά. Μεγάλης σημασίας είναι η ανίχνευση του υποδοχέα HER2/neu ή RTK που ουσιαστικά είναι μια πρωτεϊνική κινάση EGFR και η αναστολή του με τη βοήθεια μονοκλωνικών αντισωμάτων δίνει πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα (Li et al, 2020; Καρβελάς et al., 2011).

Οι οιστρογονικοί και προγεστερονικοί υποδοχείς στα καρκινώματα του μαστού θεωρούνται από τους σημαντικότερους προγνωστικούς δείκτες. Υπάρχουν δύο είδη οιστρογονικών υποδοχέων: ο ER-a και ο ER-b. Ο ρόλος του οιστρογονικού υποδοχέα ER-a αποτελεί ότι μετά τη σύνδεση του με τον αντίστοιχο προσδέτη δρα ως μεταγραφικός παράγοντας και αλληλεπιδρά με την αλληλουχία ERE (estrogen-response elements), ως απάντηση στα οιστρογόνα. Ο ρόλος του οιστρογονικού υποδοχέα ER-b δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρος, αναφέρεται ότι είναι κατά κύριο λόγο ενεργοποιητικός της μεταγραφής. Οι γυναίκες που διαθέτουν θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς ER (+) έχουν γενικότερα καλύτερη πρόγνωση.

B. Προγεστερονικοί υποδοχείς

Οι προγεστερονικοί υποδοχείς PR (Progesterone- Receptor) ανήκει στην οικογένεια των πυρηνικών υποδοχέων που ρυθμίζουν την έκφραση των γονιδίων-στόχων όταν ανταποκρίνονται στα ορμονικά ερεθίσματα. Στο ανθρώπινο σώμα υπάρχουν δύο τύποι προγεστερονικών υποδοχέων: ο PR-α και ο PR-β οι οποίοι προέρχονται από το ίδιο γονίδιο. Η θετικότητα των οιστρογονικών υποδοχέων (ER) καθώς και των προγεστερονικών υποδοχέων (PR) συμβάλει σημαντικά στην πρόγνωση των ασθενών που έχουν θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες ή μεταστάσεις σε απομακρυσμένες περιοχές.

Πρόγνωση καρκίνου αναφορικά με τους ορμονικούς υποδοχείς

Σε κακοήθεις όγκους μαστού με θετική έκφραση ER-α και PR έχουν βρεθεί ελαφρώς υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης σε σχέση με τους κακοήθεις όγκους που ήταν αρνητικοί στους οιστρογονικούς και προγεστερονικούς υποδοχείς. Η πρώτη κατηγορία όγκων αναδεικνύει ότι η καλύτερη ανταπόκριση σχετίζεται με την ορμονική θεραπεία. Αντίστοιχα, αρκετοί μελετητές έχουν αναδείξει ότι πάνω από το 50% των ασθενών με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς ανταποκρίνονται σε θεραπεία με ταμοξιφένη, η οποία αναστέλλει τη λειτουργία του υποδοχέα ER-α.

Γ. Υποδοχέας HER2

Ο υποδοχέας HER2, αποτελεί πρωτεϊνικός υποδοχέας τυροσινικής κινάσης. Ονομάζεται ErbB2 ή HER2 ή NEU και ανήκει στην οικογένεια υποδοχέων EGF (επιδερμικού αυξητικού παράγοντα). Η ενίσχυση ή υπερέκφραση του ογκογονιδίου HER2 έχει αποδειχθεί ότι διαδραματίζει βασικό ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη συγκεκριμένων τύπων επιθετικού καρκίνου του μαστού. Πολλά από τα καρκινικά κύτταρα μπορεί να περιέχουν έως και 100% μεγαλύτερη συγκέντρωση HER2 από τα φυσιολογικά κύτταρα.

Καρκίνος μαστού

Ιστορικά στοιχεία για τον καρκίνο του μαστού

Τα πρώιμα ιατρικά συγγράμματα των αρχαίων Ελλήνων και Αιγυπτίων περιέγραφαν ασθένειες που είναι πιθανό να ήταν καρκίνοι. Περιστατικά καρκίνου του μαστού έχουν περιγραφεί από πολύ παλιά στους Αιγυπτιακούς παπύρους που βρέθηκαν στη Θήβα της Αιγύπτου το 1862, και είχαν καταγραφεί το 1600 π.Χ. Ο Ιπποκράτης (460 - 377 π.Χ.), ο «πατέρας της ιατρικής», περιέγραψε πολλούς τύπους ασθενειών, οι οποίες ήταν

πιθανότατα καρκίνοι του στομάχου, του ορθού, του μαστού, της μήτρας, του δέρματος και άλλων ανατομικών περιοχών.

Ίσως η πρώτη αναφερόμενη περίπτωση όγκου στον ανθρώπινο μαστό ήταν αυτή που καταγράφηκε από τον Έλληνα ιστορικό Ηρόδοτο (485-430 π.Χ.). Ο Ηρόδοτος έγραψε για την Άτοσσα, κόρη του Κύρου (Πέρση βασιλιά, 600-530 π.Χ.) και σύζυγο του Δαρείου Α' (Πέρση βασιλιά, 550-486 π.Χ.), αναφέροντας ότι «είχε έναν όγκο στο στήθος της, ο οποίος μετά από κάποιο χρονικό διάστημα εξελκώθηκε και κατά συνέπεια εξελίχθηκε σημαντικά.

Τα πρώτα κινεζικά ιατρικά γραπτά για τον καρκίνο του μαστού γράφτηκαν το 375 από τον διάσημο Κινέζο ταοϊστή και γιατρό Χονγκ Γκε. Στον πέμπτο τόμο αυτού του βιβλίου, περιέγραψε τον καρκίνο του μαστού ως «ένα εξόγκωμα, σκληρό σαν πέτρα, με μορφή που μοιάζει με πυρήνα από βατόμουρο ή καρύδι. Στη συνέχεια ο όγκος γινόταν όλο και μεγαλύτερος, φαινόταν σαν ο όγκος να ήταν στερεωμένος με ρίζες». Αυτές οι διηγήσεις χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν τον καρκίνο του μαστού για πάνω από 1.000 χρόνια πριν από τη χρήση της λέξης καρκίνος (Yan, 2013).

Επιδημιολογικά δεδομένα ασθενών με καρκίνο του μαστού

Ο καρκίνος του μαστού, ο οποίος αποτελεί τον πιο ευρέως διαδεδομένο καρκίνο πλέον παγκοσμίως, παρουσιάζει σημαντικές διαφορές τόσο ως προς τα αίτια όσο και ως προς τα παθολογικά χαρακτηριστικά του, με πολλές περιπτώσεις να παρουσιάζουν σταδιακή εξέλιξη και ευνοϊκές προοπτικές, ενώ άλλες εμφανίζουν έντονα επιθετική κλινική πορεία. Οι εκτιμώμενες νέες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού έφτασαν τα 2,3 εκατομμύρια το 2020, αντιπροσωπεύοντας το 11,7% όλων των νέων καρκίνων, και 684.996 περιπτώσεις πέθαναν από αυτή την ασθένεια (Sung et al., 2021). Προβλέπεται ότι μέχρι το 2050 θα υπάρχουν περίπου 3,2 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού παγκοσμίως (Hortobagyi et al., 2005), υποδεικνύοντας την επιτακτική ανάγκη για προληπτικά και θεραπευτικά μέτρα.

Στις περισσότερες δυτικές χώρες, το ποσοστό θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού έχει μειωθεί τα τελευταία χρόνια, λόγω των σύγχρονων στρατηγικών θεραπείας και της έγκαιρης ανίχνευσης. Παράλληλα όμως, έχει αυξηθεί η επίπτωση του καρκίνου του μαστού μετά την ευρεία υιοθέτηση του μαστογραφικού ελέγχου και συνεχίζει να αυξάνεται με τη γήρανση του πληθυσμού (Allemani et al., 2015).

Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού

Η οριστική αιτιολογία της καρκινογένεσης δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί, ωστόσο, πολλαπλοί γνωστοί παράγοντες κινδύνου συμβάλλουν στην εξέλιξη του καρκίνου του μαστού. Σύμφωνα με πολυάριθμες έρευνες, μερικοί από τους σημαντικότερους παράγοντες είναι το φύλο, η ηλικία και το επίπεδο οικονομικής ανάπτυξης σε μια συγκεκριμένη χώρα. Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού περιλαμβάνουν: αναπαραγωγικούς και ορμονικούς παράγοντες όπως την πρώιμη ηλικία εμμηναρχής, τη μεταγενέστερη ηλικία εμμηνόπαυσης, την προχωρημένη ηλικία πρώτου τοκετού, τον μικρό αριθμό τέκνων, περιορισμένο θηλασμό, τη χρήση ορμονικών σκευασμάτων κατά την εμμηνόπαυση. Περιλαμβάνουν περαιτέρω παράγοντες που αφορούν στον τρόπο ζωής όπως ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (BMI), η καθιστική ζωή και η κατανάλωση αλκοόλ. Συσχετίζεται τυχόν υπάρχουσα γενετική προδιάθεση όπως οι πιθανές μεταλλάξεις από τη γεννητική γραμμή γονιδίων υψηλής πιθανότητας, όπως τα γονίδια για τον καρκίνο του μαστού (π.χ. BRCA1 – 2, κ.α.).

Πρόληψη

Οι σύγχρονες προληπτικές στρατηγικές, που περιλαμβάνουν τον προληπτικό έλεγχο, τη χημειοπροφύλαξη και τη βιολογική πρόληψη, παρουσιάζουν αυξημένη ακρίβεια και αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με τις προηγούμενες. Το ποσοστό θνησιμότητας για τον καρκίνο του μαστού έχει μειωθεί. Παρ' όλα αυτά, ο καρκίνος του μαστού παραμένει η κύρια αιτία θνησιμότητας που σχετίζεται με τον καρκίνο στις γυναίκες ηλικίας 20-59 ετών.

Προσυμπτωματικός έλεγχος - Screening

Η έγκαιρη αναγνώριση αποτελεί τη θεμελιώδη βάση της πρόληψης του καρκίνου του μαστού. Η μαστογραφία είναι μια πολύ αποτελεσματική τεχνική διαλογής που χρησιμοποιεί ακτίνες X χαμηλής ενέργειας για τη λήψη λεπτομερών εικόνων του μαστού (Valastyan & Weinberg, 2011).

Διάγνωση

Βιοψία

Η βιοψία μαστού είναι μια διαγνωστική μέθοδος κατά την οποία λαμβάνεται ιστός ή υγρό από μια περιοχή του μαστού για να εξεταστεί μικροσκοπικά και να διαπιστωθεί αν πρόκειται για καρκίνο. Υπάρχουν διάφοροι τύποι βιοψίας:

- **Παρακέντηση με λεπτή βελόνα και αναρρόφηση (FNA: Fine Needle Aspiration):**

Λήψη κυττάρων με λεπτή βελόνα για κυτταρολογική εξέταση.

- **Βιοψία πυρήνα με κόπτουσα βελόνη (Core Needle biopsy):** Η πιο κοινή μέθοδος, που συνήθως απαιτεί υπερηχογραφικό έλεγχο για την εντόπιση όγκων, ακόμη και μη ψηλαφητών.

- **Βιοψία κενού (Vacuum biopsy):** Χρησιμοποιείται για βλάβες που δεν είναι ορατές με υπέρηχο, μικροαποτιτανώσεις ή πολύ μικρούς όγκους, και συνήθως γίνεται με στερεοτακτική καθοδήγηση μέσω μαστογραφίας.

- **Ανοικτή βιοψία:** Χειρουργική αφαίρεση του όγκου για περαιτέρω εξέταση.

Σταδιοποίηση – Σύστημα TNM

Η συμπεριφορά των καρκινικών όγκων καθορίζεται από το βαθμό κακοήθειας, από τον πολυμορφισμό, τον αριθμό μιτώσεων των νεοπλασματικών κυττάρων και από το κλινικό στάδιο της νόσου, το οποίο καθορίζεται μέσω του συστήματος TNM (Tumor-Nodes- Metastases). Χρησιμοποιείται κυρίως σε συμπαγείς όγκους και μπορεί να βοηθήσει στην προγνωστική σταδιοποίηση του καρκίνου.

Η παθολογοανατομική σταδιοποίηση (pTNM, pStage) βασίζεται σε δεδομένα που προκύπτουν από την παθολογοανατομική εξέταση των ιστών που λήφθηκαν από τον ασθενή κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Για την ακριβή σταδιοποίηση, είναι σημαντικό να υπάρχουν και οι απεικονιστικές ή/και εργαστηριακές εξετάσεις για να εντοπιστούν πιθανές μεταστάσεις, αν υπάρχουν.

Θεραπεία καρκίνου του μαστού

Οι πρωταρχικοί στόχοι της θεραπείας του μη μεταστατικού καρκίνου του μαστού είναι η εξάλειψη του όγκου από το μαστό και τους γύρω λεμφαδένες, καθώς και η αποφυγή της εμφάνισης μεταστατικής εξάπλωσης. Η πρωταρχική προσέγγιση για τη θεραπεία του μη μεταστατικού καρκίνου του μαστού περιλαμβάνει τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου και την εξέταση ή την αφαίρεση των κοντινών μασχαλιαίων λεμφαδένων. Επιπλέον, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας. Η

συστηματική θεραπεία μπορεί να χορηγηθεί πριν από τη χειρουργική επέμβαση (νεοεπικουρική), μετά τη χειρουργική επέμβαση (επικουρική) ή και τα δύο. Ο συγκεκριμένος τύπος καρκίνου του μαστού καθορίζει την κατάλληλη συστηματική θεραπεία, η οποία περιλαμβάνει ορμονοθεραπεία για όλους τους HR+ όγκους (με χημειοθεραπεία μερικές φορές απαραίτητη για ορισμένες ασθενείς), θεραπεία με βάση αντισώματα που κατευθύνονται από το ERBB2 με τραστοζουμάμπη συν χημειοθεραπεία για όλους τους ERBB2+ όγκους (με πρόσθετη ενδοκρινική θεραπεία εάν υπάρχει ταυτόχρονη θετικότητα HR) και μόνο χημειοθεραπεία για τον τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού (Waks & Winer, 2019).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διερευνηθεί η βιβλιογραφία και να παρουσιαστούν τα αποτελέσματα για τις παρενέργειες της ακτινοθεραπείας στο καρδιαγγειακό σύστημα σε ασθενείς που έχουν νοσήσει με καρκίνο του μαστού. Αρχικά θα παρουσιαστεί ο ρόλος της ακτινοθεραπείας, οι υποτύποι της ακτινοθεραπείας καθώς και ειδικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται. Θα αναφερθούν οι παρενέργειες της ακτινοθεραπείας σε γενικότερο πλαίσιο. Έπειτα θα παρατεθεί η μεθοδολογία διερεύνησης της βιβλιογραφίας που αφορά στα άρθρα που σχετίζονται με τις παρενέργειες της ακτινοθεραπείας στο καρδιαγγειακό σύστημα καθώς και τα αποτελέσματα αυτής. Τέλος θα πραγματοποιηθεί συζήτηση επί των αποτελεσμάτων.

Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαχείριση του καρκίνου του μαστού στο αρχικό στάδιο, το τοπικά προχωρημένο καθώς και στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού δεν έχει αλλάξει τις τελευταίες δεκαετίες, ωστόσο οι μέθοδοι χορήγησης της θεραπείας έχουν εξελιχθεί σημαντικά. Ειδικότερα, οι τεχνολογικές εξελίξεις επιτρέπουν μεγαλύτερη ευκολία και άνεση για τις ασθενείς κατά την τοπική ακτινοθεραπεία και διευρυμένες ενδείξεις ακτινοθεραπείας στη μεταστατική νόσο. Η υποκλασματοποίηση και η επιταχυνόμενη μερική ακτινοβολήση του μαστού, οι οποίες μειώνουν σημαντικά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας, έχουν αναδειχθεί ως κατάλληλες εναλλακτικές λύσεις

της συμβατικής ακτινοβολίας ολόκληρου του μαστού σε συγκεκριμένες υποομάδες νοσούντων. Αντίστοιχα η ακτινοθεραπεία με διαμόρφωση της έντασης, η ακτινοθεραπεία με προσαρμογή στην αναπνοή και η τεχνική τοποθέτησης σε πρηνή θέση προάγουν την αντιμετώπιση προκλήσεων σχετιζόμενων με ανατομικά ζητήματα και μειώνουν την τοξικότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία. Η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική και η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος συνεχίζουν να προωθούν τη διαχείριση της απομακρυσμένης μεταστατικής νόσου (McCloskey et al, 2017).

Η ακτινοθεραπεία αφορά την εφαρμογή ακτινοβολίας σε έναν όγκο με συγκεκριμένη ένταση. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η ακριβής εντόπιση του όγκου, ώστε η ακτινοβολήση να προστατεύει τους υγιείς ιστούς γύρω του, επιδιώκοντας το καλύτερο δυνατό θεραπευτικό αποτέλεσμα (Parker, James, Brawley, et al., 2018). Οι δύο τύποι ακτινοβολίας που χρησιμοποιούνται είναι α) η ακτινοβολία Χ υψηλής ενέργειας και β) η σωματιδιακή ακτινοβολία. Με τις σύγχρονες τεχνολογίες, η ακτινοθεραπεία επιτρέπει την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων με ακρίβεια, χωρίς να βλάπτει τους υγιείς ιστούς γύρω από τον όγκο (Gomez, Tang, Zhang, et al., 2019). Ο Κατευθυντήρας Πολλαπλών Φύλλων Μολύβδου (MLC) βοηθά τους επιστήμονες να στοχεύουν με ακρίβεια στους όγκους και να εφαρμόζουν ποικίλες τεχνικές ακτινοβολίας (Hall & Wall, 2003).

Η ακτινοθεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί πριν την εγχείρηση, μετά ή και κατά τη διάρκειά της, ανάλογα με τον τύπο του όγκου, το στάδιο της νόσου και τον θεραπευτικό στόχο. Η θεραπεία πραγματοποιείται μέσω συνεδριών, που διαρκούν συνήθως για μερικές εβδομάδες. Σε ορισμένους ασθενείς ίσως χρειαστεί πρόσθετη ακτινοβολήση, αλλά σε μικρότερη χρονική διάρκεια (Soran, Ozmen, Ozbas, et al., 2018). Υπάρχουν διάφορες κατηγορίες ακτινοθεραπείας: θεραπευτική/ριζική, επικουρική, συμπληρωματική και παρηγορητική. Η ριζική ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται σε ανεγχείρητους όγκους ή σε περιπτώσεις όπου η χειρουργική δεν ενδείκνυται. Η επικουρική ακτινοθεραπεία λειτουργεί βοηθητικά στη χειρουργική, περιορίζοντας τις πιθανότητες υποτροπής. Η συμπληρωματική εφαρμόζεται όταν ο όγκος δεν έχει αφαιρεθεί πλήρως, και η δόση της είναι παρόμοια με την ριζική. Η παρηγορητική ακτινοθεραπεία αποσκοπεί στην ανακούφιση από τα συμπτώματα και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής, κυρίως σε προχωρημένα στάδια και περιπτώσεις μεταστάσεων (Wang et al, 2003).

ΤΥΠΟΙ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Είδη ακτινοβολίας

Η ακτινοθεραπεία αξιοποιεί δύο βασικούς τύπους ακτινοβολίας: την υψηλής ενέργειας ακτινοβολία Χ και τη σωματιδιακή ακτινοβολία, η οποία περιλαμβάνει ηλεκτρόνια και πρωτόνια. Η εφαρμογή της μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε ως αυτόνομη θεραπεία, είτε ως μέρος ενός ολοκληρωμένου θεραπευτικού πλάνου. Ειδικότερα, η ακτινοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί είτε σε μία μόνο συνεδρία, όπως στην περίπτωση της ακτινοχειρουργικής (SRS), είτε σε επαναλαμβανόμενες εφαρμογές, ανάλογα με τις ανάγκες της κάθε περίπτωσης.

Η θεραπεία μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε εξωτερικά, μέσω στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας, είτε εσωτερικά, μέσω βραχυθεραπείας, κατά την οποία χρησιμοποιούνται ραδιενεργές πηγές τοποθετημένες είτε στην περιοχή του όγκου, όταν έχει προηγηθεί χειρουργική αφαίρεση, είτε εντός του ίδιου του καρκινικού όγκου. Ανάλογα με τον τύπο και το στάδιο του καρκίνου, καθώς και τους θεραπευτικούς στόχους, η ακτινοθεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί πριν από τη χειρουργική επέμβαση (προεγχειρητικά), μετά από αυτήν (μετεγχειρητικά) ή κατά τη διάρκεια της επέμβασης (διεγχειρητικά).

Τύποι ακτινοθεραπείας:

1. Ριζική ή Θεραπευτική Ακτινοθεραπεία: Πραγματοποιείται ως αποκλειστική μέθοδος θεραπείας.
2. Επικουρική ή Συμπληρωματική Ακτινοθεραπεία: Χρησιμοποιείται όταν η ακτινοθεραπεία δρα επικουρικά στο θεραπευτικό αποτέλεσμα της χειρουργικής επέμβασης για να μειωθεί η πιθανότητα επανεμφάνισης ή υποτροπής του καρκίνου
3. Παρηγορητική ή Ανακουφιστική Ακτινοθεραπεία: Εφαρμόζεται με σκοπό την ανακούφιση και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής της ασθενούς.

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η διαδικασία της ακτινοθεραπείας περιλαμβάνει συγκεκριμένα στάδια. Αρχικά γίνεται τρισδιάστατη μελέτη της περιοχής που θα ακτινοβοληθεί και επιλέγεται ο αριθμός των πεδίων από τις οποίες θα γίνει η ακτινοβολία. Η ασθενής πρέπει πάντα να βρίσκεται ακριβώς στην ίδια θέση και στάση, κάτω από το μηχάνημα.

Πιο συγκεκριμένα η ακτινοθεραπεία ξεκινά με **την διαδικασία της προσομοίωσης** όπου ο ιατρός και ο τεχνολόγος ακτινοθεραπείας τοποθετούν τον ασθενή στο μηχάνημα προσομοίωσης στην ίδια ακριβώς θέση που θα έχει και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Στη συνέχεια, διαμορφώνεται μια συσκευή ακινητοποίησης, η οποία προσαρμόζεται στο σώμα του ασθενή για να εξασφαλίσει την ακινησία του κατά τις μελλοντικές θεραπείες.



CQ Medical, 2024

Ταυτόχρονα, τοποθετούνται σημεία αναφοράς, είτε προσωρινά είτε μόνιμα, στο δέρμα ή στους μηχανισμούς ακινητοποίησης, για να διασφαλίσουν την ακριβή στόχευση των δεσμών ακτινοβολίας. Αυτές οι συσκευές ακινητοποίησης μπορεί να περιλαμβάνουν εκμαγεία, μαξιλάρια ή θερμοπλαστικές μάσκες για να διατηρείται η ίδια ακριβής θέση του σώματος σε κάθε συνεδρία.



CQ Medical, 2024

Συσκευές ακινητοποίησης

Οι συσκευές ακινητοποίησης είναι εργαλεία που χρησιμοποιούνται για να βοηθήσουν τους ασθενείς να παραμένουν σε σταθερή θέση κατά τη διάρκεια των ακτινοθεραπειών

τους. Υπάρχουν δύο βασικοί τύποι: οι προσαρμοσμένες και οι καθολικές, και οι περισσότεροι ασθενείς χρειάζονται τουλάχιστον μία για τη θεραπεία τους.

Προσαρμοσμένες συσκευές ακινητοποίησης Αυτές οι συσκευές φτιάχνονται ειδικά για τον κάθε ασθενή και προσαρμόζονται στο σώμα του. Συνήθεις τύποι είναι τα καλούπια ή τα εκμαγεία και τα στρώματα Vac-Lok. Αυτές οι συσκευές χρησιμοποιούνται για όλη τη διάρκεια της θεραπείας και στη συνέχεια απορρίπτονται.

Οι ακινητοποιητικές συσκευές θώρακα (wing boards) είναι συχνά απαραίτητες για την ακτινοθεραπεία του θώρακα, και ο ασθενής ξαπλώνει ανάσκελα με τα χέρια πάνω από το κεφάλι και το κεφάλι να στηρίζεται σε προσκέφαλο. Αυτό το προσκέφαλο μπορεί να είναι είτε γενικής χρήσης, είτε ειδικά προσαρμοσμένο για τον ασθενή.

Επαναχρησιμοποιούμενα στρώματα Vac-Lok: Τα στρώματα Vac-Lok περιέχουν μικρές μπάλες από φελιζόλ και τοποθετούνται πάνω στο σώμα του ασθενούς. Ο ασθενής ξαπλώνει πάνω στο στρώμα, η οποία διαμορφώνεται γύρω από το σώμα με τη βοήθεια μιας αντλίας κενού που απορροφά τον αέρα. Το στρώμα σκληραίνει και παίρνει το σχήμα του σώματος, κρατώντας τον ασθενή ακίνητο κατά τη διάρκεια της θεραπείας.



CQ Medical, 2024

Καθολικές συσκευές ακινητοποίησης Αυτές οι συσκευές είναι πιο ευέλικτες και μπορούν να προσαρμοστούν για διαφορετικούς ασθενείς. Ένα παράδειγμα είναι οι συσκευές ακινητοποίησης στήθους, που χρησιμοποιούνται για την ακτινοθεραπεία του μαστού. Υπάρχουν δύο τύποι: ο πρώτος τύπος για την ύπτια θέση (supine breast board) και ο δεύτερος τύπος για την πρηνή θέση (prone breast board).



CQ Medical, 2024

Στις καθολικές συσκευές ακινητοποίησης συμπεριλαμβάνονται και τα ακινητοποιητικά των χεριών (βραχίονες, καρποί). Τα άνω άκρα μπορούν να ακινητοποιηθούν ενώ ο ασθενής είναι ξαπλωμένος. Και στις δύο περιπτώσεις, τοποθετούνται ειδικές μάσκες πάνω από τον αγκώνα και το χέρι για να επιτευχθεί ακινητοποίηση με εξαιρετική αναπαραγωγικότητα. Χρησιμοποιούνται μαξιλάρια άνεσης κάτω από τον αγκώνα και το χέρι για την άνεση του ασθενούς.



CQ Medical, 2024

Η προσομοίωση εκτελείται στην κλίνη του μηχανήματος αξονικής τομογραφίας (CT), όπου γίνονται λήψεις 3D/4D εικόνες, οι οποίες προσφέρουν ανατομικές πληροφορίες του ασθενή. Στη συνέχεια, οι εικόνες αυτές εξετάζονται και διαμορφώνεται το θεραπευτικό πλάνο. Η διαδικασία προσομοίωσης διαρκεί συνήθως από 2 έως 4 ώρες.

Σχεδιασμός θεραπείας:

Ένα από τα πιο κρίσιμα στάδια στην εφαρμογή της ακτινοθεραπείας είναι ο σχεδιασμός της θεραπείας, ο οποίος αναπτύσσεται από μια ομάδα επαγγελματιών υγείας,

προκειμένου να επιτευχθεί ένα εξατομικευμένο πλάνο με μεγάλη ακρίβεια. Οι πληροφορίες που συλλέγονται κατά τη διάρκεια της προσομοίωσης, σε συνδυασμό με το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς, χρησιμοποιούνται για τη διαμόρφωση του θεραπευτικού πλάνου.

Με υπολογιστικά εργαλεία, ο ακτινοθεραπευτής ογκολόγος σε συνεργασία με τον ακτινοφυσικό και τον τεχνολόγο αναλύει και σχεδιάζει τη θεραπεία, χρησιμοποιώντας τρισδιάστατες ή και τετραδιάστατες απεικονίσεις της πάσχουσας περιοχής. Με αυτόν τον τρόπο, εντοπίζεται ο ακριβής στόχος ή οι στόχοι της θεραπείας.

Δοκιμαστική θεραπεία – Διασφάλιση ποιότητας

Αφού εγκριθεί το θεραπευτικό πλάνο που έχει δημιουργηθεί μέσω του σχεδιασμού, τα μέλη της ομάδας θεραπείας και οι ακτινοφυσικοί πρέπει να βεβαιωθούν ότι το πλάνο εφαρμογής αναπαράγεται σωστά στον γραμμικό επιταχυντή πριν από την έναρξη της θεραπείας. Σε πολλές περιπτώσεις, ιδίως για πιο σύνθετες θεραπείες, είναι απαραίτητη μια δοκιμαστική θεραπεία από την ομάδα ακτινοφυσικής, για να επιβεβαιωθεί η ακρίβεια και η ασφάλεια του σχεδιασμένου πλάνου θεραπείας.

ΤΥΠΟΙ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

1. Εξωτερική ακτινοθεραπεία (EBRT)

Η EBRT είναι ο συνηθέστερος τύπος ακτινοθεραπείας για γυναίκες με καρκίνο του μαστού. Κατά τη διάρκεια αυτής της θεραπείας, ο ασθενής ξαπλώνει στο κρεβάτι του γραμμικού επιταχυντή και ξεκινά η διαδικασία κατεύθυνσης δεσμών ακτινοβολίας προς τον όγκο στόχο. Ο γραμμικός επιταχυντής λειτουργεί από χώρο εκτός του σημείου όπου βρίσκεται ο ασθενής, όμως διασφαλίζεται η επικοινωνία με κάμερες, παράθυρα και σύστημα ενδοεπικοινωνίας για την παρακολούθηση της πορείας της θεραπείας.

Η σωστή ακινητοποίηση του ασθενούς είναι κρίσιμη για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, η οποία συνήθως διαρκεί λίγα λεπτά.

Ένας υποτύπος της εξωτερικής ακτινοθεραπείας είναι η **VMAT**.

Τεχνική VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy): Η ογκομετρική θεραπεία διαμορφωμένου τόξου είναι μία εξαιρετικά προηγμένη τεχνική ακτινοθεραπείας που χρησιμοποιείται στην θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Παρέχει ακτινοβολία με

μεγαλύτερη ακρίβεια και αποτελεσματικότητα από τις συμβατικές τεχνικές ακτινοθεραπείας.

Τα πλεονεκτήματα που παρουσιάζει η VMAT στο πλαίσιο της θεραπείας του καρκίνου του μαστού είναι τα εξής:

- Ακρίβεια στόχευσης: η VMAT επιτρέπει την ακρίβεια στόχευσης της ακτινοβολίας τον όγκο, ελαχιστοποιώντας παράλληλα την έκθεσή τους γύρω ιστούς στη συγκεκριμένη περίπτωση προστατεύοντας την έκθεση οργάνων όπως η καρδιά και οι πνεύμονες.
- Εξατομικευμένο σχέδιο θεραπείας: το VMAT με τη βοήθεια προγραμμάτων προσαρμόζει το σχέδιο θεραπείας με βάση το μέγεθος, το σχήμα, την θέση του όγκου και την ανατομία του ασθενούς.
- Κλιμάκωση της δόσης: αυτό σημαίνει ότι παράγεται υψηλότερη δόση ακτινοβολίας στον όγκο, ενώ παράλληλα ελαχιστοποιείται η δόση στους υγιείς ιστούς
- Μειωμένες παρενέργειες: λιγότερες βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες παρενέργειες για τους ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Αυτό μπορεί να βελτιώσει την συνολική ποιότητα ζωής τους μετά τη θεραπεία.
- Άνεση ασθενούς: Οι συνεδρίες της θεραπείας είναι συνήθως μικρότερες σε διάρκεια, κάτι το οποίο είναι σημαντικό για ασθενείς με καρκίνο του μαστού που χρειάζεται καθημερινή ακτινοθεραπεία αρκετό διάστημα.

2. IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy): Η Θεραπεία με Ακτινοβολία με Υποδοχική Επισκόπηση (IMRT - IntensityModulated Radiation Therapy) χρησιμοποιείται συχνά για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού και επιτρέπει την προσαρμογή της δόσης ακτινοβολίας επιτυγχάνοντας τη μέγιστη δόση στον όγκο. Με αυτή τη μέθοδο επιτυγχάνεται υποδιαίρεση των μεγάλων πεδίων ακτινοβολίας σε μικρότερα διαφορετικής έντασης, επιτυγχάνοντας την βελτιστοποίηση της κατανομής της ακτινοβολίας στον ασθενή.

3. 3D- CONFORMAL RADIOTHERAPY: Η τρισδιάστατη CRT, ή τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία, αντιπροσωπεύει μια προηγμένη τεχνική που επικεντρώνεται στη χρήση τρισδιάστατων εικόνων στη διαδικασία σχεδιασμού θεραπευτικού πλάνου. Με τη χρήση των εικόνων μπορεί να χορηγηθεί μία υψηλότερη

και πιο αποτελεσματική δόση ακτινοβολίας, προστατεύοντας τους γύρω ιστούς. Για τη χρήση 3D CRT χρησιμοποιούνται οι εξής απεικονιστικές τεχνολογίες: Υπολογιστική Τομογραφία (CT), Μαγνητική τομογραφία (MRI) και τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET).

4. 4DCT

Μια πρόσφατη καινοτομία στον τομέα της αξονικής τομογραφίας είναι η ανάπτυξη της τετραδιάστατης υπολογιστικής τομογραφίας (4DCT), η οποία επιτρέπει την απεικόνιση ενός τρισδιάστατου όγκου με κινούμενη δομή κατά τη διάρκεια μιας χρονικής περιόδου, δημιουργώντας έτσι ένα δυναμικό σύνολο δεδομένων όγκου. Η 4DCT έχει χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της μετατόπισης αυτών των χειρουργικών κλιπ που έχουν παραμείνει σε κοιλότητες λόγω της αναπνοής, προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η μερική ακτινοβολία του μαστού με εξωτερική δέσμη. Από τη χρήση της 4DCT προέκυψαν σημαντικές βελτιώσεις στον καθορισμό του θεραπευτικού στόχου και στη μείωση της ακτινοβολίας στους φυσιολογικούς ιστούς. Επιπλέον, η 4DCT έχει αξιοποιηθεί για τον εντοπισμό ασθενών με καρκίνο του αριστερού μαστού, για τις οποίες μπορεί να είναι κατάλληλη η θεραπεία με αναπνευστική προσαρμογή. Η αναπνευστική κίνηση προκαλεί διαφοροποιήσεις στη δόση που χορηγείται στην καρδιά, καθώς η μετατόπιση της καρδιάς εξαιτίας της αναπνοής επηρεάζει την ακτινοβολία. Οι ασθενείς που εμφανίζουν μεγαλύτερη κίνηση της καρδιάς, όπως καταγράφεται με τη χρήση 4DCT, μπορεί να ωφεληθούν από τη χρήση gating, η οποία επιτρέπει καλύτερη προστασία της καρδιάς από την ακτινοβολία.

5. DIBH: Ακτινοβολία με Συγκράτηση της Αναπνοής σε Βαθιά Εισπνοή:

Η τεχνική Συγκράτησης της Αναπνοής σε Βαθιά Εισπνοή (DIBH) εφαρμόζεται στην ακτινοθεραπεία για να μειώσει την ποσότητα ακτινοβολίας που απορροφά η καρδιά, κυρίως όταν η θεραπεία στοχεύει περιοχές του θώρακα. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, ο ασθενής αναπνέει βαθιά και κρατάει την αναπνοή του, με αποτέλεσμα οι πνεύμονες να γεμίζουν με αέρα και το μυοκάρδιο να απομακρύνεται από το στήθος.

Η DIBH μπορεί να εφαρμοστεί με δύο κύριες μεθόδους:

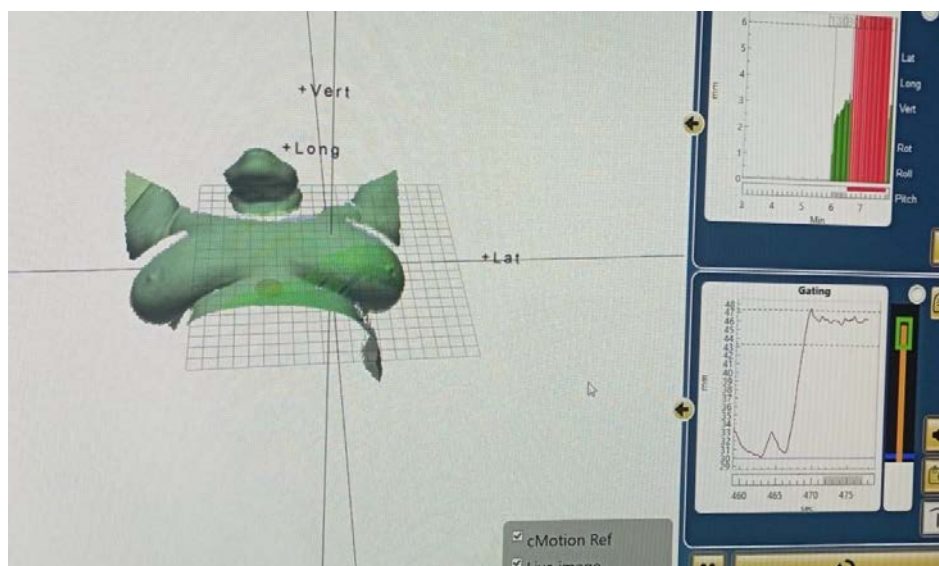
Voluntary DIBH (vDIBH): Ο ασθενής καθοδηγείται να κρατήσει την αναπνοή του σε συγκεκριμένα σημεία του αναπνευστικού κύκλου και η αναπνοή παρακολουθείται για να διασφαλιστεί η σωστή εφαρμογή της τεχνικής.

Moderate DIBH (mDIBH): Χρησιμοποιούνται συσκευές, όπως το ABC (Active Breathing Coordinator), οι οποίες παρακολουθούν τη ροή του αέρα και βοηθούν τον ασθενή να κρατήσει την αναπνοή του σε έναν καθορισμένο όγκο, εξασφαλίζοντας ακρίβεια στην ακτινοθεραπεία.

Η μέθοδος gating έχει σημαντικό ρόλο στην DIBH, καθώς η ακτινοβολία ενεργοποιείται μόνο όταν η αναπνοή του ασθενούς είναι εντός των προκαθορισμένων ορίων. Η DIBH αποτελεί μια σημαντική στρατηγική για την προστασία της καρδιάς από την ακτινοβολία, και σε συνδυασμό με άλλες τεχνικές, όπως η IMRT, μπορεί να επιτύχει ακόμα καλύτερα αποτελέσματα κατά τη θεραπεία περιοχών του θώρακα.



DIBH planning screen



DIBH gating

6. ΣΤΕΡΕΟΤΑΚΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΩΜΑΤΟΣ (SBRT)

Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιεί μια εξαιρετικά στοχευμένη δέσμη ακτινοβολίας που επικεντρώνεται στον όγκο με εξαιρετική ακρίβεια, εντός ενός χιλιοστού. Για το λόγο αυτό, χορηγείται μια υψηλή δόση στον όγκο του μαστού σε 2 έως 5 συνεδρίες. Όταν πραγματοποιείται σε μία μόνο συνεδρία, είναι γνωστή και ως Στερεοτακτική Ακτινοχειρουργική (SRS). (Bilski et al,2024)

Η SBRT αξιοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού σε άτομα που ενδέχεται να μην μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση, με εξαιρετικά αποτελέσματα όσον αφορά την καταπολέμηση του όγκου και την αισθητική εμφάνιση. Η θεραπεία επικεντρώνεται στον όγκο και είναι εξαιρετικά αποτελεσματική και βολική για την επικουρική θεραπεία των κοιλότητων που προκύπτουν από μερικές αφαιρέσεις του μαστού, επιτρέποντας στις ασθενείς να ολοκληρώνουν τις θεραπευτικές τους διαδικασίες μέσα σε μία εβδομάδα, με ελάχιστο έως καθόλου επιπλέον χρόνο στο θεραπευτικό κρεβάτι. (Jardel et al, 2019)



SBRT planning screen

7. ΒΡΑΧΥΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η βραχυθεραπεία είναι μια μορφή ακτινοθεραπείας όπου μια πηγή ακτινοβολίας τοποθετείται στο εσωτερικό μίας κοιλότητας και επιτρέπει την απευθείας χορήγηση υψηλότερης δόσης ακτινοβολίας στην περιοχή όπου βρισκόταν ο όγκος πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Μικροσκοπικές ποσότητες ραδιενεργού υλικού σφραγισμένες σε καθετήρες, σύρματα ή βελόνες τοποθετούνται απευθείας στον ιστό του όγκου ή στην κοιλότητα του όγκου (ως μετεγχειρητική θεραπεία). Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για να δώσει μια επιπλέον ενισχυτική δόση ακτινοβολίας μετά από ακτινοβολία ολόκληρου του μαστού.

Η βραχυθεραπεία είναι ένας τρόπος χορήγησης επιταχυνόμενης μερικής ακτινοβολίας μαστού (APBI) και παρέχει μεγαλύτερη δόση ακτινοβολίας σε μικρότερο χρονικό διάστημα. Δύο τύποι βραχυθεραπείας χρησιμοποιούνται για τον καρκίνο του μαστού, η ενδοκοιλιακή και η διάμεση:

Ενδοκοιλιακή βραχυθεραπεία (εσωτερική ακτινοβολία με μπαλόνι ή MammoSite): Η διαδικασία αυτή χρησιμοποιεί ένα καθετήρα με ένα μπαλόνι στην άκρη του, το οποίο τοποθετείται στο μαστό όπου υπήρχε ο καρκίνος. Ο σωλήνας βγαίνει από το δέρμα μέσω μιας μικρής οπής.

Βραχυθεραπεία υψηλής δόσης (HDR)

Αυτός ο τύπος εσωτερικής ακτινοθεραπείας παρέχει ακτινοβολία από εμφυτεύματα που τοποθετούνται κοντά ή μέσα στον όγκο (ή τους όγκους) στο σώμα. Παρέχει μια ακριβή, εξαιρετικά συμπακνωμένη δόση ακτινοβολίας απευθείας στην περιοχή όπου αφαιρέθηκε ο όγκος.

Περιορίζει την έκθεση στην ακτινοβολία στον υγιή περιβάλλοντα ιστό του μαστού, μειώνοντας ορισμένες από τις παρενέργειες που σχετίζονται με την τυπική ακτινοβολία. Μετά από μια σειρά θεραπειών, οι κατετήρες αφαιρούνται και δεν παραμένουν ραδιενεργά υλικά στο σώμα.

8. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ

Η θεραπεία με πρωτόνια μπορεί να στοχεύσει με ακρίβεια στους καρκινικούς όγκους παρέχοντας υψηλές δόσεις ακτινοβολίας. Το πλεονέκτημα αυτής της θεραπείας είναι ότι τα πρωτόνια, εξαιτίας της μάζας τους, είναι να μπορούν να μεταφερθούν σε συγκεκριμένο βάθος.

9. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΩΝ (IOERT – intraoperative electron therapy)

Η IOERT (διεγχειρητική ακτινοθεραπεία με ηλεκτρόνια) στον καρκίνο του μαστού εφαρμόζεται είτε για την ενίσχυση της ακτινοθεραπείας μετά τη χειρουργική επέμβαση είτε ως πλήρης μερική ακτινοβολήση κατά την επέμβαση διατήρησης του μαστού. Παράγει εξαιρετικά αποτελέσματα με τοπικό έλεγχο άνω του 90%, ακόμη και σε περιπτώσεις υψηλού κινδύνου, όπως οι τριπλά αρνητικοί καρκίνοι. Η θεραπεία μειώνει τις πιθανότητες λάθους, χάρη στην άμεση απεικόνιση του όγκου, επιτρέποντας την ακριβή χορήγηση υψηλών δόσεων σε μικρούς όγκους και εξασφαλίζοντας καλό αισθητικό αποτέλεσμα. Επίσης, η υψηλή εφάπαξ δόση μειώνει την ανάγκη για μακροχρόνια θεραπεία.

Πρηνής θέση

Για τις ασθενείς με καρκίνο του μαστού, η συνήθης θέση θεραπείας είναι η ύπτια, με τα δύο χέρια ακινητοποιημένα πάνω από το κεφάλι. Ωστόσο, η πρηνής θέση σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να προκαλέσει την καρδιά να πλησιάσει περισσότερο το πεδίο ακτινοβολίας, αυξάνοντας την έκθεση. Η πρηνής θέση μπορεί να χρησιμοποιηθεί με τεχνικές όπως η 3D-CRT ή η IMRT σε ασθενείς που απαιτούν μόνο θεραπεία του μαστού.

Ειδικές περιπτώσεις ανάλογα με την αφαίρεση ή μη του μαστού:

- Ακτινοθεραπεία στην απλή μαστεκτομή: Εφόσον πληρούνται κλινικές προϋποθέσεις (προχωρημένη σταδιοποίηση, διήθηση λεμφαδένων, περινευρική διήθηση) διενεργείται ακτινοθεραπεία θωρακικού τοιχώματος, έπειτα από την ολοκλήρωση της επικουρικής ακτινοθεραπείας.

- Ακτινοθεραπεία στη μερική μαστεκτομή: σε περιπτώσεις ογκεκτομής ή αλλιώς μερικής μαστεκτομής, ακολουθεί ακτινοθεραπεία με στόχο τη μείωση της πιθανότητας τοπικής υποτροπής και τη μείωση του κινδύνου μεταστάσεων σε άλλους ιστούς και όργανα του ασθενούς. Οι σύγχρονες μέθοδοι ακτινοθεραπείας περιορίζουν σημαντικά την εμφάνιση μακροχρόνιων επιπλοκών στον ασθενή επειδή επικεντρώνονται με ακρίβεια σε χιλιοστά στην περιοχή όπου έχει γίνει η αφαίρεση του όγκου, και στη συνέχεια επεκτείνεται σε ολόκληρη την περιοχή του μαστού με στόχο την ελαχιστοποίηση του φορτίου ακτινοβολίας στους παρακείμενους υγιείς ιστούς και τους λεμφαδένες. Πολλές φορές εφαρμόζεται ενισχυτική ακτινοθεραπεία (boost) στην κοίτη του όγκου βοηθώντας στον περιορισμό του κινδύνου επανεμφάνισης του καρκίνου στην συγκεκριμένη περιοχή.

- Ακτινοθεραπεία μετά από ολική μαστεκτομή: Σε ασθενείς που πάσχουν από αμφοτερόπλευρο καρκίνο, κάθε όγκος μπορεί να διαφέρει ιστολογικά και στη σταδιοποίηση, εξ' ου και θα υπάρχουν διαφορές στην αντιμετώπιση. Η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται με συνολική δόση 50Gy σε όλη την περιοχή του μαστού, παράλληλα και στους δύο μαστούς. Σε κάθε συνεδρία χορηγείται δόση 2Gy, χρησιμοποιώντας την τεχνική των εφαπτόμενων πεδίων. Στη συνέχεια, παρέχεται στον ασθενή ενισχυτική δόση 10-14Gy στην κοίτη του όγκου πέντε φορές ανά εβδομάδα. Κατά τη διάρκεια κάθε συνεδρίας, χορηγείται δόση 2Gy, είτε χρησιμοποιώντας φωτόνια, είτε χρησιμοποιώντας ηλεκτρόνια.

Η συμβατική μέθοδος (2D τεχνική) περιλαμβάνει τη χορήγηση δύο εφαπτόμενων πεδίων, χρησιμοποιώντας την τεχνική FiF και στους δύο μαστούς. Η ελικοειδής τομοθεραπεία, ή αλλιώς Helical Tomotherapy (HT) κάνει χρήση διαμορφούμενης έντασης πεδίων (IMRT) και παρέχει μια διαμορφωμένη δέσμη-βεντάλια, χρησιμοποιώντας έναν γραμμικό επιταχυντή 6 MV που τοποθετείται σε δακτύλιο που περιστρέφεται γύρω από τον ασθενή, καθώς προχωρά αργά μέσα από το άνοιγμα ατσάλινων σκελετών, με βασικό πλεονέκτημα τη συμμόρφωση ως προς την ομοιογενή

κατανομή της δόσης. Παράλληλα επιτυγχάνεται σημαντικά υψηλότερη ομοιογένεια της δόσης σε σύγκριση με τις τεχνικές IMRT και VMAT.

- Ακτινοθεραπεία σε ανεγχείρητους όγκους μαστού: πολλές φορές επιλέγεται η ανακουφιστική φροντίδα και θεραπεία ασθενών που έχουν ανεγχείρητους όγκους στο μαστό λόγω προχωρημένης σταδιοποίησης. Μπορεί να συνδιαστεί με χημειοθεραπεία και ορμονοθεραπεία. Ακολουθεί συνήθως η ακτινοθεραπεία στο μαστό, θώρακα και λεμφαδένες. Έπειτα από αυτό, προγραμματίζεται χειρουργική αντιμετώπιση μέσω μαστεκτομής είτε μερικής μαστεκτομής,

ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Στις πιο πρόσφατες οδηγίες κλινικής πρακτικής του NCCN για την ογκολογία (NCCN Guidelines, 2024) για τον καρκίνο του μαστού, δόθηκαν νέες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με διάφορες επιλογές ακτινοθεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της ακτινοθεραπείας ολόκληρου του μαστού (RT), της επιταχυνόμενης μερικής ακτινοβολίας του μαστού (APBI) ή της ακτινοβολίας μασχαλιαίων λεμφαδένων (RNI):

A. Επικουρική ακτινοθεραπεία μετά από χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού

Η ακτινοθεραπεία του διηθητικού καρκίνου του μαστού μετά από χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού περιλαμβάνει ακτινοβολία σε ολόκληρο τον μαστό, με ή χωρίς ενισχυτική δόση, APBI σε επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών και σε μεμονωμένες περιπτώσεις τη δυνατότητα παράλειψης της ακτινοβολίας.

Υποκλασματοποίηση Μαστού: Προτιμάται για ακτινοθεραπεία ολόκληρου του μαστού

Για τις περισσότερες γυναίκες που λαμβάνουν ακτινοβολία ολόκληρου του μαστού, οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν την υποκλασματοποίηση, μια συντομότερη πορεία θεραπείας που χρησιμοποιεί ελαφρώς υψηλότερες δόσεις ανά κλάσμα (>2 Gy/κλάσμα) και λιγότερα κλάσματα σε σύγκριση με τη συμβατική κλασματοποίηση (1,8-2,0 Gy/κλάσμα). Αυτού του τύπου η θεραπεία επιτυγχάνει αποτελέσματα που είναι «τουλάχιστον ισοδύναμα ή καλύτερα» από εκείνα που παρατηρούνται με τη συμβατική

κλασματοποίηση όσον αφορά τον τοπικό έλεγχο, την αισθητική του μαστού και την τοξικότητα.

Παράλειψη της ακτινοβολίας

Η πλήρης παράλειψη της RT είναι μια αποδεκτή επιλογή σε επιλεγμένες γυναίκες με χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής και κατάλληλη σε γυναίκες ηλικίας ≥ 70 ετών με θετικούς στους υποδοχείς οιστρογόνων, αρνητικούς λεμφαδένες και θα λάβουν επικουρική ορμονοθεραπεία.

Χρήση RNI (στοχευμένη ακτινοβολία λεμφαδένων)

Η RNI θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ≥ 4 θετικούς λεμφαδένες ή τοπικά προχωρημένους όγκους, θα πρέπει να εξετάζεται για ασθενείς με 1 έως 3 προσβεβλημένους λεμφαδένες όπως επίσης να εξετάζεται για επιλεγμένους ασθενείς με νόσο υψηλού κινδύνου αλλά αρνητική σε λεμφαδένες.

RT μετά από νεοεπικουρική θεραπεία

Μετά τη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία, οι ενδείξεις για RT θα πρέπει να καθοδηγούνται από το μέγιστο στάδιο της νόσου είτε από τα χαρακτηριστικά του όγκου πριν από τη χημειοθεραπεία κατά τη διάγνωση είτε από τα αποτελέσματα της παθολογίας μετά τη χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς με υπολειπόμενη λεμφαδενική νόσο μετά από νεοεπικουρική συστηματική θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνουν RNI.

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η ακτινοθεραπεία, αν και αποτελεσματική στη θεραπεία του καρκίνου, μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες στους υγιείς ιστούς και τα κύτταρα του οργανισμού, οι οποίες ενδέχεται να εκδηλωθούν κατά τη διάρκεια ή μετά την ολοκλήρωσή της. Συνήθως, αυτές οι παρενέργειες είναι προσωρινές και υποχωρούν με την κατάλληλη φροντίδα. Παρ' όλα αυτά, σε περίπτωση υψηλών δόσεων ακτινοβολίας, η ζημιά στους ιστούς και τα κύτταρα μπορεί να προκαλέσει πιο σοβαρές και μακροχρόνιες συνέπειες. Η εμφάνιση των παρενεργειών συνήθως ξεκινά από τη δεύτερη ή τρίτη εβδομάδα της θεραπείας και διαρκεί περίπου έναν μήνα μετά την ολοκλήρωσή της.

Η πιο συχνά αναφερόμενη παρενέργεια είναι η καταβολή, η οποία σχετίζεται με την περιοχή που ακτινοβολείται, τη δόση ακτινοβολίας, τη συχνότητα της θεραπείας, καθώς και τη συγχορήγηση άλλων θεραπειών, όπως η χημειοθεραπεία. Εκτός από τις

προσωρινές παρενέργειες, υπάρχουν και εκείνες που εμφανίζονται μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας και μπορεί να είναι μόνιμες. Η ένταση αυτών εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως η περιοχή ακτινοβολίας, η δόση και η διάρκεια της θεραπείας, αλλά και η ύπαρξη άλλων υποκείμενων νοσημάτων (π.χ., διαβήτη, καρδιοπάθειες, ΧΑΠ, κυκλοφορικές παθήσεις, αυξημένο BMI), καθώς και η χρήση ορισμένων φαρμάκων (π.χ., αντιπηκτικά).

Για τον καρκίνο του μαστού, οι κύριες παρενέργειες περιλαμβάνουν:

Γενικές παρενέργειες:

- **Αδυναμία και κόπωση:** Η καταβολή και η έντονη κούραση είναι συνήθεις και επηρεάζουν την καθημερινή δραστηριότητα του ασθενούς.
- **Απώλεια βάρους:** Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να χάσουν βάρος λόγω μειωμένης όρεξης ή άλλων αιτιών όπως οι αιματολογικές διαταραχές.
- **Μειωμένη όρεξη:** Ο ασθενής μπορεί να παρουσιάσει δυσκολία στην κατανάλωση τροφής, κάτι που επηρεάζει τη διατροφή του.
- **Αιματολογικές παρενέργειες:** Η ακτινοβολία μπορεί να μειώσει τα λευκά αιμοσφαίρια, τα αιμοπετάλια και να προκαλέσει αναιμία, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων και αιμορραγιών.
- **Διαταραχές γλυκόζης:** Η ακτινοβολία μπορεί να επηρεάσει τη ρύθμιση της γλυκόζης στο αίμα, προκαλώντας αυξήσεις ή μειώσεις στα επίπεδά της.
- **Διαταραχές ουρίας:** Αλλαγές στα επίπεδα της ουρίας μπορεί να εντοπιστούν, κάτι που μπορεί να σχετίζεται με τη λειτουργία των νεφρών.

Τοπικές παρενέργειες στο μαστό:

- **Δερματικός ερεθισμός και ξηροδερμία:** Η επιδερμίδα στην περιοχή του μαστού μπορεί να ερεθιστεί και να γίνει ξηρή και ευαίσθητη.
- **Λεμφοίδημα:** Η συγκέντρωση υγρού στους λεμφαδένες μπορεί να προκαλέσει πρήξιμο και δυσφορία στην περιοχή του μαστού ή του άνω άκρου.
- **Πόνος και πάχυνση δέρματος:** Το δέρμα στην περιοχή του μαστού μπορεί να γίνει επώδυνο και να παρουσιάσει πάχυνση λόγω της θεραπείας.

- **Λιπώδης νέκρωση:** Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να εμφανιστεί νέκρωση των λιπών στον μαστό, προκαλώντας διόγκωση ή σκληρότητα στην περιοχή.
- **Αλλαγές στο μέγεθος του μαστού:** Οι αλλαγές στο μέγεθος και το σχήμα του μαστού είναι συχνές και μπορεί να είναι μόνιμες.
- **Εξέλκωση και ερυθρότητα:** Η ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει δερματικές πληγές και φλεγμονή, καθώς και ερυθρότητα και απολέπιση.
- **Μετακτινική δερματίτιδα:** Μια φλεγμονώδης αντίδραση του δέρματος που μπορεί να συμβεί μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας.
- **Νευροπάθεια βραχιονίου πλέγματος:** Η ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει βλάβες στα νεύρα που επηρεάζουν τη λειτουργία του άνω άκρου.

Ειδικότερες παρενέργειες στον πνεύμονα:

- Ακτινική πνευμονίτιδα, ίνωση. Η πνευμονική ίνωση εμφανίζεται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοβολία για νεοπλασίες (πνεύμονα, μαστό).

Τα άτομα που έχουν παρουσιάσει πνευμονίτιδα μπορεί να αναπτύξουν πνευμονική ίνωση μετά από 6-12 μήνες. Εκδηλώνεται με τα εξής συμπτώματα: βήχας, θωρακικό άλγος, δύσπνοια, πυρετός και ακτινολογικά ευρήματα.

Ακτινική πνευμονίτιδα

Η πνευμονίτιδα από ακτινοβολία συνήθως εμφανίζεται 2-3 μήνες (με εύρος 1-6 μήνες) μετά την ολοκλήρωση της θεραπευτικής ακτινοβολίας. Τα συμπτώματα της πνευμονίτιδας είναι η αιφνίδια έναρξη δύσπνοιας, ξηρός βήχας, επώδυνος θώρακας, πυρετός.

Η παθογένεια της οξείας πνευμονίτιδας από ακτινοβολία παραμένει άγνωστη, αν και ενδέχεται να συμβαίνουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας του οργανισμού στην ακτινοβολία. Διαγνωστικά, υπάρχει αύξηση λευκών αιμοσφαιρίων, CRP, υποξαιμία, και μειωμένη ικανότητα διάχυσης αερίων στους πνεύμονες. Η ακτινογραφία θώρακος μπορεί να δείξει οζώδη ή κυψελιδικά διηθήματα στην ακτινοβοληθείσα περιοχή. Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την πνευμονίτιδα από ακτινοβολία. Χορηγείται πρεδνιζόνη ως συνήθης πρακτική.

ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Η μεθοδολογία της ανασκόπησης πραγματοποιήθηκε βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών PRISMA που δημοσιεύτηκαν το 2009 (Moher D. Et al). Για τη διεξαγωγή της μελέτης ανασκοπήθηκαν άρθρα στη βάση δεδομένων Pubmed και η αναζήτηση συμπεριέλαβε άρθρα της τελευταίας δεκαετίας. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν radiotherapy, breast cancer, cardiac side effects, σε όλους τους πιθανούς συνδυασμούς.

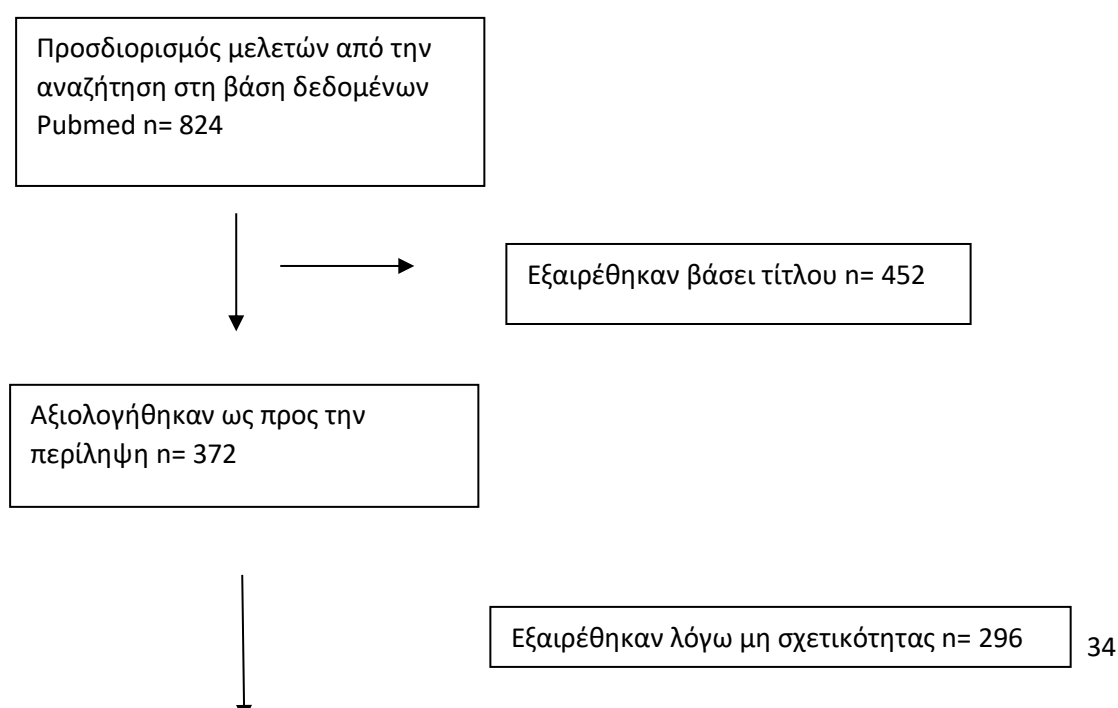
Κριτήρια επιλογής για την ένταξη μελετών στην ανασκόπηση:

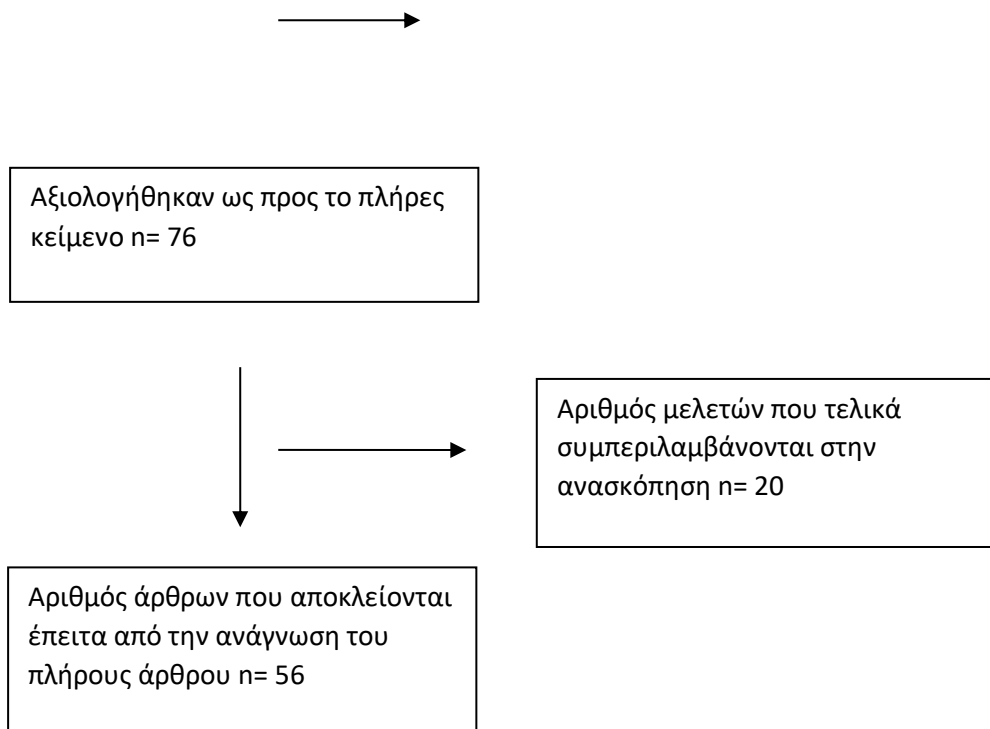
- Πρωτογενείς μελέτες.
- Μελέτες που έγιναν αποκλειστικά σε ενήλικες ασθενείς (≥ 18 ετών).
- Δείγμα αποτελούμενο από ασθενείς που έπασχαν από καρκίνο μαστού και έλαβαν ακτινοθεραπεία
- Μελέτες δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα με διαθέσιμες περιλήψεις.

Κριτήρια αποκλεισμού μελετών από την ανασκόπηση:

- Δευτερογενείς μελέτες (ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις, κατευθυντήριες οδηγίες), περιλήψεις διατριβών, πρωτόκολλα ερευνών.
- Μελέτες που έγιναν σε ζώα και ανήλικους ασθενείς.
- Δημοσιευμένες μελέτες σε οποιαδήποτε άλλη γλώσσα πλην της αγγλικής.

Τελικά, συμπεριλήφθηκαν 20 άρθρα στην ανασκόπηση. Παρακάτω παρατίθεται το διάγραμμα ροής:





ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Οι παρενέργειες που σχετίζονται με την ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οι οποίες επηρεάζουν το καρδιαγγειακό σύστημα είναι πολυάριθμες και ποικίλες, με σημαντικές κλινικές επιπτώσεις. Ο κίνδυνος εμφάνισης παρενεργειών στο μυοκάρδιο και καρδιαγγειακό σύστημα είναι πολυπαραγοντικός.

Εξαρτάται τόσο από: α) τις δόσεις της ακτινοθεραπείας, β) την εξατομικευμένη κατάσταση της καρδιαγγειακής υγείας και από γ) τη χορήγηση καρδιοτοξικών θεραπειών.

A) Δόσεις ακτινοθεραπείας

Οι παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την καρδιακή δόση περιλαμβάνουν τον όγκο του στόχου, τη θέση του στόχου και το στάδιο της νόσου. Οι μεγαλύτεροι όγκοι και το προχωρημένο στάδιο οδηγούν γενικά σε μεγαλύτερους όγκους-στόχους ακτινοβολίας και, εάν βρίσκονται δίπλα στην καρδιά, μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική καρδιακή δόση. Η ακτινοθεραπεία στον αριστερό μαστό έχει επίσης συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο και καρδιακό θάνατο σε σύγκριση με τον δεξιό μαστό.

B) Εξατομικευμένοι παράγοντες - συννοσηρότητες

Η νεαρή ηλικία κατά τη στιγμή της θεραπείας μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα μακροχρόνιων παρενεργειών στο μυοκάρδιο. Η παρουσία προϋπαρχόντων παραγόντων καρδιακού κινδύνου και συννοσηροτήτων, όπως το ιστορικό ισχαιμικής καρδιακής νόσου, η υπέρταση, ο διαβήτης και το οικογενειακό ιστορικό, αυξάνουν επίσης την πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών σε ένα άτομο.

Γ) Συστηματικές θεραπείες

Διάφορες συστηματικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται για κακοήθειες στο μαστό, όπως οι ανθρακυκλίνες, οι ταξάνες, η κυκλοφωσφαμίδη και η τραστουζουμάμπη, έχουν ενοχοποιηθεί για καρδιακή τοξικότητα και μπορεί να είναι επιβαρυντικοί στις επιδράσεις της ακτινοθεραπείας, ενώ συνεχίζονται οι έρευνες για τους νεότερους παράγοντες ανοσοθεραπείας (Chin et al, 2024).

Αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ισχαιμικής καρδιοπάθειας: Η ακτινοθεραπεία στον αριστερό μαστό έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Οι μηχανισμοί που υποκρύπτουν αυτή τη συσχέτιση περιλαμβάνουν φλεγμονώδεις διεργασίες και βλάβες στο ενδοθήλιο, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε αθηρωματική πλάκα και στενώσεις.

Σε μία μελέτη που διεξήχθη μεταξύ του 1958 με το 2001, σε δείγμα 2168 γυναικών που έλαβαν ακτινοθεραπεία για καρκίνο του μαστού, ανέδειξε ότι τα ποσοστά μείζονων στεφανιαίων επεισοδίων αυξάνονται μετά από πέντε χρόνια σε αναλογία 7,4% ανά Gy από λήψη ακτινοθεραπείας. Η εμφάνιση ισχαιμικών επεισοδίων ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς που ακτινοβολήθηκαν στην αριστερή πλευρά του θώρακα και η εμφάνιση ισχαιμίας παραμένει στις ακτινοβολημένες ασθενείς για μία 20ετία (Darby et al., 2013). Σε μελέτη των Wennstig et al. (2020), σε δείγμα 60 γυναικών αναδείχθηκε ότι η επίπτωση (incidence) της ισχαιμικής καρδιοπάθειας αυξάνεται σε ασθενείς με καρκίνο μαστού που έχουν λάβει επικουρική ακτινοθεραπεία, ιδιαίτερα σε γυναίκες που έχουν ακτινοβοληθεί στην αριστερή μεριά. Η ίδια μελέτη αναφέρει ότι οι γυναίκες που είχαν καρκίνο μαστού είχαν σημαντικά μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικής καρδιοπάθειας συγκριτικά με αυτές που νοσούσαν. Περιγράφεται αντίστοιχα ότι το ποσοστό εμφάνισης ισχαιμικής καρδιοπάθειας είναι ανάλογο με τη δόση που έχει λάβει η κάθε ασθενής και την τεχνική χορήγησης ακτινοθεραπείας.

Οι Milo et al (2020), αναφέρουν σε δεκαετή μελέτη με δείγμα 22, 056 ασθενών στη Δανία, οι οποίες έλαβαν ακτινοθεραπεία καθοδηγούμενη υπό αξονικό τομογράφο, ότι

υπήρχε αυξημένη επίπτωση ισχαιμικών επεισοδίων ιδιαίτερα στις στεφανιαίες αρτηρίες στις ακτινοβοληθέντες από την αριστερή μεριά σε σχέση με την δεξιά μεριά. Περιγράφεται επίσης ότι η ακτινοθεραπεία υπό αξονικό τομογράφο επιφέρει καλύτερα αποτελέσματα στη μείωση των σχετικών παρενεργειών, συγκριτικά με απλή χορήγηση ακτινοβολίας, σε ποσοστό 1.7% στη δεκαετία.

Διερευνήθηκε σε αντίστοιχη μελέτη των Wennstig et al (2022) το ποσοστό των ασθενών με καρκίνο μαστού που είχαν υποβληθεί σε πρωτογενή αγγειοπλαστική (PCI) λόγω ισχαιμικών επεισοδίων. Η μελέτη έλαβε χώρα στη Σουηδία από το 1992 έως το 2012, όπου η ακτινοβολήση του αριστερού θώρακα συγκριτικά με τη δεξιά μεριά αύξανε το ποσοστό της πιθανότητας αγγειοπλαστικής μετά από θρομβοεμβολικό επεισόδιο. Επίσης, η εμφάνιση των ισχαιμικών επεισοδίων σε ασθενείς με Ca μαστού, σε χρονική διάρκεια 25 ετών ήταν 7% σε ακτινοβολήση της αριστερής μεριάς σε σχέση με 4,4% σε ασθενείς που είχαν ακτινοβολήσει τη δεξιά μεριά.

Οι Giordano et al (2005) διερεύνησαν σε βάθος χρόνου τη μείωση του κινδύνου θανάτου από ισχαιμική καρδιοπάθεια (ΙΚ) λόγω ακτινοθεραπείας για καρκίνο του μαστού. Συμμετείχαν 27.283 γυναίκες που διαγνώστηκαν με καρκίνο του μαστού μεταξύ 1973 και 1989 που έλαβαν επικουρική ακτινοθεραπεία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι γυναίκες με αριστερό μαστό, οι οποίες δέχονται περισσότερη ακτινοβολία στην καρδιά, είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιμότητας από ΙΚ για τις διαγνώσεις πριν το 1980. Ωστόσο, από το 1980 και μετά, η διαφορά στη θνησιμότητα μεταξύ αριστερού και δεξιού μαστού μειώθηκε σημαντικά.

Η εμφάνιση επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής και θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ογκολογικούς ασθενείς με καρκίνο του μαστού σχετίζεται με την αυξημένη ηλικία, το κάπνισμα και την παχυσαρκία, το διαβήτη, τη δυσλιπιδαιμία και τη χορήγηση ανθρακυκλινών στο πλαίσιο χημειοθεραπείας (Mery et al, 2020).

Καρδιακή Ανεπάρκεια: Η ακτινοθεραπεία μπορεί να προκαλέσει βιολογικές βλάβες στην καρδιαγγειακή δομή, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας και της αγγειοπάθειας. Οι βλάβες αυτές συχνά σχετίζονται με την έκθεση των καρδιακών ιστών σε ιοντίζουσες ακτινοβολίες. Μία Ολλανδική μελέτη σε ογκολογικούς ασθενείς που είχαν λάβει μέση δόση 6,8 Gy, τα ποσοστά καρδιακής ανεπάρκειας δεν ήταν αυξημένα σε σχέση με ασθενείς που δεν είχαν λάβει ακτινοθεραπεία. Υπήρχε όμως

θετική συσχέτιση, δηλαδή αύξηση του ποσοστού ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, σε ασθενείς που είχαν λάβει ανθρακυκλίνες ή/και trastuzumab.

Καρδιοτοξικότητα: Πολλά ογκολογικά φάρμακα προκαλούν καρδιοτοξικότητα ή αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων. Η δοξορουβικίνη και άλλες ανθρακυκλίνες μπορούν να προκαλέσουν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που αναπτύσσεται με δόσοεξαρτώμενο τρόπο και αντανακλά το σχηματισμό τοξικών μεταβολιτών του φαρμάκου στην καρδιά. Οι στοχευμένες θεραπείες ενοχοποιούνται για καρδιακή ανεπάρκεια και αυξημένα καρδιαγγειακά επεισόδια όπως φαίνεται από την υψηλότερη από την αναμενόμενη συχνότητα εμφάνισης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας σχετιζόμενης με ανθρακυκλίνη που εμφανίστηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δοξορουβικίνη και το αντίσωμα κατά του HER2 Trastuzumab (Babiker et al., 2018). Οι Puckett et al. (2021) πραγματοποίησαν μία μελέτη (CAROLE) στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, στη Νέα Υόρκη, όπου διερεύνησαν την ύπαρξη καρδιοτοξικότητας σε 200 ασθενείς με καρκίνο μαστού, οι οποίοι είχαν λάβει είτε καρδιοτοξική φαρμακευτική θεραπεία, είτε ακτινοθεραπεία, είτε συνδυασμό των δύο είτε τίποτα εκ των δύο. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν ότι πάνω από 50% των ασθενών παρουσίαζαν κλινικά ευρήματα καρδιοτοξικότητας, με παθολογικά ευρήματα στις ασθενείς που είχαν λάβει καρδιοτοξική ακτινοθεραπεία, καρδιοτοξική χημειοθεραπεία και τον συνδυασμό των δύο, χωρίς ιδιαίτερες στατιστικές διαφορές. Η συγκεκριμένη έρευνα παρουσίασε την αυξημένη εμφάνιση καρδιαγγειακών βλαβών σε αυτόν τον πληθυσμό, οι οποίες απαιτούσαν αυξημένη παρακολούθηση και θεραπεία.

Οι Lee, Zhang, Yuan και Wu διερεύνησαν τον κίνδυνο καρδιοτοξικότητας που προκύπτει σε ασθενείς με καρκίνο μαστού που έχουν λάβει χημειοθεραπεία με ανθρακυκλίνη και ακτινοθεραπεία. Τα αποτελέσματα της έρευνας σε 3489 ασθενείς έδειξαν ότι η λήψη ανθρακυκλινών, ακτινοθεραπείας ή ο συνδυασμός και των δύο συνέβαλε στην εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων καρδιοτοξικότητας, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια και η στεφανιαία νόσος. Συγκεκριμένα, η επικουρική ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με την χορήγηση καρδιοτοξικής χημειοθεραπείας αυξάνει την καρδιοτοξικότητα και για αυτό το λόγο πρέπει να παρέχεται με συγκεκριμένες τεχνικές καρδιοπροστασίας (Lee et al., 2017).

Ο συνδυαστικός ρόλος της τρανστουζουμάμπης (trastuzumab) που χορηγείται ως στοχευμένη θεραπεία σε ασθενείς με θετικό HER2, μαζί με τη χορήγηση επικουρικής

ακτινοθεραπείας έχει μελετηθεί σε έρευνα των Cao et al., στην Κίνα (Cao et al, 2015). Τα αποτελέσματα παρουσίασαν ότι σε ασθενείς με πρότερη φυσιολογική καρδιολογική λειτουργία, η χορήγηση τρανστουζουμάμπης με ακτινοθεραπεία δεν επέφερε καρδιοτοξικότητα. Όμως, η πιθανή αύξηση στις δόσεις της ακτινοθεραπείας οδηγούσε σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης βλάβης στο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας.

Μία παρόμοια μελέτη διεξήχθη το 2019 στη Βοστώνη (Abouegylah et al, 2019), κατά την οποία διερευνήθηκε εάν ασθενείς με θετικούς υποδοχείς HER2, οι οποίες λάμβαναν τρανστουζουμάμπη και έκαναν ακτινοθεραπεία παρουσίαζαν καρδιοτοξικότητα. Σε δείγμα 202 ασθενών από το 2000 έως το 2014, όσοι έλαβαν ακτινοθεραπεία από την αριστερή πλευρά του θώρακα παρουσίασαν αρρυθμία (14,2% έναντι 1% στη δεξιά πλευρά). Υπήρχε συσχέτιση της ισοδύναμης ομοιόμορφης δόσης στο μυοκάρδιο με μείωση του κλάσματος εξώθησης σε ποσοστό άνω του 10%.

Η ακτινοθεραπεία με την χορήγηση τρανστουζουμάμπης φαίνεται να επηρεάζει την εικόνα του μυοκαρδίου μέσω απεικονιστικών τεχνικών, όπως ο υπέρηχος καρδιάς. Συγκεκριμένα, σε 110 ασθενείς στις ΗΠΑ, μελετήθηκαν αναδρομικά οι αλλαγές που διαφαινόταν στα υπερηχογραφήματα καρδιάς, όπως υπερτροφία μυοκαρδίου, κολπική ή κοιλιακή υπερτροφία, υποκινητικότητα, μειωμένο κλάσμα εξώθησης και διαταραχές στις βαλβίδες. Τα ευρήματα ανέδειξαν ότι ανάλογα με τη μέση δόση ακτινοβολίας που είχε λάβει κάθε ασθενής και την τοποθεσία του όγκου, συσχετιζόντουσαν θετικά με την εμφάνιση των βλαβών (Nack et al, 2019).

Βλάβες στη δομή του μυοκαρδίου: Η ακτινοβολία από τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού μπορεί να προκαλέσει σημαντική βλάβη σε συγκεκριμένα τμήματα της καρδιάς, με υψηλότερες δόσεις να οδηγούν σε συχνότερη βλάβη. Αυτό τονίζει τη σημασία του περιορισμού της έκθεσης στην ακτινοβολία σε όλες τις περιοχές της καρδιάς κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η έρευνα των Taylor et al., εξέτασε την επίδραση της ακτινοβολίας από τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού σε συγκεκριμένα τμήματα της καρδιάς, κυρίως στην αριστερή κοιλία (ΑΚ) και τις στεφανιαίες αρτηρίες, σε γυναίκες που υπέστησαν σημαντικά καρδιαγγειακά επεισόδια. Η μελέτη περιλάμβανε 456 γυναίκες που έλαβαν ακτινοθεραπεία για καρκίνο του μαστού μεταξύ 1958 και 2001. Διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες με αριστερό καρκίνο του μαστού παρουσίασαν υψηλότερες δόσεις ακτινοβολίας στην ΑΚ και τις στεφανιαίες αρτηρίες, σε σύγκριση με τις γυναίκες με δεξιό καρκίνο του μαστού,

γεγονός που συνδέεται με αυξημένη συχνότητα καρδιοαγγειακής βλάβης. Πιο συγκεκριμένα, οι γυναίκες με αριστερό καρκίνο του μαστού παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερες δόσεις ακτινοβολίας στην ΑΚ (μέση δόση 8,3 Gy) σε σύγκριση με τις γυναίκες με δεξιό καρκίνο του μαστού (0,6 Gy), γεγονός που συσχετίστηκε με υψηλότερη συχνότητα βλάβης στην ΑΚ. Η συχνότητα βλάβης στην ΑΚ ήταν υψηλότερη στην κορυφή της καρδιάς, ακολουθούμενη από τις πρόσθιες και μεσοκοιλιακές περιοχές. Στη στεφανιαία αρτηριοπάθεια, οι γυναίκες με αριστερό καρκίνο του μαστού είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα βλάβης στην αριστερή εμπρόσθια κατιούσα (LAD) και στην κυκλική αρτηρία, με αντίστοιχες διαφορές στις δόσεις ακτινοβολίας (Taylor et al, 2018).

Στη μελέτη BACCARAT των Walker et al (2020), αξιολογήθηκε η επίδραση της ακτινοθεραπείας στη λειτουργία του μυοκαρδίου και συγκεκριμένα της αριστερής κοιλίας, σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, μέσω υπερηχοκαρδιογραφίας. Το δείγμα ήταν 64 ασθενείς με καρκίνο του αριστερού μαστού, στους οποίους αναλύθηκε η παραμόρφωση σε διάφορες στιβάδες του μυοκαρδίου, σε περιοχές της αριστερής κοιλίας (βασική, μέση, απική) και σε εδάφη στεφανιαίων αρτηριών. Διαπιστώθηκε σημαντική μείωση σε όλες τις στιβάδες του μυοκαρδίου 6 μήνες μετά την ακτινοθεραπεία μέσω μέτρησης της συνολικής διαμήκουσ τάσης (LS) στην ενδοκαρδιακή στιβάδα.

Γενικές βλάβες στο μυοκάρδιο: Μία μελέτη στις σκανδιναβικές χώρες της Δανίας και Σουηδίας (McGale et al, 2011) διερεύνησε την εμφάνιση καρδιοαγγειακών παθήσεων που σχετίζονται με την ακτινοβολία σε μεγάλη πληθυσμιακή ομάδα γυναικών με καρκίνο του μαστού, οι οποίες παρακολουθήθηκαν έως και 30 χρόνια σε προοπτική βάση. Ο κίνδυνος που σχετίζεται με την ακτινοβολία μελετήθηκε συγκρίνοντας γυναίκες με αριστερούς και δεξιού όγκους: 34.825 γυναίκες (48%) έλαβαν ακτινοθεραπεία. Στις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε ακτινοβολία, η μέση δόση ακτινοβολίας στην καρδιά ήταν 6,3 Gy για αριστερούς όγκους και 2,7 Gy για δεξιούς όγκους. Η θνησιμότητα ήταν παρόμοια για τις γυναίκες με αριστερούς και δεξιούς όγκους, αλλά οι αναλογίες εμφάνισης καρδιοαγγειακών βλαβών όπως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη, περικαρδίτιδα και βαλβιδοπάθεια ήταν αυξημένες για τις ακτινοβολημένες γυναίκες (αριστερά vs δεξιά).

Στην Κορέα μία αντίστοιχη έρευνα εξέτασε τη μακροχρόνια καρδιοτοξικότητα από την ακτινοθεραπεία (ΑΚΘ) του καρκίνου του μαστού σε γυναίκες της Ασίας (Chang et al., 2017). Καταγράφηκαν δεδομένα από ασθενείς με καρκίνο του μαστού στην Κορέα που υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού και ακολούθως σε ΑΚΘ σε διάστημα 12 ετών. Η συχνότητα οξέων στεφανιαίων επεισοδίων (ΟΣΕ) και καρδιαγγειακής θνησιμότητας εκτιμήθηκε σε σχέση με την πλευρικότητα του καρκίνου. Από τις 2.577 γυναίκες, το 3.7% ήταν παχύσαρκες και το 3.4% είχαν ιστορικό καπνίσματος. Η 10ετής συσσωρευτική επίπτωση των ΟΣΕ ήταν 2.96%, με μέσο χρόνο εμφάνισης 5.2 χρόνια. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική διαφορά μεταξύ των γυναικών με αριστερούς ή δεξιούς όγκους. Τα ευρήματα δείχνουν ότι ο επιπλέον κίνδυνος από την ακτινοθεραπεία για τον καρκίνο του μαστού είναι μικρός για υγιείς γυναίκες, οι οποίες συνήθως δεν καπνίζουν, έχουν χαμηλότερο βάρος και λιγότερους παράγοντες κινδύνου.

Η αναδρομική μελέτη των Chung et al. στόχευε να προσδιορίσει αν η επικουρική ακτινοθεραπεία αυξάνει τον κίνδυνο καρδιοτοξικότητας σε Ασιάτισσες γυναίκες με καρκίνο του μαστού, εστιάζοντας σε παράγοντες που σχετίζονται με την κάθε ασθενή. Συγκεκριμένα, περιλάμβανε 1294 γυναίκες που υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση για καρκίνο του μαστού όπου 520 ασθενείς έλαβαν και 774 ασθενείς δεν έλαβαν επικουρική ακτινοθεραπεία μεταξύ Ιανουαρίου 2005 και Μαΐου 2013. Μελετήθηκε η εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου που σχετίζεται με τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, όπως η στηθάγχη, το έμφραγμα, η ισχαιμική καρδιοπάθεια, η καρδιακή ανεπάρκεια ή η κολπική μαρμαρυγή. Το ιστορικό υπέρτασης και διαβήτη θεωρήθηκαν αρνητικοί παράγοντες κινδύνου, ενώ η τακτική φυσική άσκηση ήταν προστατευτικός παράγοντας.

Στη μελέτη των Wollschlager et al (2017) εξετάστηκε εάν η σύγχρονη ακτινοθεραπεία για τον τοπικό-περιοχικό καρκίνο του μαστού αυξάνει τη μακροχρόνια καρδιαγγειακή νοσηρότητα. Συμμετείχαν 11.982 γυναίκες που διαγνώστηκαν με καρκίνο του μαστού στη Γερμανία μεταξύ 1998 και 2008. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν σημαντική διαφορά στη νοσηρότητα από καρδιαγγειακά επεισόδια μεταξύ των γυναικών με αριστερό (εκτεθειμένο σε ακτινοβολία) και δεξί μαστό. Σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια ήταν η ηλικία κατά τη διάγνωση, η χημειοθεραπεία, η υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία και η χρόνια νεφρική νόσος.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ακτινοθεραπεία για τον καρκίνο του μαστού έχει αυξήσει, τουλάχιστον μέχρι πρόσφατα, τον κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικής καρδιοπάθειας, περικαρδίτιδας και νόσου των βαλβίδων. Οι γυναίκες με ισχαιμική καρδιοπάθεια πριν από τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού φαίνεται να είχαν υψηλότερο κίνδυνο σε σχέση με άλλες γυναίκες.

Ένα άλλο σημαντικό στοιχείο είναι ότι οι μελέτες αναδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο για τον καρκίνο που εμφανίζεται στον αριστερό μαστό ο οποίος αποδίδεται στην υψηλότερη έκθεση της καρδιάς στην ακτινοβολία. Παρόλο που έρευνες υποστηρίζουν υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας για την ακτινοθεραπεία του αριστερού μαστού, ορισμένες μελέτες δεν επιβεβαιώνουν αυτή τη σύνδεση. Ο κίνδυνος φαίνεται να επιμένει για πολλά χρόνια, με τις σημαντικές διαφορές στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα να είναι εμφανείς μετά από αρκετά χρόνια.

Οι εξελίξεις στις τεχνικές προστασίας από την ακτινοβολία μπορεί να έχουν μειώσει τους καρδιαγγειακούς κινδύνους που σχετίζονται με την ακτινοθεραπεία για τον αριστερό μαστό, αλλά η μακροχρόνια ασφάλεια των σύγχρονων τεχνικών ακτινοθεραπείας παραμένει αβέβαιη. Οι μελέτες υπογραμμίζουν την ανάγκη για ελαχιστοποίηση της καρδιακής έκθεσης, ειδικά στις περιπτώσεις του αριστερού μαστού, και τη σημασία της συνέχισης της έρευνας για νέες τεχνικές ακτινοθεραπείας όπως η ακτινοβολία σε ύπτια θέση. Επίσης, επισημαίνεται η ανάγκη για καλύτερη πρόωπη ανίχνευση της καρδιοτοξικότητας από την ακτινοθεραπείας, καθώς οι σύγχρονες τεχνικές έχουν μειώσει, αλλά όχι εξαλείψει, τον κίνδυνο καρδιαγγειακών προβλημάτων.

Διάφορες μελέτες αναδεικνύουν ότι οι σύγχρονες τεχνικές ακτινοθεραπείας, οι οποίες χρησιμοποιούν προηγμένο υπολογιστικό σχεδιασμό και τρισδιάστατη απεικόνιση, φαίνεται να μειώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με τις παλαιότερες μεθόδους ακτινοθεραπείας. Συμπερασματικά, ενώ οι σύγχρονες μέθοδοι ακτινοθεραπείας έχουν μειώσει τους καρδιαγγειακούς κινδύνους, είναι απαραίτητο να γίνουν περαιτέρω βελτιώσεις στην προστασία από την ακτινοβολία και στην παρακολούθηση του καρδιαγγειακού συστήματος, ιδιαίτερα για ασθενείς με καρκίνο του μαστού που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία για τον αριστερό μαστό.

Η τακτική και συστηματική παρακολούθηση των ασθενών από εξειδικευμένο προσωπικό κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας είναι θεμελιώδους σημασίας. Αυτή η προληπτική προσέγγιση επιτρέπει την έγκαιρη διάγνωση και παρέμβαση για τις ενδεχόμενες παρενέργειες, προάγοντας έτσι τη συνολική υγεία και ποιότητα ζωής των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abdel-Razeq, H., Tamimi, F., Abujamous, L., Edaily, S., Abunasser, M., Bater, R., & Salama, O. (2021). Germline Mutations Among Patients with Triple-Negative Breast Cancer: Regional Perspectives. *Cancer Management and Research*, 13, 4597–4604. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S316470>
2. Abouegylah, M., Braunstein, L. Z., Alm El-Din, M. A., Niemierko, A., Salama, L., Elebrashi, M., ... & Taghian, A. G. (2019). Evaluation of radiation-induced cardiac toxicity in breast cancer patients treated with Trastuzumab-based chemotherapy. *Breast cancer research and treatment*, 174, 179-185.
3. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual

- data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015; 385(9972): 977–1010.
4. Amanda J. Kerr, David Dodwell, Paul McGale, Francesca Holt, Fran Duane, Gurdeep Mannu, Sarah C. Darby, Carolyn W. Taylor, (2022). Adjuvant and neoadjuvant breast cancer treatments: A systematic review of their effects on mortality, *Cancer Treatment Reviews*, Volume 105
 5. Arnould, L., Gelly, M., Penault-Llorca, F., Benoit, L., Bonnetain, F., Migeon, C., Cabaret, V., Fermeaux, V., Bertheau, P., Garnier, J., Jeannin, J. F., & Coudert, B. (2006). Trastuzumab-based treatment of HER2-positive breast cancer: an antibody-dependent cellular cytotoxicity mechanism? *British Journal of Cancer* 2006 94:2, 94(2), 259–267. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602930>
 6. Attai, D. J., Cowher, M. S., Al-Hamadani, M., Schoger, J. M., Staley, A. C., & Landercasper, J. (2015). Twitter social media is an effective tool for breast cancer patient education and support: patient-reported outcomes by survey. *Journal of Medical Internet Research*, 17(7), e4721. <https://doi.org/10.2196/jmir.4721>
 7. Babiker, Hani M., et al. (2018). "Cardiotoxic effects of chemotherapy: A review of both cytotoxic and molecular targeted oncology therapies and their effect on the cardiovascular system." *Critical reviews in oncology/hematology* 126: 186-200.
 8. Bellanger, M., Zeinomar, N., Tehranifar, P., & Terry, M. B. (2018). Are global breast cancer incidence and mortality patterns related to country-specific economic development and prevention strategies? *Journal of Global Oncology*, 2018(4), 1–16. <https://doi.org/10.1200/JGO.17.00207/ASSET/IMAGES/LARGE/JGO.17.00207F3.JPEG>
 9. Benoîte, M. et al. (2020). "Cardiovascular disease events within 5 years after a diagnosis of breast cancer." *BMC cancer* 20, 1-8.
 10. Bethea, T. N., Rosenberg, L., Hong, C. C., Troester, M. A., Lunetta, K. L., Bandera, E. V., Schedin, P., Kolonel, L. N., Olshan, A. F., Ambrosone, C. B., & Palmer, J. R. (2015). A case-control analysis of oral contraceptive use and breast cancer subtypes in the African American Breast Cancer

- Epidemiology and Risk Consortium. *Breast Cancer Research*, 17(1), 1–13.
<https://doi.org/10.1186/S13058-015-0535-X/FIGURES/1>
11. Boeckel, Naomi B., et al. (2020). "Heart failure after treatment for breast cancer." *European journal of heart failure* 22.2, p. 366-374.
 12. Bottomley, A., Reijneveld, J. C., Koller, M., Flechtner, H., Tomaszewski, K. A., Greimel, E., Ganz, P. A., Ringash, J., O'Connor, D., Kluetz, P. G., Tafuri, G., Grønvold, M., Snyder, C., Gotay, C., Fallowfield, D. L., Apostolidis, K., Wilson, R., Stephens, R., Schünemann, H., ... van de Poll-Franse, L. (2019). Current state of quality of life and patient-reported outcomes research. *European Journal of Cancer*, 121, 55–63.
<https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2019.08.016>
 13. Bradley, J.A. and Mendenhall, N.P. (2017) 'Novel radiotherapy techniques for breast cancer,' *Annual Review of Medicine*, 69(1), pp. 277–288.
<https://doi.org/10.1146/annurev-med-042716-103422>.
 14. Brewer, H. R., Jones, M. E., Schoemaker, M. J., Ashworth, A., & Swerdlow, A. J. (2017). Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Research and Treatment*, 165(1), 193–200. <https://doi.org/10.1007/S10549-017-4325-2/TABLES/4>
 15. Cao, L., Cai, G., Chang, C., Yang, Z. Z., Feng, Y., Yu, X. L., ... & Chen, J. Y. (2015). Early cardiac toxicity following adjuvant radiotherapy of left-sided breast cancer with or without concurrent trastuzumab. *Oncotarget*, 7(1), 1042.
 16. Casali, P., Licitra, L., Costantini, M., Santoro, A., Viterbori, P., Bajetta, E., & Bruzzi, P. (1997). Quality of life assessment and clinical decision-making. *Annals of Oncology*, 8(12), 1207–1211.
<https://doi.org/10.1023/A:1008276901910>
 17. Catsburg, C., Miller, A. B., & Rohan, T. E. (2015). Active cigarette smoking and risk of breast cancer. *International Journal of Cancer*, 136(9), 2204–2209. <https://doi.org/10.1002/IJC.29266>
 18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2012). Cancer screening - United States: Discovery Service for University of Thessaly. <https://eds.p.ebscohost.com/eds/detail/detail?vid=0&sid=f049cb1b-ef05-4433-893c>

e5f64606bff2%40redis&bdata=JnNpdGU9ZWRzLWxpdmU%3d#AN=104508807&db=asn

19. Chang, Jee Suk et al. (2017). "Radiation-related heart disease after breast cancer radiation therapy in Korean women." *Breast cancer research and treatment* vol. 166,1, 249-257. doi:10.1007/s10549-017-4398-y
20. Chen, H., Wu, J., Zhang, Z., Tang, Y., Li, X., Liu, S., Cao, S., & Li, X. (2018). Association between BRCA status and triple-negative breast cancer: A meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 9(AUG), 383866. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2018.00909/BIBTEX>
21. Cheng, Y.-J. et al. (2017) Long-term cardiovascular risk after radiotherapy in women with breast cancer, *Journal of the American Heart Association*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5524103/> (Accessed: 29 October 2024).
22. Chin, V., Finnegan, R.N., Keall, P., Otton, J., Delaney, G.P. and Vinod, S.K. (2024), Overview of cardiac toxicity from radiation therapy. *J Med Imaging Radiat Oncol*. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.13757>
23. Cho, H. S., Mason, K., Ramyar, K. X., Stanley, A. M., Gabelli, S. B., Denney, D. W., & Leahy, D. J. (2003). Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. *Nature* 2003 421:6924, 421(6924), 756–760. <https://doi.org/10.1038/nature01392>
24. Chung, S.Y., Oh, J., Chang, J.S., Shin, J., Kim, K.H., Chun, K.-H., Keum, K.C., Suh, C.-O., Kang, S.-M. and Kim, Y.B. (2021) 'Risk of cardiac disease in patients with breast cancer: impact of patient-specific factors and individual heart dose from three-dimensional radiation therapy planning', *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 110(2), pp. 473–481. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.12.053>.
25. Coates, A., Porzsolt, F., & Osoba, D. (1997). Quality of life in oncology practice: Prognostic value of EORTC QLQ-C30 scores in patients with advanced malignancy. *European Journal of Cancer*, 33(7), 1025–1030. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(97\)00049-X](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(97)00049-X)
26. Cohen, L., Manion, L., & Morrison, K. (2017). Surveys, longitudinal, cross-sectional and trend studies. *Research Methods in Education*, 334–360. <https://doi.org/10.4324/9781315456539-17>

27. Colditz, G. A. (2007). Decline in breast cancer incidence due to removal of promoter: Combination estrogen plus progestin. *Breast Cancer Research*, 9(4), 1–3. <https://doi.org/10.1186/BCR1736/METRICS>
28. CQ Catalog Innovations Guide (2024). Available at: https://cqmedical.com/CQM1/Resources/Innovations-Guide/CQCATALOG_1_Innovations-Guide.pdf (Accessed at 07/12/2024).
29. Darby, Sarah C., et al. (2013). "Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer." *New England Journal of Medicine* 368.11,p. 987-998.
30. De Aguiar, S. S., Bergmann, A., & Mattos, I. E. (2014). Quality of life as a predictor of overall survival after breast cancer treatment. *Quality of Life Research*, 23(2), 629–639. <https://doi.org/10.1007/S11136-013-0476-8/TABLES/6>
31. DeSantis, C., Ma, J., Bryan, L., & Jemal, A. (2014). Breast cancer statistics, (2013). *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 64(1), 52–62. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21203>
32. Druesne-Pecollo, N., Touvier, M., Barrandon, E., Chan, D. S. M., Norat, T., Zelek, L., Hercberg, S., & Latino-Martel, P. (2012). Excess body weight and second primary cancer risk after breast cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Research and Treatment*, 135(3), 647–654. <https://doi.org/10.1007/S10549-012-2187-1/TABLES/1>
33. Efficace, F., Collins, G. S., Cottone, F., Giesinger, J. M., Sommer, K., Anota, A., Schlussek, M. M., Fazi, P., & Vignetti, M. (2021). Patient-Reported Outcomes as Independent Prognostic Factors for Survival in Oncology: Systematic Review and Meta-Analysis. *Value in Health*, 24(2), 250–267. <https://doi.org/10.1016/J.JVAL.2020.10.017>
34. Elizalde, P. V., Russo, R. I. C., Chervo, M. F., & Schillaci, R. (2016). ErbB-2 nuclear function in breast cancer growth, metastasis and resistance to therapy. *Endocrine-Related Cancer*, 23(12), T243–T257. <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0360>
35. Elmore, J. G., Armstrong, K., Lehman, C. D., & Fletcher, S. W. (2005). Screening for Breast Cancer. *JAMA*, 293(10), 1245–1256. <https://doi.org/10.1001/JAMA.293.10.1245>

36. Giordano, Sharon H et al. (2005). "Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer." *Journal of the National Cancer Institute* vol. 97,6, p. 419-24. doi:10.1093/jnci/dji067
37. Hamood, R., Hamood, H., Merhasin, I., & Keinan-Boker, L. (2018). Chronic pain and other symptoms among breast cancer survivors: prevalence, predictors, and effects on quality of life. *Breast Cancer Research and Treatment*, 167(1), 157–169. <https://doi.org/10.1007/S10549-017-4485-0/FIGURES/5>
38. Hortobagyi, G. N., de la Garza Salazar, J., Pritchard, K., Amadori, D., Haidinger, R., Hudis, C. A., Khaled, H., Liu, M. C., Martin, M., Namer, M., O'Shaughnessy, J. A., Shen, Z. Z., & Albain, K. S. (2005). The Global Breast Cancer Burden: Variations in Epidemiology and Survival. *Clinical Breast Cancer*, 6(5), 391–401. <https://doi.org/10.3816/CBC.2005.N.043>
39. Howard, M., Pfaff, K., Sattler, D., Dolovich, L., Marshall, D., Zwarenstein, M., & Upshur, R. (2022). Achieving holistic, quality-of-life focused care: description of a Compassion Care Community initiative in Canada. *Health Promotion International*, 37(3), 1–11. <https://doi.org/10.1093/HEAPRO/DAAC067>
40. Jung, S., Wang, M., Anderson, K., Baglietto, L., Bergkvist, L., Bernstein, L., van den Brandt, P. A., Brinton, L., Buring, J. E., Heather Eliassen, A., Falk, R., Gapstur, S. M., Giles, G. G., Goodman, G., Hoffman-Bolton, J., Horn-Ross, P. L., Inoue, M., Kolonel, L. N., Krogh, V., ... Smith-Warner, S. A. (2016). Alcohol consumption and breast cancer risk by estrogen receptor status: in a pooled analysis of 20 studies. *International Journal of Epidemiology*, 45(3), 916–928. <https://doi.org/10.1093/IJE/DYV156>
41. Junttila, T. T., Akita, R. W., Parsons, K., Fields, C., Lewis Phillips, G. D., Friedman, L. S., Sampath, D., & Sliwkowski, M. X. (2009). Ligand-Independent HER2/HER3/PI3K Complex Is Disrupted by Trastuzumab and Is Effectively Inhibited by the PI3K Inhibitor GDC-0941. *Cancer Cell*, 15(5), 429–440. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.03.020>
42. Kashian, N., & Jacobson, S. (2020). Factors of Engagement and Patient-Reported Outcomes in a Stage IV Breast Cancer Facebook Group. *Health Communication*, 35(1), 75–82. <https://doi.org/10.1080/10410236.2018.1536962>

43. Key, T. (2013). Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *The Lancet Oncology*, 14(10), 1009–1019. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70301-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70301-2)
44. Kispert, S., & McHowat, J. (2017). Recent insights into cigarette smoking as a lifestyle risk factor for breast cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 9, 127–132. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S129746>
45. Knight, J. A., Fan, J., Malone, K. E., John, E. M., Lynch, C. F., Langballe, R., Bernstein, L., Shore, R. E., Brooks, J. D., Reiner, A. S., Woods, M., Liang, X., & Bernstein, J. L. (2017). Alcohol consumption and cigarette smoking in combination: A predictor of contralateral breast cancer risk in the WECARE study. *International Journal of Cancer*, 141(5), 916–924. <https://doi.org/10.1002/IJC.30791>
46. Kwong, Y., Mel, A.O., Wheeler, G. and Troupis, J.M. (2015), 4DCT review. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, 59: 545-554. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12326>
47. Lee, C. H., Jun-Fu, Z., Yuan, K. S. P., Wu, A. T., & Wu, S. Y. (2019). Risk of cardiotoxicity induced by adjuvant anthracycline-based chemotherapy and radiotherapy in young and old Asian women with breast cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*, 195(7), 629-639.
48. Li Y, Yang D, Yin X, et al. (2020). Clinicopathological Characteristics and Breast Cancer–Specific Survival of Patients With Single Hormone Receptor–Positive Breast Cancer. *JAMA Netw Open*.;3(1): e1918160. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.18160
49. Lima, S. M., Kehm, R. D., & Terry, M. B. (2021). Global breast cancer incidence and mortality trends by region, age-groups, and fertility patterns. *EClinicalMedicine*, 38. <https://doi.org/10.1016/J.ECLINM.2021.100985>
50. Makarem, N., Chandran, U., Bandera, E. V., & Parekh, N. (2013). Dietary fat in breast cancer survival. *Annual Review of Nutrition*, 33(Volume 33, 2013), 319–348. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-NUTR-112912-095300/CITE/REFWORKS>
51. Marmot, M. G., Altman, D. G., Cameron, D. A., Dewar, J. A., Thompson, S. G., & Wilcox, M. (2013). The benefits and harms of breast cancer

- screening: an independent review. *British Journal of Cancer* 2013 108:11, 108(11), 2205–2240. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.177>
52. McCloskey, Susan A; Lee, Steve P; Steinberg, Michael L. (2011). Roles and types of radiation in breast cancer treatment: early breast cancer, locoregionally advanced, and metastatic disease. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 23(1):p 51-57, | DOI: 10.1097/GCO.0b013e3283425401
 53. McCloskey, Susan A; Lee, Steve P; Steinberg, Michael L. (2011). Roles and types of radiation in breast cancer treatment: early breast cancer, locoregionally advanced, and metastatic disease. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 23(1):p 51-57| DOI: 10.1097/GCO.0b013e3283425401
 54. McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson NO, Bennet AM, Fornander T, Gigante B, Jensen MB, Peto R, Rahimi K, Taylor CW, Ewertz M. (2011). Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol.* Aug;100(2):167-75. doi: 10.1016/j.radonc.2011.06.016. PMID: 21752480.
 55. McGuire A, Brown JAL, Malone C, McLaughlin R, Kerin MJ. (2015). Effects of Age on the Detection and Management of Breast Cancer. *Cancers*; 7(2):908-929. <https://doi.org/10.3390/cancers7020815>
 56. Megari, K. (2013). Quality of life in chronic disease patients Quality of life. *Health Psychology Research*, 1(3), e27. <https://doi.org/10.4082/hpr.2013.e27>
 57. Mehrgou, A., & Akouchekian, M. (2016). The importance of BRCA1 and BRCA2 genes mutations in breast cancer development. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 30(1), 369. /pmc/articles/PMC4972064/
 58. Nack, E., Koffer, P. P., Blumberg, C. S., Leonard, K. L., Huber, K. E., Fenton, M. A., ... & Hepel, J. T. (2020). New cardiac abnormalities after radiotherapy in breast cancer patients treated with Trastuzumab. *Clinical Breast Cancer*, 20(3), 246-252.
 59. Nielsen, D. L., Andersson, M., & Kamby, C. (2009). HER2-targeted therapy in breast cancer. *Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. Cancer Treatment Reviews*, 35(2), 121–136. <https://doi.org/10.1016/J.CTRV.2008.09.003>

60. Pourzand, A., Fakhree, M. B. A., Hashemzadeh, S., Halimi, M., & Daryani, A. (2011). Hormone receptor status in breast cancer and its relation to age and other prognostic factors. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, 5, BCBCR-S7199.
61. Puckett, L. L., Saba, S. G., Henry, S., Rosen, S., Rooney, E., Filosa, S. L., ... & Lee, L. (2021). Cardiotoxicity screening of long-term, breast cancer survivors—the CAROLE (Cardiac-Related Oncologic Late Effects) Study. *Cancer medicine*, 10(15), 5051-5061.
62. Rehammar, J. C., Jensen, M. B., McGale, P., Lorenzen, E. L., Taylor, C., Darby, S. C., ... & Ewertz, M. (2017). Risk of heart disease in relation to radiotherapy and chemotherapy with anthracyclines among 19,464 breast cancer patients in Denmark, 1977–2005. *Radiotherapy and Oncology*, 123(2), 299-305.
63. Religioni, U. (2020a). Cancer incidence and mortality in Poland. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 8(2), 329–334. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2019.12.014>
64. Rutqvist, L. E., Rose, C., & Cavallin-ståhl, E. (2003). A Systematic Overview of Radiation Therapy Effects in Breast Cancer. *Acta Oncologica*, 42(5–6), 532–545. <https://doi.org/10.1080/02841860310014444>
65. Salerno, K.E. (2017) NCCN guidelines update: Evolving radiation therapy recommendations for breast cancer, JNCCN. Available at: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/15/5S/article-p682.xml?print&content=pdf-7340> (Accessed: 29 October 2024).
66. Sardar, Partha, et al. (2017). "Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis." *Clinical cardiology* 40.2, 73-81.
67. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*; 71(3): 209–49.
68. 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.
<https://doi.org/10.3322/CAAC.21660>
69. Talhouet, S. De, Peron, J., Vuilleumier, A., Friedlaender, A., Viassolo, V., Ayme, A., Bodmer, A., Treilleux, I., Lang, N., Tille, J. C., Chappuis, P. O., Buisson, A., Giraud, S., Lasset, C., Bonadona, V., Trédan, O., & Labidi-Galy, S. I. (2020). Clinical outcome of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations according to molecular subtypes. *Scientific Reports* 2020 10:1, 10(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63759-1>
 70. Taylor, Carolyn, et al. (2018). "Cardiac structure injury after radiotherapy for breast cancer: cross-sectional study with individual patient data." *Journal of Clinical Oncology* 36.22: 2288-2296.
 71. Toriola, A. T., & Colditz, G. A. (2013). Trends in breast cancer incidence and mortality in the United States: Implications for prevention. *Breast Cancer Research and Treatment*, 138(3), 665–673. <https://doi.org/10.1007/S10549-013-2500-7/TABLES/1>
 72. United Kingdom Office for National Statistics. (2013). *Cancer Survival in England: Patients Diagnosed 2007–2011 and Followed Up to 2012*; United Kingdom Office for National Statistics: Newport, UK.
 73. Valastyan, S., & Weinberg, R. A. (2011). Tumor Metastasis: Molecular Insights and Evolving Paradigms. *Cell*, 147(2), 275–292. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2011.09.024>
 74. van den Ende, C., Oordt-Speets, A. M., Vroiling, H., & van Agt, H. M. E. (2017). Benefits and harms of breast cancer screening with mammography in women aged 40–49 years: A systematic review. *International Journal of Cancer*, 141(7), 1295–1306. <https://doi.org/10.1002/IJC.30794>
 75. Verma, R., Bowen, R. L., Slater, S. E., Mihaimeed, F., & Jones, J. L. (2012). Pathological and epidemiological factors associated with advanced stage at diagnosis of breast cancer. *British Medical Bulletin*, 103(1), 129–145. <https://doi.org/10.1093/BMB/LDS018>
 76. Waks, A. G., & Winer, E. P. (2019). Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*, 321(3), 288–300. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2018.19323>
 77. Walker, Valentin, et al. "Myocardial deformation after radiotherapy: a layer-specific and territorial longitudinal strain analysis in a cohort of left-

- sided breast cancer patients (BACCARAT study)." *Radiation Oncology* 15 (2020): 1-10.
78. Wennstig, A-K., et al. (2022). "Risk of coronary stenosis after adjuvant radiotherapy for breast cancer." *Strahlentherapie und Onkologie* 198.7, 630-638.
 79. Wennstig, Anna-Karin, et al. (2020). "Long-term risk of ischemic heart disease after adjuvant radiotherapy in breast cancer: results from a large population-based cohort." *Breast Cancer Research* 22, 1-9.
 80. WHO. (2024). Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/en>
 81. Wollschläger, Daniel et al. (2017). "Self-reported long-term cardiac morbidity in breast cancer patients: a retrospective cohort study in Germany (PASSOS Heart Study)." *Breast cancer research and treatment* vol. 163,3: 595-604. doi:10.1007/s10549-017-4215-7
 82. Yan S. H. (2013). An early history of human breast cancer: West meets East. *Chinese journal of cancer*, 32(9), 475–477. <https://doi.org/10.5732/cjc.013.10097>
 83. Zafar, S. Y., Alexander, S. C., Weinfurt, K. P., Schulman, K. A., & Abernethy, A. P. (2009). Decision making and quality of life in the treatment of cancer: A review. *Supportive Care in Cancer*, 17(2), 117–127. <https://doi.org/10.1007/S00520-008-0505-2/FIGURES/4>
 84. Αναγνωστοπούλου Ζ., Γιαμπουλάκη Α. (2021). ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ: ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ. Available online at: https://polynoe.lib.uniwa.gr/xmlui/bitstream/handle/11400/535/xr_62716067-%20xr_62716032.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 85. Καρβελάς Φ., Γαβαλά Β., Αθανασόπουλος Π. (2010). Ορμονικοί Υποδοχείς και η Συσχέτιση τους με τον Καρκίνο. *Αρχαϊκή Ιατρική*, Τόμος 30ος, τεύχος 1
 86. Pauline Jardel, Emmanuel Kammerer , Hugo Villeneuve , Juliette Thariat (2019) Stereotactic radiation therapy for breast cancer in the elderly doi: 10.21037/tcr.2019.07.18
 87. Mateusz Bilski, Katarzyna Konat-Bąska , Maria Alessia Zerella , Stefanie Corradini , Marcin Hetnał (2024) Advances in breast cancer treatment: a

systematic review of preoperative stereotactic body radiotherapy (SBRT)
for breast cancer doi: 10.1186/s13014-024-02497-4