



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ**

**ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ**

# **Μελέτη τεχνικών ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του μαστού**

**Σταύρος-Γεώργιος Κουλάς  
ΑΜ: 16046**

**Επιβλέπων Καθηγητής:  
Παναγιώτης Διαπαρίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής**

**Αθήνα 24/10/2023**

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ο Επιβλέπων Καθηγητής

Παναγιώτης Λιαπαρίνος  
Αναπληρωτής Καθηγητής

Αικατερίνη Σκουρολιάκου  
Καθηγήτρια

Δημήτριος Γκλώτσος  
Καθηγητής

[ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ]

[ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ]

[ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ]

**ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**

Ο υπογράφων Κουλάς Σταύρος-Γεώργιος του Γεωργίου, με αριθμό μητρώου 16046 φοιτητής του Τμήματος Μηχανικών Βιοιατρικής Τεχνολογίας της Σχολής του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της διπλωματικής εργασίας και κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του διπλώματός μου».

Ημερομηνία

Ο Δηλών



Κουλάς Σταύρος-Γεώργιος

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αντικείμενο πραγμάτευσης της παρούσας εργασίας αποτελεί η συμβολή της ακτινοθεραπείας στους ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Αναλυτικότερα η εργασία προβαίνει σε μια αδρομερή παράθεση πληροφοριών που αφορούν την έννοια και το περιεχόμενο των ακτινοβολιών, ακολούθως παραθέτει πληροφορίες που συνδέονται με την ανατομία και τον καρκίνο του μαστού, ενώ στη συνέχεια προβαίνει σε παρουσίαση των τεχνικών ακτινοθεραπείας, οι οποίες έχουν εφευρεθεί με στόχο την καταπολέμηση του καρκινικού μαστού.

Μέσα από την παράθεση των προαναφερόμενων πληροφοριών, επιδιώκεται ο αναγνώστης να αποκτήσει μια ολιστική άποψη για το ρόλο που διαδραματίζουν οι τεχνικές της ακτινοθεραπείας και η συμβολή τους στην ίαση των ασθενών από καρκίνο του μαστού και στον περιορισμό της πιθανότητας υποτροπής τους.

**Λέξεις Κλειδιά:** Καρκίνος Μαστού, Ακτινοθεραπεία.

## **ABSTRACT**

The focus of this study is the contribution of radiotherapy to patients with breast cancer. In more detail, this assignment proceeds to a thorough presentation of information concerning the concept and meaning of radiotherapy. Next, it presents information which pertains to breast anatomy and breast cancer. Continuing, it provides detailed information about radiotherapy techniques, which have been invented to fight breast cancer. By presenting all the above information the writer's aim is for the reader to be provided with a holistic view regarding radiotherapy and its contribution in fighting breast cancer and minimizing the possibility of its reappearance.

**Key words:** Breast cancer, Radiotherapy.

## **Σύντομογραφίες**

**ADH:** Atypical Ductal Hyperplasia

**AICR:** American Institute for Cancer Research

**CT:** Computed Tomography

**CAD:** Computer Aided Diagnosis

**DCIS:** Ductal Carcinoma In Situ-

**FFDM:** Full Field Digital Mammography

**FIF:** Field in Field

**FNA:** Fine Needle Aspiration-FNA

**IARC:** International Agency for Research on Cancer

**IMRT:** Intensity Modulated Radio Therapy

**LCIS:** Lobular Carcinoma in Situ

**MRI:** Magnetic Resonance Imaging

**SBBC:** Synchronous Bilateral Breast Cancer

**SBRT:** Stereotactic Body Radiation Therapy

**ΣΕΛ:** Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

**WCRF:** World Cancer Research Fund

**ΧΑΠ:** Χρόνια Πνευμονική Πνευμονοπάθεια

**VMAT:** Volumetric Modulated Arc Therapy

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	4
ABSTRACT.....	5
Συντομογραφίες .....	6
Εισαγωγή .....	9
1 <sup>ο</sup> Κεφάλαιο: Διάγνωση Καρκίνου .....	11
1.1 Ιοντίζουσες Ακτινοβολίες.....	11
1.2 Ακτινοδιαγνωστικά Απεικονιστικά Συστήματα .....	13
1.3 Το Σύστημα του Μαστογράφου.....	14
1.3.1 Μαστογραφία .....	14
1.4 Ανατομία Γυναικείου Μαστού .....	21
1.5 Καρκίνος Μαστού.....	24
1.5.1 Προγνωστικοί Παράγοντες .....	25
1.5.2 Συμπτώματα – Κλινική Εικόνα.....	31
1.5.3 Επιπολασμός .....	32
1.5.4 Διάγνωση .....	34
1.5.5 Θεραπεία .....	38
2 <sup>ο</sup> Κεφάλαιο Η Ακτινοθεραπεία στον Καρκίνο Μαστού .....	41
2.1 Γραμμικοί Επιταχυντές και Ιατρική Χρήση .....	41
2.2 Εισαγωγή στην Ακτινοθεραπεία.....	46
2.3 Οι Επιπτώσεις Από την Διενέργεια της Ακτινοθεραπείας.....	48

2.4 Τεχνικές Ακτινοθεραπείας στον Μαστό .....	52
2.4.1 Η Ακτινοθεραπεία στην Απλή Μαστεκτομή.....	53
2.4.2 Η Ακτινοθεραπεία στην Μερική Μαστεκτομή .....	54
2.4.3 Η Ακτινοθεραπεία στην Αμφοτερόπλευρη Μαστεκτομή .....	57
2.4.4 Η Ακτινοθεραπεία σε Μη Εγχειρήσιμο Καρκίνο Μαστού .....	59
2.4.5 Η Ακτινοθεραπεία σε Λεμφαδένες της Μασχάλης .....	62
2.4.6 Ακτινοθεραπεία στην Υπερκλείδια Περιοχή.....	63
2.4.7 Η Ακτινοθεραπεία στην Περίπτωση των Μικρών Όγκων .....	64
2.4.8 Βραχυθεραπεία .....	65
2.4.9 Επιταχυνόμενη Μερική Ακτινοβολήση.....	68
2.5 Σύγκριση Βραχυθεραπείας & Ακτινοθεραπεία .....	69
Κεφάλαιο 3 <sup>ο</sup> Στατιστικά Στοιχεία.....	72
3.1 Στατιστικά Δεδομένα για τη Θεραπεία του Καρκίνου του Μαστού .....	72
Συμπεράσματα .....	77



## Εισαγωγή

Ο καρκίνος του μαστού εξακολουθεί να είναι ο κύριος κακοήθης όγκος για τις γυναίκες. Τα τελευταία χρόνια, η θεραπεία βελτιώνεται λόγω νέων χειρουργικών τεχνικών, νέων συστηματικών θεραπευτικών επιλογών και καλύτερης κατανόησης της βιολογίας της νόσου. Επιπλέον, υπάρχει σημαντική πρόοδος στον τομέα της ακτινοογκολογίας. Ο σχεδιασμός της ακτινοθεραπείας για τους νοσούντες με καρκίνο του μαστού είναι τεχνικά δύσκολος, λόγω του ποικίλου μεγέθους και σχήματος του μαστού/θωρακικού τοιχώματος, καθώς και της αναπαραγωγιμότητας και της αναπνευστικής κίνησης. Επιπλέον, πρέπει να δοθεί προτεραιότητα στα ανταλλακτικά όργανα σε κίνδυνο, όπως οι πνεύμονες, η καρδιά και ο ετερόπλευρος μαστός για να αποφευχθούν μακροχρόνιες επιπλοκές και να επιτευχθούν καλά αποτελέσματα. Ωστόσο μπορεί να λεχθεί με βεβαιότητα ότι η ακτινοθεραπεία είναι ένα σημαντικό συστατικό της θεραπείας του καρκίνου του μαστού, που μειώνει την τοπική υποτροπή και βελτιώνει την επιβίωση μετά τη διατήρηση του μαστού. Τα ποσοστά ίασης του μαστού έχουν αυξηθεί σημαντικά, ειδικότερα μετά τη δεκαετία του 1980 και οι τεχνικές της ακτινοθεραπείας έχουν βελτιωθεί με μεγαλύτερη επίγνωση της επίδρασης της ακτινοβολίας. Ο σύγχρονος εξοπλισμός και οι τεχνικές ακτινοθεραπείας επίσης έχουν μειώσει τις επιπλοκές βελτιώνοντας σημαντικά τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών. Αντικείμενο πραγμάτευσης της διπλωματικής εργασίας είναι η συμβολή της ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του μαστού, η οποία βασίζεται στην ερευνητική μέθοδο της βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Στο πρώτο κεφάλαιο εξετάζονται οι βασικές αρχές αλληλεπίδρασης της ακτινοβολίας με την ύλη τα ακτινοδιαγνωστικά απεικονιστικά συστήματα, το σύστημα του μαστογράφου, η αναλογική μαστογραφία και η ψηφιακή μαστογραφία. Στο δεύτερο κεφάλαιο γίνεται περιγραφή του μαστικού καρκίνου. Αναλυτικότερα παρουσιάζεται η ανατομία του γυναικείου μαστού και ακολούθως, οι διαστάσεις του καρκινικού μαστού όπως για παράδειγμα οι προγνωστικοί παράγοντες, τα συμπτώματα, η κλινική εικόνα του ασθενούς, ο επιπολασμός και η διάγνωση της θεραπείας. Στο τρίτο κεφάλαιο γίνεται μια αναλυτική περιγραφή των τεχνικών ακτινοθεραπείας, όπως για παράδειγμα της ακτινοθεραπείας στην απλή μαστεκτομή, στη μερική μαστεκτομή, στην αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή, της ακτινοθεραπείας σε μη εγχειρήσιμο με καρκίνο μαστού, της ακτινοθεραπείας σε λεμφαδένες της μασχάλης, στην υπερκλείδια περιοχή, στην περίπτωση των μικρών όγκων, επίσης αναλύεται η τεχνική της

βραχυθεραπείας, της επιταχυνόμενης μερικής ακτινοβολήσης, με το κεφάλαιο να ολοκληρώνεται με μια βιβλιογραφική ανασκόπηση που περιλαμβάνει στοιχεία από πρόσφατες έρευνες που συνδέονται με τις τεχνικές ακτινοθεραπείας και τα αποτελέσματά τους σε νοσούντες από καρκίνο του μαστού. Τέλος η εργασία ολοκληρώνεται με τις απαιτούμενες συμπερασματικές παρατηρήσεις για το θέμα.

## 1<sup>ο</sup> Κεφάλαιο: Διάγνωση Καρκίνου

### 1.1 Ιοντίζουσες Ακτινοβολίες

Με τον όρο ακτινοβολία ορίζεται η εκπομπή ενέργειας με τη μορφή σωματιδίων, ή ηλεκτομαγνητικού κύματος. Τα σωματίδια αποτελούνται από κινούμενα υποατομικά σωματίδια, τα οποία χαρακτηρίζονται από υψηλή ενέργεια, όπως είναι τα πρωτόνια, ηλεκτρόνια, νετρόνια, τα οποία σε κατάσταση ηρεμίας χαρακτηρίζονται από μάζα. Η δεύτερη μορφή διακρίνεται από ηλεκτρομαγνητική διαταραχή, στην οποία περιλαμβάνονται χρονικά μεταβαλλόμενα ηλεκτρικά, αλλά και μαγνητικά πεδία, καθετοποιημένα μεταξύ τους, η διάδοση της οποίας στον χώρο γίνεται από περιοχή σε περιοχή, ακόμη και εάν στον ενδιάμεσο χώρο δεν υπάρχει ύλη (Zorov, Juhaszova & Sollot, 2006).

Η ακτινοβολία με βάση την ενέργεια, αλλά και την επιρροή που ασκεί στην ύλη κατηγοριοποιείται σε ιοντίζουσα και μη ιοντίζουσα. Η μη ιοντίζουσα ακτινοβολία αφορά ραδιοκύματα, μικροκύματα, το ορατό, το υπεριώδες και το υπέρυθρο φως. Συγκεκριμένη μορφή ακτινοβολίας, αφήνει ενέργεια πάνω στην ύλη, διαμέσου της οποίας, ωστόσο δεν θεωρείται αρκετή, για να διασπαστούν οι μοριακοί δεσμοί ή να αφαιρεθούν τα ηλεκτρόνια από άτομα.

Η ιοντίζουσα ακτινοβολία είναι ακτινοβολία που χαρακτηριστικό γνώρισμα της οποίας είναι η υψηλή ενέργεια, που διαθέτει τη δυνατότητα πρόκλησης ιονισμού, δηλαδή φόρτισης της ύλης, μέσω της απομάκρυνσης των ηλεκτρονίων από τα άτομα και της δημιουργίας ιόντων, όπως και επίσης της δυνατότητας διάσπασης δεσμών των χημικών ενώσεων. Την ιοντίζουσα ακτινοβολία αποτελούν υποατομικά σωματίδια, άτομα ή ιόντα, η κίνηση των οποίων λαμβάνει χώρα μέσω σχετιστικών ταχυτήτων, όπως επίσης την αποτελούν και ηλεκτρομαγνητικά κύματα, τα οποία εντοπίζονται εντός του τμήματος του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος υψηλής ενέργειας (Brady, Hamacher-Brady, Westerhoff, et al., 2006).

Η ιοντίζουσα ακτινοβολία περιλαμβάνει τις ακτίνες - γ, τις ακτίνες - X, νετρόνια, σωματίδια α και β, καθώς και άλλα σωματίδια, τα οποία χαρακτηρίζονται από την ικανότητα να διαπερνούν την ύλη, αφήνοντας παράλληλα αρκετή ενέργεια, που συμβάλλει στο σπάσιμο των μοριακών δεσμών, οι οποίοι θα οδηγήσουν σε απομάκρυνση των ηλεκτρονίων από άτομα. Η προαναφερόμενη απομάκρυνση των ηλεκτρονίων οδηγεί στη δημιουργία δύο ηλεκτρικά φορτισμένων σωματιδίων (ιόντα),

τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε πρόκληση βιοχημικών αλλαγών στα κύτταρα των ζώντων οργανισμών, καθώς και των μικροοργανισμών.

Η ιοντίζουσα ακτινοβολία θεωρείται ιδιαίτερα επικίνδυνη για κάθε ζωντανό οργανισμό, αφού υπάρχει μεγάλος κίνδυνος πρόκλησης καρκίνου, εφόσον επέρχεται αλλοίωση των μορίων DNA. Η ιοντίζουσα ακτινοβολία που θεωρείται αυτή με τη μεγαλύτερη διεισδυτική ικανότητα, είναι ηλεκτρομαγνητικού χαρακτήρα, όπως επίσης και η ακτινοβολία που περιλαμβάνουν τα νετρόνια, που είναι φορτισμένα ουδέτερα και δεν παρουσιάζουν ηλεκτρική αντίδραση με τα άτομα της ύλης. Στις ιοντίζουσες ακτινοβολίες εντάσσονται η υπεριώδης ακτινοβολία, τα σωματία άλφα και βήτα, οι ακτίνες X, οι ακτίνες γ και η ακτινοβολία νετρονίων. Γνώρισμα της ιοντίζουσας ακτινοβολίας είναι η ικανότητα ιοντισμού ενός υλικού, με άμεσο ή έμμεσο τρόπο (Sheen & Dickson, 2002).

Η άμεση ιοντίζουσα ακτινοβολία ευθύνεται για τη μετάδοση ενέργειας στην ύλη, λόγω του γεγονότος ότι αλληλεπιδρά με δυνάμεις Coulomb, οι οποίες υπάρχουν σε φορτισμένα σωματίδια και σε τροχιακά ηλεκτρόνια ατόμων του υλικού. Η έμμεση ιοντίζουσα ακτινοβολία αφήνει ενέργεια στο εκάστοτε υλικό διαμέσου της φόρτισης σωματίων που απελευθερώνονται, μεταδίδοντας ενέργεια στην ύλη, με τη διαδικασία της αλληλεπίδρασης Coulomb με τα τροχιακά ηλεκτρόνια.

Η ιοντίζουσα ακτινοβολία δεν ανιχνεύεται άμεσα και είναι αόρατη, από τις ανθρώπινες αισθήσεις, γι' αυτό το λόγο απαιτούνται ειδικά όργανα ανίχνευσης της, όπως είναι οι μετρητές Γκάιγκερ. Ωστόσο η ιοντίζουσα ακτινοβολία υπάρχει πιθανότητα να εκπέμψει δευτερογενές ορατό φως, όταν αλληλοεπιδρά με την ύλη, όπως είναι για παράδειγμα η ακτινοβολία Τσερενκόφ (Lewis Mayhugh, Qin et al., 2001).

Η εφαρμογή της ιοντίζουσας ακτινοβολίας με εποικοδομητικό τρόπο γίνεται σε ποικίλους επιστημονικούς τομείς, όπως η ιατρική. Ωστόσο εμφανίζει πολλούς κινδύνους στον τομέα της υγείας, εάν δεν ληφθούν τα απαραίτητα μέτρα και το άτομο υπερεκτεθεί. Η υπερθέκθεση του ατόμου στην ιοντίζουσα ακτινοβολία, μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε πληθώρα ζωντανών ιστών, όπως επίσης και να αποτελέσει αιτία μεταλλάξεων και στην περίπτωση ασθενών, μπορεί να λειτουργήσει προς όφελος τους, όπως των πασχόντων από καρκίνο στον τομέα της ακτινοθεραπείας. Οι

αρνητικές συνέπειες της ακτινοβολίας μπορούν να κατηγοριοποιηθούν στις ακόλουθες δύο ομάδες (Limoli, Kaplan, Giedzinski, et al., 2001):

- αιτιοκρατικά αποτελέσματα (deterministic effects), που αφορούν τη βλαβερή αντίδραση που υφίστανται οι ιστοί, συνθήκη που είναι συνέπεια της καταστροφής/ δυσλειτουργίας των κυττάρων, μετά από την χορήγηση υψηλών δόσεων ακτινοβολίας.
- κληρονομήσιμα αποτελέσματα, τα οποία συνδέονται με καρκινική ανάπτυξη ατόμων που έχουν εκτεθεί σε κυτταρική μετάλλαξη ή σε κληρονομικές ασθένειες που εμφανίζονται σε απογόνους τους, με αιτία κυτταρικές μεταλλάξεις που συνδέονται με την αναπαραγωγή. Από τις πιο συνηθισμένες επιπτώσεις που επιφέρει η έκθεση στην iontίζουσα ακτινοβολία αφορά τον τυχαίο επαγόμενο καρκίνο, μετά από μία λανθάνουσα χρονική περίοδο ετών ή ακόμη και δεκαετιών.

## 1.2 Ακτινοδιαγνωστικά Απεικονιστικά Συστήματα

Με τον όρο ακτινολογία ονομάζεται εκείνη η ειδικότητα στην ιατρική επιστήμη, η οποία κάνει χρήση τεχνολογιών και μηχανημάτων απεικόνισης, τόσο των εσωτερικών οργάνων, όσο και των υπολοίπων μερών του σώματος, αποσκοπώντας στη διάγνωση ασθενειών. Πιο παλιά κυριαρχούσαν δύο βασικές κατηγορίες διαγνωστικών συστημάτων στον τομέα της ακτινολογίας- ακτινοδιαγνωστικής, που έκαναν χρήση των ακτίνων Χ. Η πρώτη αφορούσε τα ακτινογραφικά συστήματα και η δεύτερη τα ακτινοσκοπικά συστήματα (Mothersill & Seymour 2001).

Το μέρος του σώματος που αποτυπώνεται στην ακτινογραφία, εν συνεχεία τοποθετείται μπροστά στον κατάλληλο ανιχνευτή και σε μια πηγή από ακτίνες Χ, υφιστάμενο ακτινοβολία, ανάλογα με την εξέταση στην οποία υποβάλλεται η ασθενής, όπως επίσης και σε διαφορετική απόσταση. Ο αέρας απεικονίζεται με μαύρο χρώμα και τα συμπαγή μόρια με λευκό. Αποτέλεσμα της προαναφερόμενης διαδικασίας είναι η δημιουργία μιας δισδιάστατης εικόνας, στην οποία προβάλλονται τα όργανα του σώματος, αποσκοπώντας στην καλύτερη δυνατή προβολή τους.

Καθώς εξελίχθηκε η επιστήμη στον τομέα των απεικονιστικών εφαρμογών, μεταγενέστερα καθιερώθηκε η ακτινοσκόπηση, όπου πρόκειται για μία απεικονιστική

μέθοδο, η οποία λαμβάνει χώρα σε χρόνο πραγματικό, χαρακτηριζόμενη από χρονική διακριτική ικανότητα και στοχεύει στην απεικόνιση των κινήσεων που παρουσιάζουν οι εσωτερικοί ιστοί του σώματος. Κατά τη διαδικασία της ακτινοσκόπησης, η δέσμη των ακτίνων X δια μέσου του ασθενούς κατευθύνονται σε ένα φθορίζον υλικό, το οποίο παρουσιάζει ευαισθησία στην ακτινοβολία X. Κατά το παρελθόν η λήψη εικόνας λάμβανε χώρα με ανιχνευτή εικόνας, που ωστόσο στη σύγχρονη εποχή έχει αντικατασταθεί από ανιχνευτές ενεργούς μήτρας, επίπεδης μορφής.

Τα κυριότερα μηχανήματα που κάνουν χρήση ακτίνων X προκειμένου να ληφθούν ακτινογραφίες είναι το ψηφιακό ακτινολογικό μηχάνημα, το ψηφιακό ακτινολογικό-ακτινοσκοπικό μηχάνημα, ο αξονικός τομογράφος, και ο μαστογράφος (McQuestion, 2011).

### **1.3 Το Σύστημα του Μαστογράφου**

#### **1.3.1 Μαστογραφία**

Η μαστογραφία είναι μία τεχνική προσυμπτωματικού ελέγχου, η οποία διακρίνεται από υψηλό βαθμό ευαισθησίας, σε σχέση με τη δυνατότητα να ανιχνεύει τον καρκίνο του μαστού, επιφέροντας σημαντικές βελτιώσεις στην επιβίωση των ατόμων από τη συγκεκριμένη νόσο (Coles, Griffin, Kirby, et al. 2017). Η μαστογραφία έχει προληπτικό, αλλά και διαγνωστικό χαρακτήρα. Η προληπτική μαστογραφία λαμβάνει χώρα σε γυναίκες που δεν παρουσιάζουν κάποιο σύμπτωμα ή σημάδι της καρκινικής νόσου. Η μαστογραφία περιλαμβάνει δύο λήψεις για τον εκάστοτε μαστό σε κεφαλουραία και πλάγια προβολή. Η προληπτική μαστογραφία αποσκοπεί να ανιχνευθούν και να διερευνηθούν αποτιτανώσεις, όταν αυτές τις συνοδεύει κλινικό εύρημα, το οποίο σε κάποιες περιπτώσεις αποτελεί ένδειξη κακοήθειας (Hooley, Greenberg, Stackhouse, 2012).

Όταν ωστόσο υπάρχει κλινικό εύρημα ή σύμπτωμα, σε αυτή την περίπτωση η μαστογραφία είναι διαγνωστική. Πέρα από την ύπαρξη ψηλαφητής διόγκωσης, η δερματική πάχυνση, η εισολκή της θηλής, ο πόνος ή η ερυθρότητα είναι πολύ πιθανό να συνδέονται με την ύπαρξη κακοήθειας. Ωστόσο τα προαναφερόμενα συμπτώματα, σε κάποιες περιπτώσεις συνδέονται με την ύπαρξη καλοηθών όγκων, κάτι που έχει ως

αποτέλεσμα την ύπαρξη δυσχερούς διάκρισης. Η διαγνωστική μαστογραφία ως όρος αφορά και το σύνολο των συμπληρωματικών εξειδικευμένων μαστογραφικών λήψεων με εντόπιση και μεγέθυνση, η διενέργεια των οποίων αποσκοπεί στην διερεύνηση συγκεκριμένων ευρημάτων ή μεταβολών που παρατηρούνται στον μαστό, οι οποίες συναντώνται κατά τη διάρκεια προληπτικών μαστογραφιών (Berg, Zhang, Lehrer 2012).

Η έγκυρη διάγνωση στις περιπτώσεις του καρκίνου του μαστού δια μέσου της προληπτικής μαστογραφίας, έχει ως αποτέλεσμα σε πολλές περιπτώσεις την αντιμετώπιση της νόσου και την θεραπεία ήδη από το αρχικό στάδιο, πριν παρατηρηθεί διασπορά των καρκινικών κυττάρων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα σχετικών ερευνών, η προληπτική μαστογραφία συμβάλλει καθοριστικά να περιοριστούν οι θάνατοι από καρκίνο του μαστού, σε γυναίκες που βρίσκονται άνω των 40 ετών (Woods, Sisney, Salkowski, 2011).

Από την κυκλοφορία των πρώτων μονάδων μαστογραφίας τη δεκαετία του 1970, τόσο ο εξοπλισμός, όσο και η εξέταση, όσον αφορά τη διαδικασία ανίχνευσης έχουν μεταβληθεί σημαντικά με τη πάροδο των ετών. Οι τεχνολογικές εξελίξεις έχουν επηρεάσει κάθε τμήμα της μαστογραφικής μονάδας (Säbel & Aichinger, 1996), προσφέροντας εξαιρετικές δυνατότητες στην ανίχνευση των πρώιμων ή κρυφών όγκων του μαστού, με ελάχιστη έκθεση του ασθενή στην ακτινοβολία και με σχετικά μικρό κόστος, εν συγκρίσει με άλλες διαγνωστικές απεικονιστικές μεθόδους, όπως είναι για παράδειγμα η αξονική τομογραφία (Computed Tomography-CT) ή η μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging-MRI).

Η ενέργεια των ακτινών X που χρησιμοποιούνται στη μαστογραφία είναι μικρή (20 - 30 KeV), αποσκοπώντας να διερευνηθούν οι πιθανές παθολογικές αλλοιώσεις που μπορεί να υπάρχουν στον μαστό. Προκειμένου να απεικονιστούν πιο έντονα οι πιθανές αλλαγές που υπάρχουν σε ιστούς και λίπος. Η σπουδαιότητα της μαστογραφίας είναι αποδεδειγμένη ως προς την αντιμετώπιση του μαστικού καρκίνου, καθώς υπάρχει η δυνατότητα ανίχνευσης αναπτυσσόμενων καρκινικών όγκων, οι οποίοι μπορούν να γίνουν αντιληπτοί ψηλαφητά δύο χρόνια αργότερα από τον ασθενή ή τον γιατρό. Υπάρχει συνάμα η δυνατότητα ανίχνευσης παθολογικών ευρημάτων με μέση διάμετρο 8mm, ενώ η αλλοίωση πρέπει να έχει διάμετρο 15mm προκειμένου να είναι κλινικά ανιχνεύσιμη.

Οι δύο κυρίαρχες μορφές της μαστογραφίας είναι η αναλογική και η ψηφιακή (βλ. εικόνα, 1.1) με την δεύτερη να αντικαθιστά προοδευτικά την πρώτη, με το πέρασμα του χρόνου. Ωστόσο πολλοί ακτινολόγοι είναι κάπως επιφυλακτικοί απέναντι στις τεχνολογικές εξελίξεις και στην επικράτηση ενός συστήματος ψηφιακής μαστογραφίας πλήρους πεδίου, καθώς ένα πλήρες ψηφιακό σύστημα, επιφέρει σημαντικές αλλαγές στην απεικόνιση της εικόνας και το πιο σημαντικό όλων, στον τρόπο που αυτή ερμηνεύεται. Για πολλούς επιστήμονες η αναλογική μαστογραφία λόγω της χρήσης του παραδοσιακού φιλμ, εξακολουθεί να διαθέτει μία σειρά σημαντικών πλεονεκτημάτων, τα οποία υπερτερούν έναντι της ψηφιακής μαστογραφίας. Ως εκ τούτου, δεν μπορεί κανείς αβίαστα να υποστηρίξει ότι τα συστήματα ψηφιακής μαστογραφίας πλήρους πεδίου είναι αυτά που πλεονεκτούν, έναντι των αναλογικών συστημάτων. Ωστόσο δεν μπορεί να παραλειφθεί το γεγονός, ότι τα ακτινολογικά μηχανήματα γίνονται προοδευτικά περισσότερο μηχανογραφημένα, ενώ το φιλμ εξακολουθεί να είναι πιο ακριβό και εύκολο να χαθεί.

Το χρονοδιάγραμμα διενέργειας της μαστογραφίας λαμβάνει χώρα πλέον με βάση παράγοντες γενετικού και κληρονομικού χαρακτήρα, που μπορεί να λειτουργήσουν αυξητικά στην πιθανότητα εμφάνισης του καρκίνου του μαστού. Με βάση τα όσα ορίζουν οι SBI (Society of Breast Imaging) και ACR (American College of Radiology), οι γυναίκες που έχουν ξεπεράσει τα 40 έτη, είναι αναγκαίο να υποβάλλονται προληπτικά σε μαστογραφία ετησίως. Επιπροσθέτως, οι γυναίκες με αυξημένες πιθανότητες να εμφανίσουν καρκίνο του μαστού, δηλαδή αυτές που έχουν μετάλλαξη των γονιδίων BRCA1 ή BRCA2 ή δεν έχει γίνει έλεγχος γονιδιακής προδιάθεσης, ωστόσο έχουν συγγενείς α' βαθμού (μητέρα, κόρη, αδερφή), που επιβεβαιωμένα έχουν την μετάλλαξη των BRCA γονιδίων, είναι αναγκαίο να υποβάλλονται ετησίως σε μαστογραφία μετά τα 30 έτη. Οι προαναφερόμενες μεταλλάξεις θεωρούνται οι πιο συνήθεις για την πρόκληση κληρονομικής προδιάθεσης όσον αφορά τον καρκίνο του μαστού (Berg, Zhang, Lehrer, 2012).

Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα η μετάλλαξη του BRCA1, θεωρείται υπεύθυνη για τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στον μαστό σε ποσοστό 19% έως την ηλικία των 40 ετών και σε ποσοστό 85% σε όλη την πορεία ζωής της γυναίκας. Την ίδια αύξηση παρουσιάζει και η μετάλλαξη του γονιδίου BRCA2 όσον αφορά τον διαβίου κίνδυνο αύξησης της νόσου, αν και σε αυτή την περίπτωση διαφαίνεται ότι η



ανάπτυξη της κακοήθειας γίνεται σε πιο μεγάλη ηλικία. Τα προαναφερόμενα γονίδια αυξάνουν την πιθανότητα να αναπτύξουν κακοήθεια οι γυναίκες και στις ωοθήκες (Yaghjyan, Colditz, Collins, 2011).

Οι γυναίκες με συγγενείς α΄ βαθμού που παρουσίασαν μαστικό καρκίνο σε μία συγκεκριμένη ηλικία, απαιτείται να διενεργούν προληπτικό έλεγχο μία δεκαετία πριν από την ηλικία που εμφάνισε καρκίνο το συγγενικό πρόσωπο τους, όχι ωστόσο πριν τα 25 έτη. Επίσης οι γυναίκες που η μητέρα ή αδερφή τους παρουσίασε προεμμηνοπαυσικό καρκίνο, πρέπει να υποβάλλονται σε ετήσια μαστογραφία μετά τα 30 έτη ή 10 χρόνια πριν την ηλικία διάγνωσης του νεότερου προσβεβλημένου ατόμου. Συνάμα σε γυναίκες που έχουν ιστορικό καρκίνου των ωοθηκών, αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου στο μαστό κατά 3 ή 4 φορές γι' αυτό θα πρέπει να υποβάλλονται σε ετήσια μαστογραφία. Όσες γυναίκες επίσης έχουν ακτινοβοληθεί στον θώρακα λόγω νόσου Hodgkin σε ηλικία ανάμεσα στα 10 και 30 έτη, απαιτείται να υποβάλλονται ετησίως σε μαστογραφία μετά το πέρας 8 ετών από την λήξη της ακτινοβολίας, ωστόσο όχι πριν συμπληρώσουν τα 25 έτη. Τέλος όσες γυναίκες έχουν υποβληθεί σε βιοψία και έχει καταδειχθεί διαπιστωμένα η ύπαρξη νεοπλασίας λοβιακού τύπου (Lobular Carcinoma In Situ – LCIS), άτυπη πορογενή υπερπλασία (Atypical Ductal Hyperplasia-ADH), πορογενές ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα (Ductal Carcinoma In Situ-DCIS), διηθητικό καρκίνο του μαστού, είναι απαραίτητο να υποβάλλονται ετησίως σε μαστογραφία από όταν γίνει η διάγνωση και έπειτα, ανεξαρτήτως της ηλικίας που αυτή θα γίνει (Lee, Dershaw, Korans, 2010).

### 1.3.2 Αναλογική Μαστογραφία

Η αναλογική μαστογραφία θεωρείται παλιά τεχνική μαστογραφίας όπου γίνεται χρήση ακτινολογικού φιλμ. Χορηγεί πιο μεγάλη δόση ακτινοβολίας, ωστόσο επιτυγχάνεται μία λιγότερο λεπτομερής απεικόνιση, όσον αφορά το παρέγχυμα. Η αναλογική μαστογραφία θεωρείται ιδιαίτερα ικανοποιητική ως εξέταση σε γυναίκες που χαρακτηρίζονται από λιπώδη μαστό, η περιεκτικότητα του οποίου σε πυκνά ινοαδενικά στοιχεία είναι μικρή. Ωστόσο σύμφωνα με κάποιες μελέτες η αναλογική μαστογραφία είναι σε κάποιες περιπτώσεις πιο ακριβής, σε σχέση με την ψηφιακή

μαστογραφία, σε ομάδες γυναικών που είναι άνω των 65 ετών και έχουν λιπώδη ιστό (Souza, Wendland, Rosa, Polanczyk, 2013; Miglioretti, Lange, van den Broek, 2016).

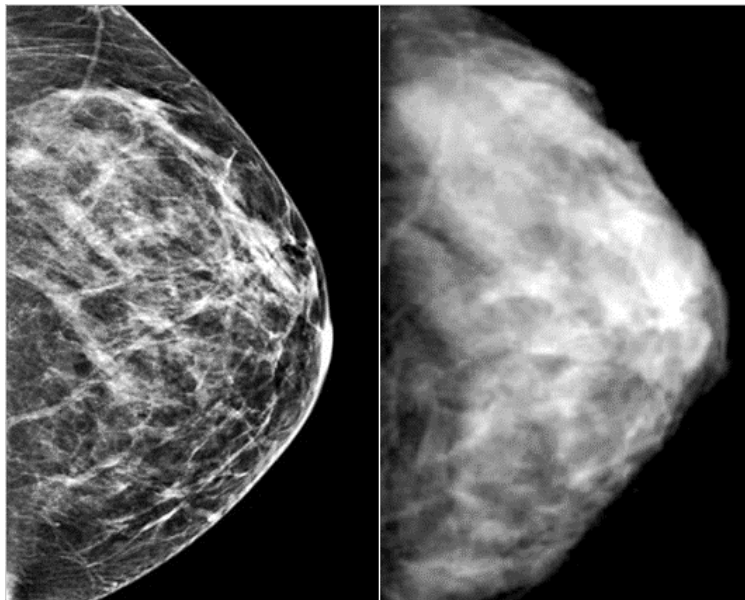
Ο αναλογικός μαστογράφος ως ανιχνευτής εικόνας χρησιμοποιεί φιλμ. Το φιλμ αποτελεί έναν μετατροπέα εικόνας. Είναι μέσο εγγραφής, που είναι τοποθετημένο εντός της κασέτας, όπου γίνεται η μεταφορά και η αποθήκευση της εικόνας, μόλις γίνει η λήψη, αποτελώντας συνάμα την συσκευή στην οποία προβάλλεται η εικόνα. Το πιο σημαντικό και βοηθητικό γνώρισμα των φιλμ, είναι ότι μόλις ληφθεί η εικόνα και μέχρι να γίνει η ολοκλήρωση της επεξεργασίας για να ανακτηθεί, δεν γίνεται μεταβολή της αντίθεσης της εικόνας. Ωστόσο το προαναφερόμενο γνώρισμα συνάμα θεωρείται και περιορισμός, καθώς πρέπει να γίνεται με εξαιρετική προσοχή η επιλογή των παραγόντων έκθεσης, ώστε να αποκτηθεί μία εικόνα, η οποία θα έχει όσο το δυνατόν την βέλτιστη ποιότητα. Το φιλμ έχει την ικανότητα μετατροπής της ακτινοβολίας σε πληθώρα αποχρώσεων του γκρι, όπως επίσης διαθέτει την ικανότητα να παρέχει διαφορετικές τιμές οπτικής πυκνότητας. Η απαιτούμενη ποσότητα έκθεσης για να παραχθεί μία εικόνα είναι άμεσα εξαρτώμενη από τον βαθμό ευαισθησίας, από την οποία χαρακτηρίζονται τα φιλμ, μιας και κάποια φιλμ χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη ευαισθησία, σε σύγκριση με κάποια άλλα. Η διαφοροποίηση της ευαισθησίας συνδέεται με τρόπο που έχουν σχεδιαστεί το κάθε φιλμ, είτε λόγω του τρόπου επεξεργασίας του (Korans, 2006).

Η αναλογική μαστογραφία χρησιμοποιεί φιλμ, τα οποία αποτελούνται από μια βάση πάνω στην οποία γίνεται η εναπόθεση ενός στρώματος γαλακτώματος. Η βάση αφορά ένα διαυγές πολυεστερικό υλικό, το οποίο ωστόσο δεν συμμετέχει στη δημιουργία της εικόνας. Το γαλάκτωμα περιλαμβάνει μία ζελατίνη και φωτοευαίσθητους κόκκους συνήθως από βρωμιούχο άργυρο. Η ζελατίνη διακρίνεται από ιδιαίτερη δυσκαμψία, από τη δυνατότητα απορρόφησης ορατών φωτονίων, ενώ επίσης ένα από τα κύρια γνωρίσματά της είναι το γεγονός ότι διαθέτει τη δυνατότητα σταθεροποίησης, διαχωρισμού ή και προστασίας των κρυστάλλων. Οι κρύσταλλοι έχουν τη μορφή ειδικών πλεγμάτων πάνω στους οποίους επικάθονται οι κόκκοι, οι οποίοι χαρακτηρίζονται από δομικό ελάττωμα ή αλλιώς ευαίσθητη κηλίδα. Όντας σε αυτή την κατάσταση, οι κόκκοι χαρακτηρίζονται από σχετική διαφάνεια.

Το φιλμ είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο, ωστόσο ο βαθμός ευαισθησίας του καθορίζει την απαίτηση υψηλότερης ή λιγότερης έκθεσης. Άλλο γνώρισμα του φιλμ αποτελεί η

αντίθεση, η οποία αφορά την κλίση μίας καμπύλης. Η καμπύλη αντίθεσης αποτελεί μια γραφική παράσταση κλίσης της χαρακτηριστικής καμπύλης, μέσω της οποίας διαφαίνεται η αντίθεση του φιλμ, σε κάθε τιμή έκθεσης. Όταν οι προαναφερόμενες τιμές είναι μεγάλες, η καμπύλη είναι λίγο πιο απότομη με συνέπεια οι τιμές να αντιπροσωπεύουν χαμηλότερη αντίθεση (Miglioretti, Lange, van den Broek, 2016).

Η οπτική πυκνότητα αναφέρεται στη μη διαφανή διάσταση του φιλμ, η οποία οφείλεται στο γεγονός ότι το φιλμ εκτίθεται σε χημική επεξεργασία. Κάθε εικόνα της μαστογραφίας περιλαμβάνει διαφορετικές πυκνότητες, οι οποίες φανερώνονται μέσω διαφορετικών αποχρώσεων του γκρι. Ωστόσο η βασική λειτουργία του φιλμ είναι η δυνατότητα μετατροπής της έκθεσης σε ακτίνες X, καθώς υπάρχει η δυνατότητα μετατροπής του φωτός σε ορατή πυκνότητα φιλμ. Μέσω της προαναφερόμενης διαδικασίας η δέση ακτίνων X μετατρέπεται σε μία εικόνα προβολής. Η αντίθεση στην εικόνα καθορίζεται σε σημαντικό βαθμό από τον τρόπο που το συγκεκριμένο φιλμ μετατρέπει τις τιμές έκθεσης σε τιμές πυκνότητας. Δεν πρόκειται για μία σχέση γραμμική, αλλά ακολουθεί μία καμπύλη μέσω της οποίας περιγράφεται η μεταφορά αντίθεσης και καθορίζεται η σχέση από την κλίση της συγκεκριμένης καμπύλης σε κάθε σημείο της διαδρομής (Korans, 2006).



**1.1 Εικόνα:** Ψηφιακή Μαστογραφία – Αναλογική Μαστογραφία  
Πηγή : 40

### 1.3.3 Ψηφιακή Μαστογραφία

Η ψηφιακή μαστογραφία θεωρείται η τεχνολογική εξέλιξη της αναλογικής μαστογραφίας. Αλλιώς η ψηφιακή μαστογραφία φέρει την ονομασία «ψηφιακή μαστογραφία πλήρους πεδίου (Full Field Digital Mammography - FFDM)». Το ακτινολογικό φιλμ που χρησιμοποιούταν στην αναλογική μαστογραφία, έχει αντικατασταθεί από ψηφιακούς ανιχνευτές, οι οποίοι διαθέτουν τη δυνατότητα μετατροπής της δέσμης των ακτινών X σε ηλεκτρικά σήματα, τα οποία ακολούθως, όπως συμβαίνει και στην περίπτωση των ακτινοδιαγνωστικών μηχανημάτων χρησιμοποιούνται για την παραγωγή εικόνας του μαστού και την απεικόνιση αυτών σε οθόνες (monitors) υψηλής ανάλυσης. Με την τεχνολογική εξέλιξη, οι σύγχρονοι μαστογράφοι διαθέτουν τεχνικές λήψης εικόνων, όπως παραδείγματος χάρη η περίπτωση της ψηφιακής μαστογραφίας που περιλαμβάνει ανιχνευτές άμορφου σεληνίου και αυτόματη αναγνώριση και επισήμανση ύποπτων περιοχών μέσω της χρήσης αλγορίθμων υποβοηθούμενης διάγνωσης (Computer Aided Diagnosis - CAD) (Berns, Hendrick, Solarì, et al. 2006), σκοπός των οποίων είναι η αναζήτηση μη φυσιολογικών περιοχών, όσον αφορά την πυκνότητα ή την ασβεστοποίηση, καταστάσεις που δηλώνουν την ύπαρξη καρκίνου. Το CAD επισημαίνει την ύπαρξη αυτών των περιοχών μέσω εικόνων, επιστώντας στους ακτινολόγους την προσοχή να επιδιώξουν περαιτέρω διερεύνηση.

Η μέτρηση της ακτινοβολίας η οποία διαπερνά την περιοχή του μαστού λαμβάνει χώρα με ψηφιακό τρόπο και ακολούθως γίνεται η εκτύπωση της σε φιλμ ή η προβολή της σε οθόνη. Οι δόσεις της ακτινοβολίας που λαμβάνει ο ασθενής είναι μικρότερες και η απεικόνιση πιο λεπτομερής. Με αυτό τον τρόπο παρέχεται μία βελτιωμένη ευαισθησία στις περιπτώσεις των ασθενών που χαρακτηρίζονται από πυκνό μαστό, όπως επίσης και στις γυναίκες που βρίσκονται κάτω από την ηλικία των 50 ετών (Kerlikowske, Hubbard, Miglioretti, 2011· Souza et al., 2013).

Λαμβάνοντας υπόψη ότι η μαστογραφία μέσω της τεχνικής τομοσύνθεσης, επιτρέπει τη δυνατότητα εξέτασης σε πολλαπλές τομές στην περιοχή του μαστού, υπάρχει η δυνατότητα να ξεπεραστούν μερικοί από τους περιορισμούς που έχει η συμβατική 2D μαστογραφία. Ένα ακόμη σημαντικό πλεονέκτημα της τομοσύνθεσης, είναι η δυνατότητα ανίχνευσης του καρκίνου του μαστού, πριν την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων (εκκένωση θηλής, πόνο στο στήθος, δερματική αλλοίωση κτλ.).

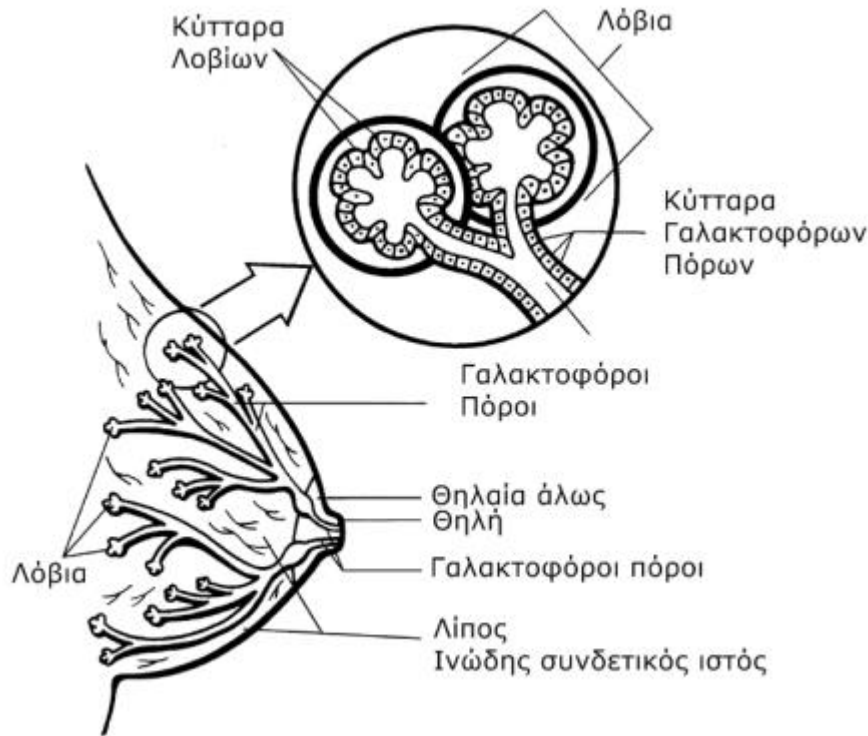
Συνάμα βοηθά να περιοριστούν τα ψευδή θετικά και αρνητικά ευρήματα. Διακρίνεται από καλύτερη ακρίβεια όσον αφορά στον καθορισμό του μεγέθους, του σχήματος, καθώς και στον εντοπισμό της ανωμαλίας στον μαστό, ενώ πλεονεκτεί ως προς το γεγονός ότι μπορεί να ανιχνεύσει πολλαπλούς όγκους στην περιοχή.

Στα μειονεκτήματα της τρισδιάστατης ψηφιακής τομογραφίας πρέπει να αναφερθεί η υψηλή δόση, λόγω του ότι λαμβάνονται περισσότερες εικόνες και μεγαλύτερη ποσότητα ακτινοβολίας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα πρόσφατων μελετών, ο συνδυασμός 2D και 3D των τεχνικών της ψηφιακής μαστογραφίας, επιτρέπει την αύξηση ανίχνευσης κατά 40% των διηθητικών καρκίνων, σε ποσοστό 27% την ανίχνευση των μη διηθητικών και σε 15% τον περιορισμό σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Ωστόσο στα μειονεκτήματα πρέπει επίσης να αναφερθεί και το υψηλό κόστος αγοράς και συντήρησης (Krupinski, 2010).

#### **1.4 Ανατομία Γυναικείου Μαστού**

Ο μαστός (βλ. εικόνα 1.2) είναι εξωγενής αδένας, η ανάπτυξη του οποίου ξεκινά κατά την ήβη, ενώ κατά την διάρκεια των τελευταίων μηνών της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας, ο μαστός αποκτά τη μέγιστη ανάπτυξη. Το σχήμα των μαστών μεταβάλλεται αναλόγως την ηλικία, αλλά και τις ορμονικές διαταραχές που βιώνει η γυναίκα.

Ο μαστός αποτελεί ένα όργανο διφυούς χαρακτήρα, το οποίο βρίσκεται πάνω από την περιοχή της περιτονίας του μείζονος θωρακικού μυός, με το μεγαλύτερο μέρος της μάζας του (2/3), να αποτελούν την κάλυψη του μείζονος θωρακικού μυός και το υπόλοιπο 1/3 τον πρόσθιο οδοντωτό, με το κάτω χείλος του να φθάνει στο επάνω όριο της θήκης του ορθού κοιλιακού. Η έκταση των μαστικών ορίων περιλαμβάνει την 2<sup>η</sup> έως την 6<sup>η</sup> πλευρά, την παραστερνική, έως την μέση μασχालιαία γραμμή. Το σχήμα του είναι ημισφαιρικό, με κωνοειδή διαμόρφωση, η οποία διαφοροποιείται αναλόγως με το στάδιο της ζωής της κάθε γυναίκας (Harold et al., 2003).



**Εικόνα 1.2 Ανατομία Μαστού**

Πηγή: 82

Ο μαστός αποτελείται από αδενικό, από λιπώδη, από ινώδη ιστό, συγκρατούμενος από συνδέσμους. Διαχωρίζεται από το «άνω έξω», το «άνω έσω», το «κάτω έξω» και το «κάτω έσω» τεταρτημόριο και από μία κεντρική περιοχή, η οποία εκτείνεται σε ακτίνα από 1 cm, από τη θηλαία αλώ που έχει διάμετρο 3-5 cm. Η έκταση του αδενικού ιστού εκτείνεται από το άνω έξω τμήμα της περιφέρειας προς τη μασχάλη και σχηματίζεται η ουρά του μαστού. Η μεγαλύτερη ποσότητα του αδενικού ιστού εμπεριέχεται στο άνω έξω τεταρτημόριο, γεγονός που ευθύνεται για τον πιο συχνό εντοπισμό του καρκίνου σε αυτή τη θέση (Harris, Camellos & Fisher, 2004).

Το μαζικό αδένια αποτελούν 15-20 σύνθετοι σωληνοειδείς αδένες, οι οποίοι διακρίνονται από κοινό υπόστρωμα και από συνδετικό ιστό. Ο συνδετικός ιστός διαιρείται από ινώδη πέταλα και δεσμίδες, από τον υποδόριο λιπώδη ιστό σε μεμονωμένου θαλάμους, των οποίων η κατάσταση πλήρωσης φανερώνουν την σφριγηλότητα, τη διάταξη, την έκταση και το σχήμα του μαστού. Ο λιπώδης ιστός παρέχει μία μαλακή συνέχεια στο μαστό, ενώ ο αδενικός ιστός ευθύνεται για την παραγωγή γάλακτος. Δέσμες από συνδετικό ιστό, οι οποίοι περνάνε από το χόριο του δέρματος του μαστού, προς την υποκείμενη περιτονία, χαρακτηρίζονται ως οι κρεμαστήριοι σύνδεσμοι του Cooper.

Οι προαναφερόμενοι σύνδεσμοι διαιρούν τα λόβια και τους λοβούς που υπάρχουν στον μαστικό αδένα και ενώνουν εν το βάθει τον μαστικό αδένα με το δέρμα. Οι ίνες κρατούν τον μαστό στητό κατά τη νεαρή ηλικία, αλλά με το χρόνο υφίστανται χαλάρωση, με συνέπεια καθώς αυξάνεται η ηλικία της γυναίκας, να παρατηρείται η πτώση του στήθους. Μετά την εγκυμοσύνη, αλλά και τον θηλασμό, οι ίνες υφίστανται επίσης χαλάρωση, καθώς οι μαστοί γεμίζουν γάλα, κάτι που τους οδηγεί να μην μπορούν να επανέλθουν στην προτέρα κατάσταση τους (Anderson, 1979).

Δέρμα καλύπτει την πρόσθια επιφάνεια του μαστού έως λίγο πιο χαμηλά από το κέντρο της θηλής. Στο κωνικό έπαρμα του δέρματος, υπάρχουν τα στόμια από τους γαλακτοφόρους πόρους. Κοντά στην περιοχή της θηλής υπάρχει κάθε πόρος, ο οποίος διευρύνεται και σχηματίζεται ένας σάκος, που ονομάζεται λήκυθος. Κατά τον θηλασμό, η αδενοκυψέλη στο άκρο των λοβίων, ευθύνεται για την παραγωγή γάλακτος, η μεταφορά του οποίου γίνεται από τους πόρους που υπάρχουν στη θηλή. Η θηλή περιβάλλεται από την θηλαία αλώ, η οποία έχει διάμετρο 3-4 cm, όπου υπάρχουν πολλαπλά στρογγυλά επάρματα, που ονομάζονται οζίδια του Montgomery, που είναι σμηγματογόνοι αδένες. Περιφερικά αυτής της περιοχής εντοπίζονται θύλακοι τριχών, αλλά και σμηγματογόνοι αδένες. Η θηλή και η θηλαία αλώς είναι ροδόχοες (Anderson, 1979).

Οι αρτηρίες είναι αυτές που μεταφέρουν αίμα, το οποίο είναι πλούσιο σε οξυγόνο από την καρδιά στην περιοχή του θωρακικού τοιχώματος και στους μαστούς, ενώ μέσω των φλεβών μεταφέρεται το απόξυγωνομένο αίμα στην περιοχή της καρδιάς. Η έκταση της μασχαλιαίας αρτηρίας λαμβάνει χώρα προς την μασχαλιαία χώρα, βοηθώντας να αιματωθεί το μισό εξωτερικό μέρος του μαστού. Η έκταση της έσω μαστικής αρτηρίας, λαμβάνει χώρα προς τα κάτω από τον τράχηλο, βοηθώντας να αιματωθεί το εσωτερικό τμήμα του μαστού (Harold et al., 2003). Η επίτευξη της φλεβικής αποχέτευσης του αίματος λαμβάνει χώρα μέσω της επιπολής και εν τω βάθει φλεβών, οι οποίες εκβάλλουν στην έσω μαστική, στη μασχαλιαία και στις μεσοπλεύριες, καταλήγοντας στην άζυγο φλέβα (Janeway, Walport & Shlomchik 2001). Επιπροσθέτως, ο μαστός επίσης αποτελείται από λεμφικό ιστό που σχετίζεται με το ανοσολογικό σύστημα, μέσω του οποίου απομακρύνονται τα κυτταρικά υγρά και οι άχρηστες ουσίες, με την παροχέτευση της λέμφου προς τα έξω στους μασχαλιαίους λεμφαδένες και προς τα έσω στους λεμφαδένες της έσω μαστικής αρτηρίας (Coles, Griffin, Kirby et al., 2017).

## 1.5 Καρκίνος Μαστού

Ο καρκίνος αποτελεί ένα σύνολο από ασθένειες, που οδηγούν σε κυτταρικές μεταλλάξεις και μη ελέγξιμη εξάπλωσή τους. Οι περισσότεροι καρκινικοί τύποι οδηγούν στη δημιουργία συμπαγών μαζών (όγκων), με τον καρκίνο να λαμβάνει το αντίστοιχο όνομα αναλόγως του σημείου του σώματος που εμφανίστηκε (Livi, Meattini, Marrazzo et al., 2015). Ειδικότερα, ως προς τον καρκίνο του μαστού, στην πλειοψηφία τους τα περιστατικά εμφανίζονται είτε στο μέρος του ιστού που αποτελείται από τους γαλακτοπαραγωγούς αδένες (λοβία), είτε στους γαλακτοφόρους πόρους, οι οποίοι λειτουργούν ως συνδετικοί κρίκοι των λοβίων και της θηλής. Τα υπόλοιπα μέρη του μαστού αποτελούνται από συνδετικό ιστό, από λεμφικό ιστό και λιπώδη ιστό (Livi, Meattini, Marrazzo, et al., 2015). Με τον όρο ινοαδενώδης ιστός, ονομάζεται ο ιστός τον οποίο αποτελούν τα λόβια, ο συνδετικός ιστός και οι γαλακτοφόροι πόροι (Jesinger, 2014).

Ο καρκίνος του μαστού αφορά την ανάπτυξη κακοήθη όγκου ευρύτερα στην περιοχή του μαστού. Αν και αποτελεί τη συνηθέστερη μορφή καρκίνου στην περίπτωση των γυναικών, ωστόσο συνδέεται με πιο φτωχή πρόγνωση, εάν εμφανιστεί στους άνδρες. Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί συνέπεια της ανεξέλεγκτης παραγωγής παθολογικών κυττάρων, με αποτέλεσμα να σχηματίζεται κακοήθης όγκος. Τα παθολογικά κύτταρα διαθέτουν τη δυνατότητα εξάπλωσης σε ιστούς που βρίσκονται σε γειτονικές περιοχές, όπως επίσης και τη δυνατότητα να εξαπλωθούν μέσω του αίματος ή το λεμφαδένων, μεταφερόμενα σε πιο απομακρυσμένους ιστούς με συνέπεια την πιθανότητα μετάστασης (WHO, 2015).

Τα φυσιολογικά κύτταρα μετατρέπονται σε καρκινικά κύτταρα, ακολούθως σε συμπαγή όγκο και εν τέλει σε κλινικό καρκίνο, αποτελεί μία διαδικασία ιδιαίτερα πολύπλοκη. Η προαναφερόμενη διαδικασία έχει ως αφετηρία την απορρύθμιση των κυττάρων από τους φυσιολογικούς μηχανισμούς του πολλαπλασιασμού των κυττάρων και της απόπτωσης, εξαιτίας γενετικών αλλαγών. Οι προαναφερόμενες αλλαγές έχουν κληρονομικό χαρακτήρα ή οφείλονται στην έκθεση των ατόμων σε ιούς, σε ακτινοβολίες ή σε καρκινογόνες ουσίες. Τις περισσότερες φορές αφορούν είτε ογκογονίδια, είτε απώλεια ογκοκατασταλτικών γονιδίων, ωστόσο μπορεί να αφορούν και οποιαδήποτε περιοχή του γονιδιώματος. Μέσω των προαναφερόμενων



μηχανισμών το γενετικό υλικό αναπτύσσεται με ασταθή τρόπο και εν τέλει λαμβάνει χώρα εξαλλαγή (transformation) των φυσιολογικών κυττάρων σε κύτταρα καρκίνου. Καθώς ο όγκος αναπτύσσεται, βασική προϋπόθεση είναι τα κύτταρα να αναπτύξουν λειτουργικές δυνατότητες, όπως είναι για παράδειγμα η απεριόριστη δυνατότητα πολλαπλασιασμού, η δυνατότητα διαφυγής από μηχανισμούς απόπτωσης, η αυτάρκεια αυξητικών σημάτων, η επαγωγή σχηματισμού νεοαγγείων κτλ. Τόσο οι αλλαγές γενετικού, όσο και επιγενετικού χαρακτήρα, συνδέονται με τα κύτταρα, που χαρακτηρίζονται από προσομοίωση με τα βλαστικά, χωρίς ωστόσο να είναι εμπειριστατώμενα, απόδειξη ότι υπάρχει ταύτιση αυτών των κυττάρων με τα βλαστικά κύτταρα του μαστού. Επίσης η έρευνα έχει καταδείξει, ότι υπάρχουν μοντέλα καρκινογένεσης που έχουν ως βάση είτε τη φυσική επιλογή όσον αφορά τα κύτταρα σώματος, είτε την επιρροή του μικροπεριβάλλοντος του προκαρκινικού κυττάρου (Korkola & Gray, 2010).

### 1.5.1 Προγνωστικοί Παράγοντες

Η αύξηση των περιστατικών του καρκίνου του μαστού που παρατηρούνται τις τελευταίες δεκαετίες, ενισχύουν την αύξηση, ότι οι καθοριστικοί παράγοντες εμφάνισης της νόσου, έχουν μεταβληθεί. Η αλλαγή αυτή μερικώς οφείλεται στο γεγονός, ότι έχουν παραγκωνιστεί ορισμένοι προστατευτικοί παράγοντες (π.χ. η τεκνοποίηση σε νεαρή ηλικία) από μεγάλο ποσοστό γυναικών, αλλά και η κυριαρχία μίας σειράς παραγόντων που συμβάλλουν στην αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της ασθένειας, όπως είναι για παράδειγμα η παχυσαρκία, η λήψη ορμονών και η περιορισμένη φυσική δραστηριότητα. Στους παραπάνω παράγοντες πρέπει να συμπεριληφθεί και ένα σύνολο από μη τροποποιήσιμους γνωστούς παράγοντες κινδύνου που συνδέονται με την εκδήλωση του καρκίνου του μαστού όπως είναι η ηλικία της ασθενούς, το οικογενειακό ιστορικό με καρκίνο του μαστού, η πρόιμη έμμηνος ρήση ή αντιθέτως η καθυστερημένη έμμηνόπαυση. Από την άλλη πλευρά παράγοντες όπως η παχυσαρκία, η λήψη οιστρογόνων και προγεστερόνης, το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ θεωρούνται τροποποιήσιμοι παράγοντες (Kashyap , Pal, Sharma et al., 2022).

Αναλυτικότερα η ηλικία αποτελεί τον πιο ισχυρό παράγοντα κινδύνου για να εμφανιστεί ο καρκίνος του μαστού στις γυναίκες. Η επίπτωση της ασθένειας

αυξάνεται με ραγδαίο ρυθμό, καθώς κατά την περίοδο της εμμηνόπαυσης το ποσοστό παρουσιάζει διπλασιασμό για κάθε πρόσθετη δεκαετία ζωής της γυναίκας έως τα 80 έτη (WCRF/AICR, Stuckey, 2011· Breast Cancer Facts and Figures 2013-2014, 2013· Livi, Meattini, Marrazzo, et al., 2015).

Οι γυναίκες που έχουν οικογενειακό ιστορικό με καρκίνο του μαστού ιδίως εάν ο συγγενής είναι α΄ βαθμού (μητέρα, αδερφή ή κόρη), έχουν περισσότερες πιθανότητες κινδύνου να εκδηλώσουν τη νόσο (WCRF/AICR, Stuckey, 2011· Breast Cancer Facts and Figures 2013- 2014, 2013· American Cancer Society 2014). Μάλιστα ο κίνδυνος αυξάνεται ακόμη περισσότερο, όταν στην οικογένεια έχουν νοσήσει περισσότεροι του ενός συγγενείς α΄ βαθμού. Εν συγκρίσει με γυναίκες που δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό, ο κίνδυνος εκδήλωσης της νόσου αυξάνει κατά 1,8 φορές στις γυναίκες που έχουν έναν συγγενή διαγνωσμένο με καρκίνο του μαστού, κατά 3 φορές, εάν έχουν δύο συγγενείς, ενώ ο κίνδυνος αυξάνει κατά 4 φορές εάν έχουν από 3 συγγενείς και πάνω. Ο κίνδυνος είναι ακόμη πιο υψηλός εάν η διάγνωση της νόσου γίνει σε συγγενείς πρώτου βαθμού που η ηλικία τους είναι μικρότερη από τα 40 έτη (WCRF/AICR, Stuckey, 2011· Breast Cancer Facts and Figures 2013-2014, 2013· American Cancer Society 2014).

Στην πλειοψηφία τους οι γυναίκες με έναν ή περισσότερους συγγενείς α΄ βαθμού που νόσησαν από καρκίνο του μαστού, δεν θα εκδηλώσουν ποτέ στη ζωή τους καρκίνο του μαστού, ενώ αρκετές γυναίκες που νοσούν από την ασθένεια δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό. Επίσης το ιστορικό του καρκίνου των ωοθηκών έχει συσχετιστεί με περισσότερες πιθανότητες εκδήλωσης καρκίνου του μαστού (Breast Cancer Facts and Figures 2013-2014, 2013).

Με βάση τα υπάρχοντα στοιχεία εκτιμάται ότι το 5-10% των περιστατικών καρκίνου μαστού, έχει ως αιτία μεταλλάξεις κληρονομικού χαρακτήρα. Οι μεταλλάξεις αφορούν τα γονίδια BRCA1 και BRCA2 και φαίνεται ότι υπάρχουν στην πλειονότητα των κληρονομούμενων περιστατικών καρκίνου του μαστού. Οι προαναφερόμενες μεταλλάξεις εμφανίζονται σε μικρότερο ποσοστό του 1% του γενικού πληθυσμού, ωστόσο παρατηρούνται πιο συχνά σε πληθυσμούς της Ανατολικής Ευρώπης. Για αυτό το λόγο αναλόγως με τον μελετώμενο πληθυσμό, η διακύμανση του κινδύνου που εμφανίζει η νόσος σε γυναίκες που παρουσιάζουν αυτές τις μεταλλάξεις, παρουσιάζει ποικιλομορφία. Αναλυτικότερα, μέχρι την ηλικία

των 70 ετών εκτιμάται ότι το 44% έως το 78% των γυναικών που παρουσιάζουν μετάλλαξη στο BRCA1 και το 31% έως το 56% των γυναικών που παρουσιάζουν μετάλλαξη στο BRCA2, εμφανίζουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εκδηλώσουν τη νόσο (WCRF/AICR, Stuckey, 2011· Breast Cancer Facts and Figures 2013-2014, 2013· American Cancer Society 2014).

Επίσης άλλοι τύποι γονιδίων φαίνεται ότι συνδέονται με τον κίνδυνο να εμφανιστεί ο καρκίνος του μαστού. Πιο συγκεκριμένα, οι γυναίκες που έχει διαπιστωθεί ότι νοσούν από το σύνδρομο Li-Fraumeni έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν πρόωρα καρκίνο του μαστού, αλλά και άλλους τύπους καρκίνου, όπως είναι για παράδειγμα όγκοι στον εγκέφαλο, σάρκωμα, λευχαιμία και καρκίνος στο πνεύμονα, καταστάσεις που συνδέονται με τις μεταλλάξεις στον ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53. Ωστόσο, η ποσοτική απεικόνιση των περιστατικών που σχετίζονται με το προαναφερόμενο σύνδρομο είναι μικρός, γεγονός που συνδέεται με το χαμηλό ποσοστό εκδήλωσης του συνδρόμου (WCRF/AICR, Stuckey, 2011· American Cancer Society 2014). Επίσης, οι γυναίκες ομοζυγοτές ως προς τον σπάνιο ATM (ataxia telangiectasia gene) γονίδιο παρουσιάζουν περισσότερο από 100 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο, να εμφανίσουν διάφορους τύπους καρκίνου, στους οποίους συμπεριλαμβάνεται και ο καρκίνος του μαστού. Επίσης 1 στις 2 γυναίκες που εκδηλώνουν τη νόσο του Cowden, δηλαδή εμφανίζουν μετάλλαξη στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο PTEN, είναι πολύ πιθανό να παρουσιάσουν καρκίνο του μαστού έως την ηλικία των 50 ετών (WCRF/AICR, Stuckey, 2011· American Cancer Society 2014).

Γυναίκες που έχουν ατομικό καρκίνο του μαστού παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο να εκδηλώσουν τη νόσο για δεύτερη φορά. Μάλιστα εκτιμάται ότι ο κίνδυνος να εμφανιστεί ο καρκίνος του μαστού είναι πιο υψηλός στις περιπτώσεις που η πρώτη διάγνωση έγινε σε ηλικία κάτω των 40 ετών. Γυναίκες που η διάγνωση του καρκίνου του μαστού έγινε κάτω από την ηλικία των 40 ετών, παρουσιάζουν πιο υψηλό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, ενώ οι πιο νέες γυναίκες έχουν πιο αυξημένο κίνδυνο να εκδηλώσουν την νόσο κατά 3 φορές, σε οποιαδήποτε μορφή της και 4,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εκδηλώσουν τη νόσο του καρκίνου του μαστού (Stuckey, 2011· Breast Cancer Facts and Figures 2013-2014, 2013). Επιπροσθέτως, η γενετική προδιάθεση όπως για παράδειγμα οι μεταλλάξεις σε γονίδια BRCA1 και BRCA2, φαίνεται ότι συμβάλλουν στην ενδυνάμωση του κινδύνου επανεμφάνισης της νόσου

(Breast Cancer Facts and Figures 2013-2014, 2013), ενώ όσον αφορά το ατομικό ιστορικό του καρκίνου των ωοθηκών και του καρκίνου του ενδομήτριου, αυξάνεται ο κίνδυνος να εμφανιστεί ο καρκίνος του μαστού.

Το LCIS (Lobular carcinoma in situ) το λοβιακό καρκίνωμα, αναφέρεται στο σχηματισμό μη φυσιολογικών κυττάρων, ο σχηματισμός των οποίων γίνεται στους μαστικούς λοβούς, όπου πραγματοποιείται η παραγωγή γάλακτος. Παρά το γεγονός ότι η συγκεκριμένη κατάσταση σπάνια οδηγεί στη δημιουργία μίας επιθετικής μορφής της νόσου, παρόλ' αυτά οι γυναίκες που έχουν LCIS παρουσιάζουν 7-11 φορές περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν διηθητικό καρκίνο σε οποιοδήποτε μαστό. Το LCIS δεν παρουσιάζεται τις περισσότερες φορές στη μαστογραφία, ωστόσο η διάγνωση του είναι αποτέλεσμα βιοψίας που πραγματοποιείται για άλλους λόγους (Breast Cancer Facts and Figures 2013-2014, 2013).

Αρκετοί ερευνητές από τη δεκαετία του 1950 κατέληξαν, ότι κάποιες καλοήθειες νόσοι του μαστού μπορεί να συνδέονται με τον κίνδυνο εκδήλωσης του καρκίνου του μαστού. Η ιατρική κοινότητα έχει κατηγοριοποιήσει τις προαναφερόμενες παθήσεις σε τρεις μεγάλες κατηγορίες, οι οποίες είναι οι μη παραγωγικές βλάβες (nonproliferative lesions), οι υπερπλαστικές αλλοιώσεις χωρίς ατυπία (proliferative lesions without atypia) και οι υπερπλαστικές αλλοιώσεις με ατυπία (proliferative lesions with atypia). Οι μη παραγωγικές βλάβες σχετίζονται ελάχιστα ή καθόλου με την εκδήλωση καρκίνου του μαστού και περιλαμβάνουν την ίνωση, απλές κύστες, ήπιας μορφής υπερπλασία, αδένωση, μονήρες θήλωμα, λιπώδη νέκρωση, μαστίτιδα, απλό ινωδένωμα ή και άλλους καλοήθειες όγκους του μαστού (λίπωμα, αμάρτωμα κτλ.) (American Cancer Society 2014). Οι υπερπλαστικές αλλοιώσεις χωρίς ατυπία έχει διαπιστωθεί ότι συνδέονται με την υπερβολική ανάπτυξη κυττάρων στους πόρους ή τα λοβία του μαστικού ιστού, ενώ πολλαπλασιάζεται ο κίνδυνος εκδήλωσης του καρκίνου του μαστού από 1,5 έως 2 φορές σε σύγκριση με τις γυναίκες που παρουσιάζουν υπερπλαστικές αλλοιώσεις χωρίς ατυπία. Σε αυτή την κατηγορία εντάσσεται η συνήθης πορογενής υπερπλασία, το σύνθετο ιναδένωμα, η σκληρυντική αδένωση, η θηλωμάτωση και η ακτινική ουλή (Breast Cancer Facts and Figures 2013-2014, 2013' American Cancer Society 2014). Οι υπερπλαστικές αλλοιώσεις με ατυπία συνδέονται με τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου του μαστού, καθώς οι γυναίκες που εντάσσονται σε αυτή την ομάδα, έχουν 4-5 φορές

περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν την νόσο. Σε αυτή την περίπτωση υπάρχει υπερβολική αύξηση των κυττάρων τόσο στους πόρους ή στα λοβία ιστού του μαστού, ενώ περιλαμβάνεται σε αυτή την κατηγορία η άτυπη υπερπλασία των πόρων (atypical ductal hyperplasia – ADH), όπως και η άτυπη λοβιακή υπερπλασία (atypical lobular hyperplasia – ALH) (Breast Cancer Facts and Figures 2013-2014, 2013' American Cancer Society 2014).

Με τους προγνωστικούς παράγοντες εμφάνισης της νόσο φαίνεται ότι συνδέεται και η πυκνότητα του μαστού, η οποία αφορά την αναλογία του συνδετικού ιστού, σε συνάρτηση με τον λιπώδη ιστό. Εάν ο λιπώδης ιστός υπερέχει σε σχέση με τον συνδετικό ιστό, τότε στη μαστογραφία ο μαστός παρουσιάζεται με αυξημένη πυκνότητα, συνθήκη που αποτελεί ισχυρό και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για να εμφανιστεί ο καρκίνος του μαστού. Οι γυναίκες που έχουν πολύ αυξημένη πυκνότητα μαστού παρουσιάζουν 4-6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν καρκίνο του μαστού, σε σύγκριση με τις γυναίκες που η πυκνότητα του μαστού είναι μικρότερη (Breast Cancer Facts and Figures 2013-2014, 2013' American Cancer Society 2014). Η πυκνότητα του μαστού συνδέεται άμεσα με την ηλικία, από την κατάσταση της εμμηνόπαυσης, την χρήση συγκεκριμένων φαρμάκων, την εγκυμοσύνη, αλλά και άλλους γενετικούς παράγοντες. Αν και επηρεάζεται η πυκνότητα του μαστού από κληρονομικούς γενετικούς παράγοντες, ωστόσο μειώνεται με την ηλικία, με την κύηση και με την εμμηνόπαυση (Breast Cancer Facts and Figures 2013-2014, 2013' American Cancer Society 2014). Στους προγνωστικούς παράγοντες συμπεριλαμβάνονται ζητήματα που συνδέονται με τις ορμόνες και με την αναπαραγωγή. Αναλυτικότερα η πρόωμη έμμηνος ρήση πριν τα 12 έτη όπως επίσης και η εμμηνόπαυση μετά τα 55 έτη, φαίνεται ότι θεωρούνται παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο να εμφανιστεί ο καρκίνος του μαστού. Ως αιτία της παραπάνω κατάστασης είναι η μακροχρόνια έκθεση της γυναίκας σε ορμόνες (οιστρογόνα, προγεστερόνη) (American Cancer Society 2014).

Η κύηση πριν τα 30 έτη και ο αυξημένος αριθμός των κύσεων μειώνουν τον κίνδυνο να εμφανιστεί ο καρκίνος του μαστού. Ωστόσο οι γυναίκες που κυοφορούν μετά τα 30 έτη, έχουν για τα πρώτα 5 έως 10 έτη που ακολουθούν την τελειομηνή κύηση αυξημένες πιθανότητες να νοσήσουν από καρκίνο (American Cancer Society 2014).

Με βάση τις εκθέσεις των World Cancer Research Fund (WCRF) και American Institute for Cancer Research (AICR), έχει διαπιστωθεί ότι ο θηλασμός λειτουργεί προστατευτικά έναντι του καρκίνου του μαστού, πριν και μετά την εμμηνόπαυση. Οι μελέτες έχουν δείξει ότι ο θηλασμός που διαρκεί για έναν χρόνο περιορίζει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, ενώ εάν διαρκέσει πάνω από έναν χρόνο, τόσο περιορίζεται ο κίνδυνος ακόμη περισσότερο. Ο θηλασμός συνδέεται με την αυξημένη διαφοροποίηση των μαστικών κυττάρων, όπως και με την περιορισμένη έκθεση της γυναίκας σε ορμόνες κατά την διάρκεια της αμηνόρροιας που συνοδεύουν τον θηλασμό. Επίσης σημαντικά προς αυτή την κατεύθυνση λειτουργούν και οι δομικές αλλαγές που συμβαίνουν στο μαστό μετά την περίοδο της γαλουχίας και κατά την περίοδο του απογαλακτισμού (Breast Cancer Facts and Figures 2013-2014, 2013).

Όσον αφορά τους εξωγενείς παράγοντες που σχετίζονται με την εκδήλωση του καρκίνου του μαστού, σε αυτούς περιλαμβάνονται αρχικά τα αντισυλληπτικά χάπια καθώς παρέχουν ορμόνες, αυξάνοντας την πιθανότητα εμφάνισης του κινδύνου του μαστού από 10 έως 30% στις γυναίκες που κάνουν χρήση, εν συγκρίσει με αυτές που δεν κάνουν χρήση (American Cancer Society 2014). Η ορμονοθεραπεία με οιστρογόνα, ειδικότερα προγεστερόνη, πολλές φορές αποτελεί βασική θεραπεία για να αντιμετωπιστούν τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης, αλλά και για να υπάρξει πρόληψη οστεοπόρωσης (American Cancer Society 2014). Όσο ωστόσο μεγαλώνει η διάρκεια της θεραπείας, τόσο υπάρχει αύξηση του κινδύνου να εμφανιστεί ο καρκίνος του μαστού στις γυναίκες. Ο κίνδυνος της νόσου περιορίζεται μετά από 5 έτη από την διακοπή της ορμονοθεραπείας (Global Cancer Facts and Figures, 2015). Στους προγνωστικούς παράγοντες που σχετίζονται με την εκδήλωση του καρκίνου του μαστού πρέπει να αναφερθεί η παχυσαρκία, καθώς το υπερβάλλον σωματικό λίπος, αυξάνει τον κίνδυνο παρουσίας της νόσου, ειδικά στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Οι υπέρβαρες γυναίκες έχουν 1,5 φορές πιο πολλές πιθανότητες να εμφανίσουν καρκίνο του μαστού, ενώ οι παχύσαρκες, 2 φορές περισσότερες πιθανότητες, σε σχέση με αυτές που το βάρος τους είναι φυσιολογικό.

Η φυσική δραστηριότητα έχει διαπιστωθεί ότι προστατεύει την εκδήλωση της νόσου στις γυναίκες, ειδικά από την εμμηνόπαυση και έπειτα, αν και τα δεδομένα για την περίοδο πριν την εμμηνόπαυση θεωρούνται ελλιπή. Σε έρευνα που πραγματοποίησαν οι Wu et al. (2013), διαπιστώνεται ότι η φυσική δραστηριότητα περιορίζει κατά 12%

την πιθανότητα κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Τα οφέλη της σωματικής άσκησης συνδέονται με την επίδραση που αυτή έχει στο σωματικό βάρος, στα οιστρογόνα, στην ινσουλινοαντίσταση και σε δείκτες φλεγμονής.

Το μακροχρόνιο κάπνισμα συνδέεται με βάση τα αποτελέσματα μελετών με τον κίνδυνο εκδήλωσης του καρκίνου του μαστού. Σύμφωνα με έρευνα, οι καπνίστριες παρουσιάζουν 10% περισσότερες πιθανότητες να νοσήσουν από καρκίνο στο μαστό, εν συγκρίσει με τις μη καπνίστριες. Επίσης το παθητικό κάπνισμα έχει συσχετιστεί με υψηλό κίνδυνο εκδήλωσης του καρκίνου του μαστού, καθώς γίνεται εισπνοή καρκινογόνων ή τοξικών ουσιών όπως είναι το βενζόλιο, η φορμαλδεύδη, οι κατεχίνες, και η Ν- Νιτροζαμίνας. Στους προαναφερόμενους παράγοντες πρέπει να συμπεριληφθούν η έκθεση του γυναικείου μαστού σε ακτινοβολία (American Cancer Society 2014), στην κακή διατροφή (Baena Ruiz & Salinas Hernandez, 2014), στην πρόληψη αλκοόλ.

### **1.5.2 Συμπτώματα – Κλινική Εικόνα**

Οι περισσότερες γυναίκες αντιλαμβάνονται ότι στον μαστό υπάρχει κάποια αλλαγή όταν πλέον ο καρκίνος είναι εμφανής, ενώ η πλειοψηφία των γυναικών κατά το πρώιμο στάδιο δεν παρατηρούν κάποιο ιδιαίτερο σύμπτωμα. Η μαστογραφία στην περίπτωση του μη ψηλαφητού όγκου θεωρείται ιδιαίτερα βοηθητική στο πλαίσιο των προγραμμάτων διαλογής μαζικού προσυμπτωματικού ελέγχου. Εάν κατά την πραγματοποίηση της εξέτασης παρατηρηθεί κάτι ύποπτο ή κλινικά σημάδια, τότε απαιτείται να αποσαφηνιστεί το στάδιο, αλλά και το εύρος του καρκίνου. Το κοινό σύμπτωμα αποτελεί η ψηλάφηση μάζας ή εξογκώματος στην περιοχή του μαστού. Ωστόσο δε σημαίνει ότι η ύπαρξη μάζας ή εξογκώματος είναι απαραίτητος καρκίνος, αλλά σε κάθε περίπτωση είναι απαραίτητη η επίσκεψη σε εξειδικευμένο ιατρό (Uzan, Seror & Seror, 2015). Οι αλλαγές στο μαστό που μπορεί να αποτελούν συμπτώματα είναι η παραμόρφωση ή η δερματική πάχυνση στην περιοχή του μαστού, η μεταβολή του σχήματος ή του μεγέθους του μαστού, η μεταβολή στην εισολκή θηλής, η αλλαγή στο χρώμα, η εμφάνιση εξανθήματος στην περιοχή της θηλής ή γύρω από αυτή, η εκδήλωση οιδήματος ερυθρότητας, ο εντοπισμός μάζας στη μασχालιαία περιοχή, και η ύπαρξη μετάστασης όπως επίσης και η μετάσταση στην περιοχή των λεμφαδένων της μασχάλης. Σε περίπου 70% του ποσοστού των περιστατικών του καρκίνου του

μαστού το μοναδικό σύμπτωμα που παρουσιάζεται είναι συνήθως ένα ανώδυνο ογκίδιο. Περίπου το 90% των όγκων αποκαλύπτονται από τον ασθενή κατά τη διάρκεια της αυτοεξέτασης. Οι προαναφερόμενες αλλαγές υπάρχουν όταν ο καρκίνος είναι σε πιο προχωρημένο στάδιο. Σε περίπτωση αρθραλγιών ή άλλων συστηματικών εκδηλώσεων, τότε υποδηλώνεται ότι η νόσος έχει προχωρήσει αρκετά, ευρισκόμενη σε μεταστατικό στάδιο. Η σταδιοποίηση είναι ένα χρήσιμο εργαλείο, το οποίο χρησιμοποιείται από τους ιατρούς, ώστε να συγκεντρωθούν περισσότερες πληροφορίες ως προς τα γνωρίσματα, αλλά και τον τρόπο συμπεριφοράς του καρκίνου. Για να πραγματοποιηθεί σταδιοποίηση χρησιμοποιείται το σύστημα TNM, το οποίο είναι διεθνώς αποδεκτό. Το προαναφερόμενο σύστημα προβαίνει στην κατάταξη του καρκίνου λαμβάνοντας υπόψη 3 χαρακτηριστικά: α) Το γράμμα T αναφέρεται στο μέγεθος και στην εξάπλωση που έχει ο όγκος στην περιοχή του δέρματος ή στην περιοχή του θωρακικού τοιχώματος κάτωθεν του στήθους. β) Το γράμμα N που δείχνει την ύπαρξη μετάστασης στην περιοχή των λεμφαδένων και γ) το γράμμα M, αναφέρεται σε απομακρυσμένες μεταστάσεις. Αναλόγως των ευρημάτων και των εξετάσεων, όταν γίνει η διάγνωση του όγκου, τότε αυτός χαρακτηρίζεται με T1, T2, T3 και T4, αντίστοιχα N1, N2, N3, N4 και M0, M1 (Uzan, Seror & Seror, 2015).

### 1.5.3 Επιπολασμός

Με βάση τα ερευνητικά δεδομένα ο καρκίνος του μαστού είναι η πρώτη πιο συχνή αιτία θανάτου στην περίπτωση των γυναικών, με τον γυναικείο πληθυσμό στην Ευρωπαϊκή Ένωση να καταγράφει 15.2 περιστατικά θανάτων ανά 100.000 άτομα. Αντίστοιχα στο ελληνικό κράτος καταγράφονται 13.95 θάνατοι ανά 100.000 άτομα. Ο καρκίνος του μαστού είναι η 2<sup>η</sup> συχνότερη απαντώμενη ασθένεια μετά από τον καρκίνο του πνεύμονα και η 3<sup>η</sup> θανατηφόρα αιτία μετά από τον καρκίνο του πνεύμονα και τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Η Ελλάδα καταλαμβάνει την 4<sup>η</sup> θέση κατά σειρά όσον αφορά την χαμηλότερη επίπτωση σε όλη την Ευρώπη με 43,9 περιστατικά ανά 100,000 άτομα και τη 2<sup>η</sup> χαμηλότερη σε ολόκληρη στην Νότια Ευρώπη. Καταλαμβάνει την 12<sup>η</sup> θέση σε επίπεδο χαμηλότερης θνησιμότητας σε ολόκληρη τη Γηραιά Ήπειρο, με 14,1 θανάτους ανά 100,000 γυναίκες και την 4<sup>η</sup> θέση κατά σειρά χαμηλότερης επίπτωσης στη Νότια Ευρώπη με 11,8 θανάτους, ανά



100.000 γυναίκες. Παλαιότερα θεωρούνταν η νόσος που χαρακτηρίζει τις γυναίκες του Δυτικού Κόσμου κυρίως, ωστόσο στη σύγχρονη εποχή θεωρείται η πιο συχνή διάγνωση ανάμεσα στις γυναίκες τόσο στα αναπτυσσόμενα, όσο και στα αναπτυγμένα κράτη, με τους αριθμούς να παρουσιάζουν μικρή αύξηση στην περίπτωση των αναπτυγμένων χωρών, 833.000 περιστατικά ετησίως, έναντι 794.000 που παρουσιάζονται στον αναπτυσσόμενο κόσμο (Globacan, 2012). Ο καρκίνος του μαστού θεωρείται η 5<sup>η</sup> θανατηφόρα αιτία σε παγκόσμιο επίπεδο (522,000). Σύμφωνα με τον International Agency for Research on Cancer (IARC), το 2012 σε παγκόσμιο επίπεδο καταγράφηκαν 1.700.000 νέα περιστατικά καρκίνου μαστού, με περισσότερα από τα μισά να παρατηρούνται στον οικονομικά αναπτυσσόμενο κόσμο, ενώ 521.900 απεβίωσαν. Οι χώρες της Ασίας που αντιπροσωπεύουν το 59% του πληθυσμού παγκοσμίως είχαν το μεγαλύτερο ποσοστό ως προς τα νέα περιστατικά του καρκίνου του μαστού, στο 39% και το 44,3% θανάτων για το 2012. Οι ρυθμοί επίπτωσης έχουν εκτιμηθεί σε 27 περιστατικά ανά 100,000 στη περίπτωση της Μέσης Αφρικής και της Ανατολικής Ασίας και έως 96 στις χώρες της Δυτική Ευρώπης, με τις μεγαλύτερες τιμές των περιστατικών να κυμαίνονται στην Βόρεια Αμερική, τη Βόρεια Ευρώπη, τη Δυτική Ευρώπη, την Αυστραλία, ενώ οι μικρότερες στην υπο Σαχάρια Αφρική και στην Ασία. Η προαναφερόμενη διακύμανση που παρατηρείται σε παγκόσμιο επίπεδο, είναι άμεσα συσχετισμένη με τις διαφοροποιήσεις που παρατηρούνται μεταξύ των λαών όσον αφορά τους παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής (σωματικό βάρος, φυσική κατάσταση, διατροφή κτλ.) των ανθρώπων, παράγοντες που σχετίζονται με τις ορμόνες, καθώς και την υιοθέτηση ή μη από τα κράτη πρακτικών που προάγουν τα έγκαιρα διαγνωστικά προγράμματα (Jemal et al., 2011· Global Cancer Facts and Figures, 2015). Ιστορικά, με βάση τα καταγεγραμμένα στοιχεία, η θνησιμότητα εξαιτίας της εκδήλωσης του καρκίνου του μαστού έως και τη δεκαετία του '80 παρουσιάζει αυξητική τάση (Altobelli & Lattanzi, 2014). Ωστόσο από τη προαναφερόμενη χρονική περίοδο έως και σήμερα παρατηρούνται μεταβολές που συνδέονται με τον περιορισμό του ποσοστού θνησιμότητας. Με βάση τις υπάρχουσες μελέτες, ο περιορισμός των περιστατικών θανάτων από καρκίνου του μαστού συνδέονται τόσο με το γεγονός ότι αυξήθηκε η υιοθέτηση διαδικασιών προληπτικού ελέγχου από τα διάφορα κράτη, αλλά και την πρόοδο που παρατηρείται τόσο στον τομέα της χειρουργικής επιστήμης, όσο και γενικά των διαδικασιών για την αντιμετώπιση της ασθένειας (Autier, Boniol, Gavin, & Vatten, 2011· Altobelli & Lattanzi, 2014). Από το 1989 έως το 2020 στην ΕΕ, το 1989 παρατηρήθηκε το

υψηλότερο ποσοστό θανάτων από καρκίνο του μαστού, ενώ υπολογίζεται ότι για το ίδιο χρονικό διάστημα αποφεύχθηκαν 475.000 θάνατοι και για το 2020 32.500 (Jemal et al., 2011· Global Cancer Facts and Figures, 2015· Nichol, Chan, Lucas, et al., 2017).

Αξιίζει να λεχθεί ότι ακόμη και τα κράτη που δεν είχαν υιοθετήσει κάποιο οργανωμένο σχέδιο προληπτικού ελέγχου, τα ποσοστά θνησιμότητας περιορίστηκαν. Η προαναφερόμενη συνθήκη θεωρείται συνέπεια του γεγονός ότι οι γυναίκες ευαισθητοποιήθηκαν σε μεγαλύτερο βαθμό γύρω από τον καρκίνο του μαστού, με αποτέλεσμα ακόμη και όταν έχουν υπόνοια ή ένδειξη για τη νόσο να επισκέπτονται θεράποντα ιατρό (Welch, Prorok, O'Malley, & Kramer, 2016). Επίσης η σημαντική πρόοδος σε διαδικασίες όπως για παράδειγμα στην αποτελεσματικότητα της μαστογραφίας, θεωρείται βασικός παράγοντας περιορισμού των περιστατικών θανάτου, καθώς προοδευτικά μετατράπηκε σε πιο έγκαιρη μέθοδο διάγνωσης, σε σύγκριση με την τυπική κλινική εξέταση. Η δυνατότητα της μαστογραφίας να εντοπίζει έγκαιρα τις αλλοιώσεις που παρουσιάζονται στο μαστό, οδηγεί σε ευκολότερη και αμεσότερη αντιμετώπιση της νόσου, περιορίζοντας συνάμα και τις επιπλοκές.

#### 1.5.4 Διάγνωση

Η διάγνωση λαμβάνει χώρα μέσω της αυτοεξέτασης, της κλινικής εξέτασης και των απεικονιστικών μεθόδων (μαστογραφία, υπερηχογράφημα και μαγνητική τομογραφία). Εάν ανιχνευτεί μία ύποπτη βλάβη, ο μόνος τρόπος για να γίνει επιβεβαίωση της κακοήθειας είναι η βιοψία. Η πιο διαδεδομένη μέθοδος θεωρείται η αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης (Fine Needle Aspiration-FNA) ή η βιοψία με κόπτουσα βελόνη. Επίσης η ανοιχτή χειρουργική προσπέλαση με αφαίρεση της ύποπτης βλάβης, και η αποστολή της για ιστολογική ανάλυση, θεωρείται ως μία ιδιαίτερα αξιόπιστη μέθοδος σε πληθώρα περιπτώσεων. Η μαστογραφία όπως έχει προαναφερθεί, είναι η μέθοδος εκλογής για να ανιχνευθούν όγκοι στο μαστικό αδένιο. Είναι το ισχυρότερο διαγνωστικό εργαλείο, καθώς έχει τη δυνατότητα απεικόνισης βλαβών, οι οποίες βρίσκονται σε πρώιμο στάδιο και έχουν μικρό μέγεθος. Η ευαισθησία της μεθόδου αγγίζει έως και το 90% στις περιπτώσεις γυναικών άνω των 40 ετών, αποτελώντας την μέθοδο εκλογής στο πλαίσιο του προληπτικού ελέγχου. Ως

προς τις γυναίκες που δεν έχουν ξεπεράσει τα 40 έτη, εξαιτίας της διαφορετικής μαστικής σύστασης, η μαστογραφία διακρίνεται από πιο μικρή ευαισθησία, ενώ δεν θεωρείται ως μέθοδος εκλογής όσον αφορά τον προληπτικό ή διαγνωστικό έλεγχο, αλλά ως συμπληρωτική μέθοδος εξέτασης. Ως ύποπτες συνθήκες του μαστού θεωρούνται τα κακοήθη ευρήματα, όπως για παράδειγμα είναι η συμπαγής μάζα, οι διαταραχές όσον αφορά την αδενική αρχιτεκτονική ή οι συρρέουσες ποικιλόμορφες αποτιτανώσεις. Η ταξινόμηση των ευρημάτων λαμβάνει χώρα με το σύστημα BI-RAD με τον ακόλουθο τρόπο : 0: «Ατελής Εξέταση», 1: «Φυσιολογικό», 2: «Καλοήθες», 3: «Μη ειδικό», 4: «Υποπτο», 5: «Κακοήθες». Ως ύποπτα για κακοήθεια ευρήματα θεωρούνται η παρουσία μάζας, η οποία χαρακτηρίζεται από όρια που παρουσιάζουν ανωμαλίες, από ανομοιογενή υποδομή, όπως και από την ύπαρξη ακουστικής σκιάς η οποία ουσιαστικά διακόπτει την αδενική αρχιτεκτονική του μαστού (Berg, et al, 2008). Εάν υπάρξουν ευρήματα BI-RAD 4 ή 5 πρέπει να γίνει περαιτέρω έλεγχος με βιοψία, ενώ εάν διαπιστωθούν βλάβες BI-RAD 3 απαιτείται να υπάρξει παρακολούθηση. Τα τελευταία χρόνια πραγματοποιείται η ψηφιακή μαστογραφία ακόμη και στο προληπτικό έλεγχο, η οποία λόγω μεγαλύτερης ευκρίνειας που εμπεριέχει, διακρίνεται από μεγαλύτερη διαγνωστική ικανότητα (Polgar, Fodor, Major, et al., 2013).

Ωστόσο από την άλλη πλευρά αξίζει να λεχθεί, ότι δεν είναι λίγοι οι επιστήμονες που στέκονται επικριτικά απέναντι στην αυξημένη ευαισθησία της ανίχνευσης των αλλοιώσεων από την μαστογραφία. Η παραπάνω άποψη βασίζεται στο επιχείρημα ότι ένα σημαντικό μέρος των γυναικών που διαπιστώνεται με αλλοιώσεις, υποβάλλεται άσκοπα σε τλαιπωρία βιοψίας ή σε θεραπεία εναντίον των αλλοιώσεων, σε καταστάσεις που ουσιαστικά δεν ήταν απειλητικές για τη ζωή τους. Σύμφωνα με μελέτη των Mohanty, Senapati, Beberta, & Lenka, (2013), μόνο το 15-30% από τις αλλοιώσεις που υποβάλλονται σε βιοψία, είναι τελικά κακοήθεις. Ωστόσο η πραγματοποίηση της βιοψίας σε καταστάσεις που δεν είναι αναγκαίες επιφέρει σημαντικό οικονομικό, αλλά και ψυχολογικό κόστος σε έναν ασθενή (Pedro, Machado-Lima, & Nunes, 2019). Επίσης έχει υποστηριχθεί ότι η μεγάλη ευαισθησία από την οποία χαρακτηρίζονται οι απεικονιστικές μέθοδοι, επιφέρουν μικρά οφέλη στις περιπτώσεις των επιθετικών καρκινικών μορφών, οι οποίοι παρουσιάζουν ραγδαίο ρυθμό ανάπτυξης και συνεπώς εξαπλώνονται σημαντικά, ακόμη και στο μεσοδιάστημα μεταξύ δύο διαδοχικών προληπτικών ελέγχων. Οι Gilbert &

Selamoglu, (2018) επισήμαναν ότι ουσιώδης λύση εναντίον αυτής της ταλαιπωρίας που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς εξαιτίας της αυξημένης ευαισθησίας ανίχνευσης των αλλοιώσεων, θα ήταν η δυνατότητα να διαχωριστεί ο πληθυσμός, σύμφωνα με την πιθανότητα να εμφανίσει αλλοιώσεις με βάση τις απεικονιστικές μεθόδους. Η κατηγοριοποίηση αυτή θα μπορούσε να λάβει χώρα με σημείο αναφοράς την πυκνότητα του μαστού, το οικογενειακό ιστορικό και τους μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) (Cuzick, Brentnall, & Dowsett, 2017· Gilbert & Selamoglu, 2018). Παραδείγματος χάριν υπάρχουν χώρες που αντιμετωπίζουν εξειδικευμένα τις περιπτώσεις που ο κίνδυνος εκδήλωσης της νόσου είναι αυξημένος, λαμβάνοντας ειδική μέριμνα, για τα άτομα ηλικίας 30 ετών και άνω, τη διενέργεια ετησίου ελέγχου μέσω απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI), καθώς η προαναφερόμενη μέθοδος είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη, συγκρινόμενη με την κλασική μαστογραφία. εν συγκρίσει με την κλασική μαστογραφία. Με βάση τα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα μπορεί να λεχθεί ότι για το σύνολο των κατηγοριών του πληθυσμού που έχουν μικρότερο κίνδυνο εκδήλωσης αλλοιώσεων, η μέθοδος της μαστογραφίας, θεωρείται μία αποτελεσματική μορφή προληπτικού ελέγχου. Σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολέγιο Ακτινολογίας, η μαστογραφία συνίσταται ως η καταλληλότερη προληπτική μέθοδος ελέγχου, προκειμένου να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά ο καρκίνος του μαστού (Livi, Meattini, Marrazzo, et al., 2015). Η προληπτική χρήση της μαστογραφίας έχει περιορίσει κατά 20-40% το ποσοστό θνησιμότητας στις περιπτώσεις των γυναικών που υποβάλλονται σε σχετική εξέταση (Haixia Li, Meng, Wang, Tang, & Yin, 2017· Katzen & Dodelzon, 2018). Ωστόσο όσον αφορά εκείνο το ποσοστό πληθυσμού που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, κρίνεται αναγκαία η δυνατότητα να αξιοποιούνται οι πρόσθετες απεικονιστικές μέθοδοι (Gilbert & Selamoglu, 2018).

Το υπερηχογράφημα είναι μία συμπληρωματική διαγνωστική μέθοδος, η οποία χαρακτηρίζεται από σημαντική ευαισθησία όσον αφορά την απεικόνιση των κυστών, τη δυνατότητα διαφοροδιάγνωσης συμπαγών που έχουν ως πληγή κυστικές βλάβες, την απεικόνιση σε έδαφος είτε φλεγμονών, είτε αποστημάτων, εξαιτίας της καλύτερης απεικόνισης του υγρού στοιχείου. Το υπερηχογράφημα θεωρείται σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο ειδικότερα όταν ο μαστός είναι πυκνός, κυρίως σε γυναίκες που δεν έχουν φτάσει τα 40 έτη και συχνά το ζητούν οι ακτινολόγοι επικουρικά της μαστογραφίας (Fiorica, 2016). Επίσης θεωρείται ιδιαίτερα σημαντικό

εργαλείο για να διεξαχθεί βιοψία τύπου FNA ή True Cut (Field, Schmitt, Vielh, 2017). Η μαγνητική τομογραφία μαστών θεωρείται η περισσότερο ευαίσθητη μέθοδος για να ανιχνευθούν βλάβες στο αδένιο του μαστού. Χρησιμοποιείται συμπληρωματικά στη μαστογραφία και αποτελεί μέθοδο για την ανίχνευση βλαβών που πραγματοποιείται σε περιπτώσεις που υπάρχουν διαγνωστικά προβλήματα, όσον αφορά στην προεγχειρητική σταδιοποίηση και στην μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών που έχουν καρκίνο μαστού. Η μαγνητική τομογραφία δεν αποτελεί μέθοδο εκλογής όσον αφορά τη διάγνωση λόγω του γεγονότος ότι είναι ιδιαίτερα κοστοβόρα, όπως επίσης λόγω του ότι δεν υπάρχουν πολλοί μαγνητικοί τομογράφοι. Η ευαισθησία της μεθόδου συνδέεται άμεσα με την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού υλικού. Σε περίπτωση που υπάρχει ύποπτο κακοήθες εύρημα, τότε η περιοχή του ευρήματος σκιαγραφείται εντονότερα, παραπέμποντας σε μηδαμινές πιθανότητες να έχει διενεργηθεί διαγνωστικό σφάλμα. Το μόνο μειονέκτημα της μεθόδου είναι ο χαμηλός βαθμός ειδικότητας και ευαισθησίας ως προς το να εντοπιστούν τα πορογενή *in situ* καρκινώματα, ενώ επίσης δεν μπορεί να απεικονίσει τις αποτιτανώσεις (Warner & Causer, 2005· Bigenwald, et al., 2008). Σε περίπτωση που υπάρχει υποψία καρκίνου είτε κατά την κλινική εξέταση, είτε κατά την απεικόνιση, το επόμενο στάδιο της διάγνωσης είναι η βιοψία. Η λήψη της βιοψίας γίνεται με λεπτή βελόνη (FNA), η οποία είναι μία ευρεία τεχνική, καθώς θεωρείται ο πιο ανώδυνος τρόπος να πραγματοποιηθεί η βιοψία και να αποσταλεί το δείγμα για κυτταρολογική εξέταση. Εάν το μόρφωμα είναι ψηλαφητό, υπάρχει η δυνατότητα να διεξαχθεί η FNA με υπερυχογραφική καθοδήγηση. Η μέθοδος παρουσιάζει ευαισθησία 80-90% αναλόγως με το πόσο έμπειρος είναι ο κυτταρολόγος. Παρόλ' αυτά η FNA δεν μπορεί να εντοπίσει το *in situ* καρκίνωμα, από το διηθητικό καρκίνωμα, κάτι που πραγματοποιείται από την βιοψία ιστικού κυλίνδρου, η οποία λαμβάνει χώρα με στερεοστατική μαστογραφική καθοδήγηση, ειδικά στις περιπτώσεις ασβετώσεων (Field, Schmitt & Vielh, 2017). Σε περίπτωση ύπαρξης αυτής της δυνατότητας, τότε πρέπει να διεξαχθεί ανοιχτή χειρουργική βιοψία στην περιοχή (Field, Schmitt & Vielh, 2000). Η FNA αλλά και η βιοψία ιστικού κυλίνδρου μπορεί να μην καταφέρουν να καταλήξουν σε ακριβή διάγνωση σε περιοχές που παρουσιάζουν ετερογένεια (Ariga, et al., 2002· Ishikawa, et al., 2007· Yu, Wei, & Liu, 2012). Η πιο αξιόπιστη διαγνωστική μέθοδος θεωρείται η ανοιχτή βιοψία, η οποία λαμβάνει χώρα με παθολογοανατομική εξέταση του εξαιρεθέντος όγκου (Dillon, et al., 2005). Τέλος πραγματοποιείται σπινθηρογράφημα οστών,

συνδυαστικά με την αξονική τομογραφία θώρακα-κοιλίας για να αποκλειστούν άλλες μεταστάσεις (Lee et al., 2010). Τα οστά, το ήπαρ και οι πνεύμονες θεωρούνται οι συχνές περιοχές μετάστασης, σε περίπτωση νεοπλάσματος μαστού.

### 1.5.5 Θεραπεία

Σε περίπτωση που οι όγκοι είναι καλοήθεις, τότε ο ασθενής προβαίνει στην παρακολούθηση, στην φαρμακευτική αγωγή ή και στη χειρουργική αφαίρεση εάν διαπιστωθεί ότι ο όγκος μεγαλώνει άμεσα ή υπάρχει πιθανότητα να μετατραπεί σε κακοήγη. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι φυλλοειδείς όγκοι, οι οποίοι είναι τις περισσότερες φορές καλοήθεις, ωστόσο ο θεράπων ιατρός προβαίνει σε χειρουργική αφαίρεση σε υγιή όρια λόγω της αυξημένης πιθανότητας να υπάρξει υποτροπή τοπικά και να αυξηθεί ταχέως το μέγεθος τους (Breast Cancer Treatment, 2002).

Η θεραπεία σε περίπτωση κακοήθειας περιλαμβάνει τις ακόλουθες περιπτώσεις :α) χειρουργική επέμβαση, μερική ή ολική μαστεκτομή με ή χωρίς έλεγχο του λεμφαδένα φρουρού, β) ακτινοθεραπεία, γ) χημειοθεραπεία, δ) ορμονοθεραπεία, ε) στοχευμένη θεραπεία (μονοκλωνικά αντισώματα).

Το πρώτο βήμα για να αντιμετωπιστεί η νόσος είναι η χειρουργική επέμβαση προκειμένου να γίνει αφαίρεση του όγκου. Εν συνεχεία κατά την μετεγχειρητική θεραπεία, ο ασθενής υπάρχει πιθανότητα να υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία, σε χημειοθεραπεία, σε ορμονοθεραπεία, πρακτικές, που πολλές φορές χρησιμοποιούνται συνδυαστικά. Τα στοιχεία που ο θεράπων ιατρός λαμβάνει υπόψη του για να αποφασίσει τη μετεγχειρητική θεραπεία που θα ακολουθήσει, είναι το μέγεθος και η διαφοροποίηση του όγκου, οι πιθανές ορμονικές διαταραχές, τα αποτελέσματα από την εξέταση Her2/neu όπως και η γενική κατάσταση της υγείας του ασθενούς. Συνεπώς ανά περίπτωση υπάρχει διαφοροποίηση της θεραπευτικής προσέγγισης (Breast Cancer Treatment, 2002). Έως το 1985 οι θεράποντες ιατροί ακολουθούσαν κατά βάση την ριζική μαστεκτομή για να αντιμετωπίσουν τον καρκίνο του μαστού. Με τον όρο ριζική μαστεκτομή, ορίζεται η εκτομή που υφίσταται ο μαζικός αδένας σε συνδυασμό με το υπερκείμενο δέρμα, τον μείζονα και τον ελάσσονα θωρακικό μυ, τους λεμφαδένες της μασχάλης και τον λιπώδη μασχαλιαίο ιστό. Στην πορεία οι επιστήμονες ξεκίνησαν να εφαρμόζουν και την τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή,

διατηρώντας το μείζονα θωρακικό μυ ή και τον ελάσσονα θωρακικό μυ πραγματοποιώντας εκτομή μόνο στα κατώτερα δύο επίπεδα των μασχαλιαίων λεμφαδένων. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται έως σήμερα επιτυχώς. Με βάση τις υπάρχουσες μελέτες έχει καταδειχθεί ότι η συντηρητική χειρουργική επέμβαση συνδυαστικά με την ακτινοθεραπεία, επιφέρει παρόμοια θεραπευτικά αποτελέσματα, αποφεύγοντας τον ακρωτηριασμό που είχε προκύψει από την ριζική μαστεκτομή. Τα πιο σημαντικά οφέλη από την προαναφερόμενη προσέγγιση ήταν το αισθητικό αποτέλεσμα, αλλά και λειτουργικά οφέλη όπως για παράδειγμα η δυσκινησία και η παραισθησία του άκρου, το λεμφοίδημα κτλ. (Morrow, et al., 2002· Veronesi, et al., 2002· Fisher, et al., 2002). Η απόφαση για την προτιμότερη μέθοδο είναι άμεσα εξαρτώμενη από το στάδιο που βρίσκεται η νόσος. Η ακτινοθεραπεία με βάση πολλές μελέτες συμβάλλει στη συνολική επιβίωση του ασθενή και στον περιορισμό της πιθανότητας της υποτροπής. Ευρέως εφαρμόζεται η ακτινοθεραπεία σε ολόκληρο τον μαστό, ενώ σε περίπτωση που υπάρξουν πολλοί θετικοί λεμφαδένες, η προαναφερόμενη πρακτική, συμπληρώνεται με τοπική ακτινοθεραπεία στους λεμφαδένες. Η ακτινοβολία εφαρμόζεται στο θωρακικό τοίχωμα, μετά τη διενέργεια συντηρητικής εκτομής, μαστεκτομής όταν ο όγκος είναι μεγάλος, βρίσκεται κοντά στον θώρακα ή στο στήθος ή υπάρχει ένας σημαντικός αριθμός από μασχαλιαίους λεμφαδένες που έχει επηρεάσει η νόσος. Η ακτινοβολία πραγματοποιείται σχεδόν καθημερινά, η διάρκεια της είναι μικρή και δεν ξεπερνά την περίοδο του ενός μηνός. Στις παρενέργειες της ακτινοβολίας πρέπει να αναφερθούν η δερματική ερυθρότητα στην περιοχή που δέχεται ακτινοβολία, καθώς και το αίσθημα κόπωσης (Romestain, et al., 1997). Η χημειοθεραπεία αποτελεί βασική μέθοδο καταπολέμησης των καρκινικών κυττάρων, τα οποία έχουν μεταναστεύσει από την περιοχή που έχει εντοπιστεί η αρχική εστία του καρκίνου. Η χορήγηση της γίνεται ενδοφλεβίως και λαμβάνει χώρα σε κύκλους, μέσα ή έξω της νοσοκομειακής μονάδας. Σε κάποιες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού πραγματοποιείται και προεγχειρητική χημειοθεραπεία. Παρά το γεγονός ότι η χημειοθεραπεία έχει συμβάλλει στον περιορισμό της θνησιμότητας, ωστόσο δεν θεωρείται η καταλληλότερη μέθοδος σε όλες τις περιπτώσεις (Yoshitomi, et al., 2016· Jerzak, Desautels, & Pritchard, 2016· Alexander, et al., 2017). Χημειοθεραπεία λαμβάνουν οι γυναίκες που δεν έχουν ξεπεράσει την ηλικία των 70 ετών, όταν υπάρχουν διηθημένοι μασχαλιαίοι λεμφαδένες, όταν ο όγκος είναι μεγάλος σε μέγεθος και όταν τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του φανερώνουν ότι πρόκειται για επιθετικό όγκο (Schraa, et al.,

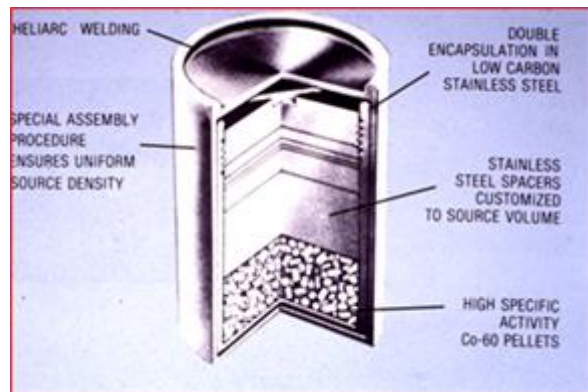
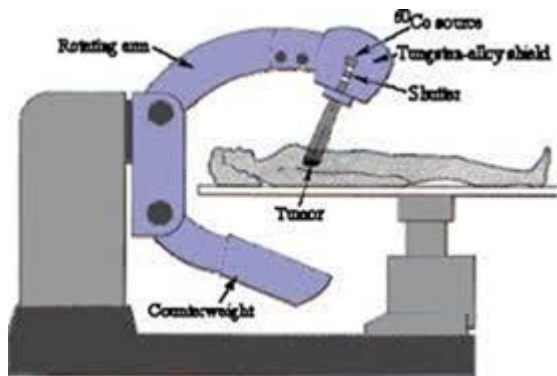
2017). Ωστόσο η χημειοθεραπεία επιφέρει πολλές παρενέργειες όπως αίσθημα κόπωσης, τριχόπτωση και προσωρινή αλωπεκία, συμπτώματα στο γαστρεντερολογικό σύστημα όπως ναυτίες, εμετούς, διάρροιες, προσωρινή ή μόνιμη εμμηνόπαυση, ανοσοκαταστολή και μεγάλη πιθανότητα λοιμώξεων, στοματίτιδα, θρομβοφλεβίτιδα, λευκοπενία κτλ. Προοδευτικά μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας οι παρενέργειες εξαφανίζονται (Goldman, et al., 2017). Η ορμονοθεραπεία χρησιμοποιείται στις περιπτώσεις όπου οι ορμονικοί υποδοχείς του όγκου είναι θετικοί, η οποία μπορεί να συνδυαστεί με χημειοθεραπεία ή και ακτινοθεραπεία. Η χορήγηση της ορμονοθεραπείας γίνεται δια στόματος, με τις παρενέργειες να είναι πολύ λίγες, σε σχέση με τη χημειοθεραπεία (Niravath, Cakar & Ellis, 2016). Η ορμονοθεραπεία βασίζεται στη δράση των οιστρογόνων που έχει ο οργανισμός, τα οποία λειτουργούν ως παράγοντας αύξησης των καρκινικών κυττάρων του μαστού. Ουσιαστικά μέσω της ορμονοθεραπείας χορηγούνται φάρμακα, τα οποία λειτουργούν ανταγωνιστικά των οιστρογόνων στους υποδοχείς ή παρεμποδίζουν να δημιουργηθούν οι οιστρογόνα. Στόχος της ορμονοθεραπείας είναι να καθυστερήσει ή να αποτρέψει την υποτροπή της νόσου. Τέλος η στοχευμένη θεραπεία (μονοκλωνικά αντισώματα) αφορά τη χρήση του φαρμάκου trastuzumab (Bayouddh et al., 2012), το οποίο περιλαμβάνει τελείως διαφορετικό μηχανισμό δράσης. Πρόκειται για μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο αναγνωρίζει στην κυτταρική επιφάνεια έναν υποδοχέα (HER 2) για κάποιον αυξητικό παράγοντα. Εν συνεχεία γίνεται σύνδεση με αυτόν τον υποδοχέα, αναστέλλοντας τη σύνδεση του αυξητικού παράγοντα που αυτός δίνει προς τον κυτταρικό πυρήνα. Ωστόσο πρέπει να λεχθεί ότι μόνο το 33% των ασθενών που ο καρκίνος τους είναι μεταστατικός, φέρουν αυτόν τον υποδοχέα. Το trastuzumab έχει συμβάλει καθοριστικά στην αύξηση του μέσου όρου επιβίωσης των ασθενών που έχουν μεταστατικό καρκίνο και συνήθως χορηγείται σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπεία (Gradishar & Salerno, 2016).



## 2<sup>ο</sup> Κεφάλαιο Η Ακτινοθεραπεία στον Καρκίνο Μαστού

### 2.1 Γραμμικοί Επιταχυντές και Ιατρική Χρήση

Η ακτινοθεραπεία μπορεί να είναι είτε εξωτερική μέσω της χρήσης γραμμικών επιταχυντών και συστημάτων κοβαλτίου (Cobalt-60) (βλ. εικόνες 2.1 & 2.2), είτε εσωτερική μέσω της βραχυθεραπείας. Η ακτινοθεραπεία μέσω συστημάτων κοβαλτίου έχει αντικατασταθεί τις τελευταίες δεκαετίες από τους γραμμικούς επιταχυντές. Τα συστήματα κοβαλτίου χαρακτηρίζονται από υψηλή ειδική ραδιενέργεια, η χρήση των οποίων λαμβάνει χώρα σε μονάδες τηλεθεραπείας. Η πηγή του κοβαλτίου έχει συνήθως τη μορφή κυλινδρικών δίσκων ή σκαγιών και περιλαμβάνεται μέσα σε σφραγισμένη κάψουλα από αντιοξειδωτικό ατσάλι.



#### 2.1 Ακτινοθεραπεία Κοβαλτίου

Πηγή: 57

Ο γραμμικός επιταχυντής (βλ. εικόνα 2.3) αποτελεί μια διάταξη, χαρακτηριστικό γνώρισμα της οποίας είναι η υψηλή συχνότητα ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων, με στόχο την επιτάχυνση φορτισμένων σωματιδίων, όπως για παράδειγμα είναι τα ηλεκτρόνια υψηλής ενέργειας, μέσω ενός γραμμικού σωλήνα. Οι υψηλή ενέργειας δέσμες ηλεκτρονίων χρησιμοποιούνται μεταξύ άλλων και για θεραπεία όγκων επιφανειακής φύσεως ή για τη θεραπεία όγκων, οι οποίοι βρίσκονται σε πιο μεγάλο βάθος, εφόσον ωστόσο αρχικά η δέσμη χτυπήσει κάποιο στόχο, προκειμένου να παραχθούν ακτίνες Χ. Σήμερα υπάρχουν διάφορες μορφές γραμμικών επιταχυντών, ωστόσο αυτοί που χρησιμοποιούνται στον τομέα της ακτινοθεραπείας λειτουργούν μέσω της επιτάχυνσης ηλεκτρονίων με στάσιμα κύματα (Johns & Cunningham, 1983).

#### 2.2 Πηγή Κοβαλτίου

Πηγή: 57



**Εικόνα 2.3** Γραμμικός επιταχυντής

Πηγή: 39

Οι γραμμικοί επιταχυντές για ιατρική χρήση εμπεριέχουν πηγή η οποία απέχει 80-100cm από τον άξονα περιστροφής. Οι ασθενείς τοποθετούνται με τέτοιο τρόπο στο μηχάνημα, ώστε το κέντρο του όγκου να βρίσκεται ακριβώς στο σημείο περιστροφής. Όταν τοποθετείται ο ασθενής, τότε παρέχεται εντολή στο μηχάνημα ώστε ο όγκος να απορροφήσει δόση ακτινοβολίας από μία συγκεκριμένη κατεύθυνση. Σε περίπτωση που απαιτούνται πεδία διαφορετικών μεγεθών, δεν είναι αναγκαίο να υπάρξει ανακατάταξη του ασθενούς, ωστόσο απλώς γίνεται περιστροφή της μονάδας από το δωμάτιο ελέγχου (control room). Μπορεί επίσης να περιστρέφεται συνεχώς (Hall, 2000). Οι επιταχυντές που χρησιμοποιούνται στον τομέα της ιατρικής χαρακτηρίζονται από ενέργειες 4-36 MeV. Εάν απαιτούνται ενέργειες από 4-6 MeV, τότε ο σωλήνας επιτάχυνσης είναι μικρός από 50-100 cm, όντας ουσιαστικά ο πιο απλός σχεδιασμός επιταχυντή. Εάν απαιτείται η δέσμη ενέργειας να είναι πιο υψηλή, τότε ο σωλήνας επιτάχυνσης είναι πιο μακρύς (Hall, 2000).

Στο γραμμικό επιταχυντή ένα θερμαινόμενο νήμα επιτελεί τη λειτουργία του κανονίου (gun), διαμέσου του οποίου εκπέμπονται ηλεκτρόνια, λαμβάνοντας χώρα η θερμοϊονική εκπομπή (Βλ. εικόνα 2.4). Η επιτάχυνση των ηλεκτρονίων γίνεται σε ευθεία γραμμή εντός ενός κυματοδηγού, στον οποίο αλληλοεπιδρούν τα ηλεκτρόνια με το κατάλληλο η/μ πεδίο, το οποίο αποτελεί και την πηγή της ενέργειάς τους (Harris, Camellos & Fisher, 2004).

Ακολουθώς η δέσμη από τα ηλεκτρόνια κατευθύνεται με τη χρήση μαγνητών πάνω σε στόχο βαρέος μετάλλου, που τις περισσότερες φορές είναι βολφράμιο (wolfram). Σε αυτό το μέταλλο παρατηρείται απότομη επιβράδυνση των ηλεκτρονίων, εκπέμποντας η/μ ακτινοβολία, διαμέσου του φαινομένου της πέδησης (bremsstrahlung). Λόγω του γεγονότος ότι η δέσμη χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη ένταση στο κέντρο της, λαμβάνει χώρα η παρεμβολή ενός φίλτρου (flattening filter) το οποίο αποσκοπεί στην εξασθένηση της κυρίως στο κέντρο, από ότι στην περιφέρεια, προκειμένου η δέσμη να ομογενοποιηθεί (Hall, 2000).



Εικόνα 2.4 Αναπαράσταση Δημιουργίας της Δέσμης

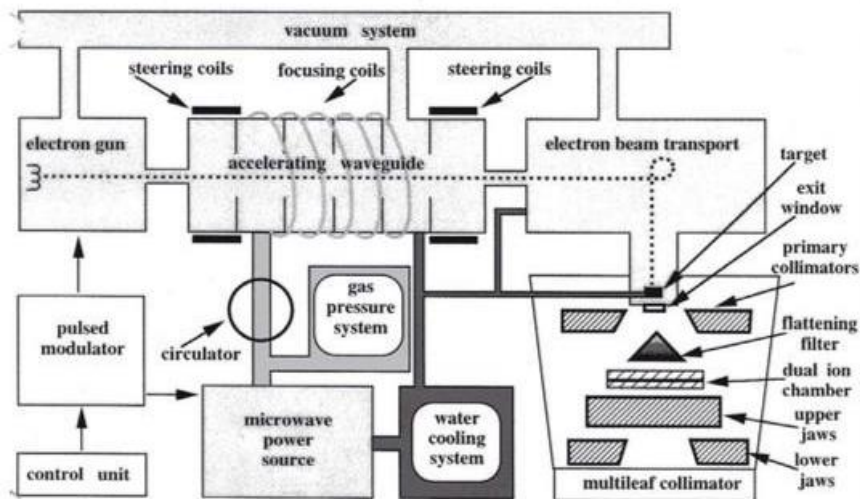
Πηγή: 57

Εν συνεχεία συμμορφώνεται το σχήμα της δέσμης των φωτονίων, με τις κατάλληλες διατάξεις, τα σαγόνια (jaws) του πολύφυλλου κατευθυντήρα (multi-leaf collimator). Ο έλεγχος της δόσης της δέσμης σε πραγματικό χρόνο επιτελείται από ειδικούς ανιχνευτές ακτινοβολίας, τους θαλάμους ιονισμού. Τις περισσότερες φορές ένας γραμμικός επιταχυντής αποτελείται τουλάχιστον από δύο θαλάμους ιονισμού, οι οποίοι πρέπει να συμφωνούν μεταξύ τους όσον αφορά τη μέτρηση της δόσης, ειδικότερα για λόγους ασφαλείας, σε διαφορετική περίπτωση γίνεται διακοπή της ακτινοβολίας (Johns & Cunningham, 1983).

Η επιτάχυνση των ηλεκτρονίων στους γραμμικούς επιταχυντές λαμβάνει χώρα σε κινητικές ενέργειες από 4-25 MeV, μέσω της χρήσης μη συντηρητικών μικροκυμάτων RF πεδίων σε ένα εύρος συχνοτήτων που κυμαίνεται από  $10^3$  MHz ως

$10^4$  MHz, με την πλειοψηφία να εντοπίζεται στα 2856 MHz (Janeway, Walport & Shlomchik, 2001).

Στους γραμμικούς επιταχυντές η επιτάχυνση των ηλεκτρονίων ακολουθεί ευθύγραμμες πρωτοπορίες μέσω ειδικών δομών προτύπου κενού, οι οποίες φέρουν την ονομασία κυματοδηγοί επιτάχυνσης (Βλ. εικόνα 2.5). Όλα τα ηλεκτρόνια ακολουθούν ένα ευθύγραμμο μονοπάτι εντός της ίδιας χαμηλής διαφοράς δυναμικού. Τα RF παιδιά υψηλής ισχύος, τα οποία χρησιμεύουν για να επιταχυνθούν τα ηλεκτρόνια στους κυματοδηγούς, τα παράγουν ειδικές συσκευές που ονομάζονται magnetron και klystron (Hall, 2000).



Εικόνα 2.5 Σχηματική Απεικόνιση Γραμμικού Επιταχυντή Ιατρικής Χρήσης

Πηγή : 57

Κάθε επιταχυντής αποτελείται από μια λυχνία μικροκυμάτων, από μία πηγή ηλεκτρονίων, από έναν σωλήνα επιτάχυνσης και από μια κεφαλή εξόδου ακτινοβολίας. Συνήθως οι γραμμικοί επιταχυντές τοποθετούνται ισοκεντρικά, ενώ η ταξινόμηση των συστημάτων διαχείρισης γίνεται σε 5 κύριες και διακριτές ενότητες οι οποίες είναι οι : α) Gantry, β) Υποστήριξη Gantry, Διαμόρφωσης, γ) Κιβώτιο Διαμόρφωσης, δ) Συγκρότημα Υποστήριξης Ασθενών και ε) Κονσόλα Ελέγχου (Johns, Cunningham, 1983).

Το μήκος του κυματοδηγού επιτάχυνσης είναι άμεσα εξαρτημένο από την τελική κινητική ενέργεια των ηλεκτρονίων, η οποία συνήθως κυμαίνεται από 30 cm στα

4MeV έως τα 150 cm στα 25MeV. Τα βασικά στοιχεία που συντελούνται για να σχηματιστεί η δέσμη ενός σύγχρονου γραμμικού επιταχυντή, ο οποίος χρησιμοποιείται κατά βάση στην ιατρική, κατηγοριοποιούνται σε 6 μέρη τα οποία είναι : α) το Σύστημα Έγχυσης (injection system), β) το Σύστημα Παραγωγής RF ισχύος (RF power generation system), γ) ο Κυματοδηγός Επιτάχυνσης, δ) το Βοηθητικό Σύστημα Μεταφοράς της Δέσμης, ε) Το Σύστημα Μεταφοράς της Δέσμης και στ) Το Σύστημα Ευθυγράμμισης και Παρακολούθησης της Δέσμης (Harris, Camellos & Fisher, 2004).

Στην Ελλάδα υπάρχουν αυτή τη στιγμή γραμμικοί επιταχυντές για ιατρικούς λόγους σε 12 νοσοκομειακές μονάδες (ΕΣΥ, Πανεπιστημιακά και Στρατιωτικά Νοσοκομεία), τα οποία διαθέτουν Τμήματα Ακτινοθεραπείας. Η μέση ηλικία των γραμμικών επιταχυντών στις δημόσιες νοσοκομειακές μονάδες είναι στα 6,3 έτη, ενώ στις ιδιωτικές 8,5. Ο χρόνος αναμονής των ασθενών στην Αθήνα έχει εκτιμηθεί έως 4 μήνες. Αυτή τη στιγμή υπάρχουν 31 επιταχυντές σε δημόσια νοσοκομεία και 17 σε ιδιωτικά. Αν και το σύνολο των μηχανημάτων είναι 48, σύμφωνα με τις υπάρχουσες ανάγκες εκτιμάται ότι στην Ελλάδα απαιτούνται 70 μηχανήματα (Hall, 2000). Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται οι νοσοκομειακές μονάδες που βρίσκονται γραμμικοί επιταχυντές και είναι εν ενεργεία:

**Πίνακας 2.5 Τα Μηχανήματα των Ακτινοθεραπειών στην Ελλάδα (Συγκεντρωτικός Πίνακας Μετά από Έρευνα του Γράφοντος)**

Γραμμικοί Επιταχυντές	Νοσοκομειακή Μονάδα
2	Αττικών
2	Γενικό Νοσοκομείο Αλεξάνδρας
1	Γενικό Νοσοκομείο Πατρών Αγ. Ανδρέας
2	Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Κρήτης
1	Νοσοκομείο Ανδρέας Συγγρός
2	Θεαγένειο
1	Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο (401)
1	Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο (405)
1	Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης
2	Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας
2	Νοσοκομείο Παπαγεωργίου

1	Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων
4	Άγιος Σάββας
1	Νοσοκομείο Παίδων Αγ. Κυριακού
2	ΑΧΕΠΑ
1	Αρεταίειο Νοσοκομείο
1	Νοσοκομείο Αγίων Αναργύρων
3	Νοσοκομείο Μεταξά

### 2.3 Εισαγωγή στην Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία αναφέρεται στην ακτινοβόληση ενός όγκου, με συγκεκριμένη ποσότητα ακτινοβολίας. Ο όγκος πρέπει να είναι καθορισμένος με σαφήνεια, ώστε κατά την ακτινοθεραπεία να προστατευθούν οι υγιείς ιστοί που βρίσκονται γύρω από τον όγκο, έχοντας πάντα ως στόχο την επίτευξη του καλύτερου δυνατού θεραπευτικού αποτελέσματος (Parker, James, Brawley, et al., 2018). Η ακτινοθεραπεία όπως προαναφέρθηκε θεωρείται μία από τις βασικές θεραπευτικές προσεγγίσεις του καρκίνου, νοσημάτων με κακοήθεια, καθώς επίσης και καλοηθών παθήσεων, όπως είναι για παράδειγμα το αιμαγγείωμα και το αδένωμα της υπόφυσης. Στην ακτινοθεραπεία χρησιμοποιούνται δύο μορφές ακτινοβολίας: α) η ακτινοβολία Χ υψηλής ενέργειας και β) η σωματιδιακή ακτινοβολία. Η ακτινοθεραπεία αποσκοπεί στην καταστροφή των καρκινικών κυττάρων, στόχος που στη σημερινή εποχή επιτυγχάνεται αποτελεσματικά λόγω των σύγχρονων μηχανημάτων, τα οποία εντοπίζουν με ακρίβεια την περιοχή που βρίσκεται ο καρκινικός όγκος, χωρίς να προκαλούν ζημιά στους παρακείμενους υγιείς ιστούς (Gomez, Tang, Zhang, et al. 2019). Χρησιμοποιώντας οι επιστήμονες τον MLC (Multi Leaf Collimator-Κατευθυντήρας Πολλαπλών Φύλλων Μολύβδου), καταφέρνουν όχι μόνο να στοχεύσουν με μεγάλη ακρίβεια στους καρκινικούς όγκους, αλλά και να χρησιμοποιήσουν πληθώρα τεχνικών ακτινοβολίας (Hall & Wall, 2003).

Αναλόγως με τη μορφή του καρκινικού όγκου, το στάδιο και το θεραπευτικό αποτέλεσμα το οποίο επιδιώκεται, η ακτινοθεραπεία, μπορεί να λάβει χώρα προεγχειρητικά, μετεγχειρητικά ή ακόμη και διεγχειρητικά. Η θεραπεία με τη χρήση ακτινοβολίας πραγματοποιείται μέσω συνεδριών, οι οποίες διαρκούν συνήθως

μερικές εβδομάδες. Σε κάποιες περιπτώσεις ασθενών, μπορεί να απαιτηθεί να λάβουν πρόσθετη δόση ακτινοβολίας, ωστόσο για πιο μικρό χρονικό διάστημα (Soran, Ozmen, Ozbas, et al., 2018). Η ακτινοθεραπεία κατηγοριοποιείται σε θεραπευτική/ριζική, σε επικουρική, σε συμπληρωματική, σε παρηγορητική ή ανακουφιστική. Η θεραπευτική ή ριζική ακτινοθεραπεία, πραγματοποιείται στις περιπτώσεις όγκων που είτε δεν έχουν εγχειριστεί, σε αυτούς που δεν συνίσταται η χειρουργική επέμβαση λόγω ιατρικής αντένδειξης, είτε στους όγκους προχωρημένου σταδίου. Η επικουρική ακτινοθεραπεία αφορά αυτή τη μορφή, η οποία στην ουσία λειτουργεί υποβοηθητικά στο θεραπευτικό αποτέλεσμα του χειρουργικής επέμβασης, περιορίζοντας τις πιθανότητες υποτροπής των ασθενών. Η συμπληρωματική ακτινοθεραπεία, λαμβάνει χώρα στις περιπτώσεις των ασθενών που έχει συμβεί ατελής εξαίρεση του όγκου. Σε αυτή την περίπτωση η δόση της ακτινοβολίας που λαμβάνουν οι ασθενείς, είναι παραπλήσια αυτής της ριζικής ακτινοθεραπείας. Η παρηγορητική ή ανακουφιστική ακτινοθεραπεία, αποσκοπεί να ανακουφιστεί ο ασθενής από τα συμπτώματα της νόσου, να επιτευχθεί μία μακρά ασυμπτωματική περίοδος, να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής του, ακόμη και στις περιπτώσεις των νοσούντων που το προσδόκιμο επιβίωσης είναι μικρό. Η παρηγορητική ακτινοθεραπεία πραγματοποιείται σε περιπτώσεις τοπικών υποτροπών ή οστικών, εγκεφαλικών ή άλλης μορφής μεταστάσεων (Wang et al, 2003). Οι παρενέργειες που επέρχονται στον ασθενή λόγω της υποβολής του σε ακτινοθεραπεία, διαφοροποιούνται αναλόγως της περιοχής που ακτινοβολείται και της θεραπευτικής δόσης που λαμβάνει. Υπάρχουν ωστόσο κάποιοι ασθενείς, οι οποίοι δεν έχουν παρενέργειες από την ακτινοθεραπεία. Αν και οι παρενέργειες που υφίστανται οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας είναι δυσάρεστες, ωστόσο δεν είναι ιδιαίτερα σοβαρές και αντιμετωπίζονται είτε με ειδική φαρμακευτική αγωγή, είτε με εξειδικευμένη δίαιτα. Η εμφάνιση των παρενεργειών συνήθως γίνεται λίγες εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας (Keall et al., 2006). Η χαμηλή δόση ακτινοβολίας δεν προκαλεί στον ασθενή σημαντικές επιπτώσεις, ωστόσο σε πολλές περιπτώσεις είναι αναποτελεσματική. Η υψηλή δόση ακτινοβολίας αν και είναι πιο αποτελεσματική για τον ασθενή, ωστόσο μπορεί να γίνει πιο επικίνδυνη για τα υγιή κύτταρα του οργανισμού. Το όριο της δόσης ακτινοβολίας που μπορεί να θεωρηθεί ασφαλές για τον κάθε ασθενή δεν είναι σαφώς καθορισμένο, ούτε επίσης είναι καθορισμένη εκείνη η δόση ακτινοβολίας, η οποία θα παρουσιάσει οπωσδήποτε στον ασθενή παρενέργειες. Σύμφωνα με την Παγκόσμια Επιστημονική Κοινότητα, η

δόση ακτινοβολίας η οποία θεωρείται επαρκής και μη απαγορευτική για τη θεραπεία του ασθενή είναι η TD (Tolerance Dose= δόση ανοχής) 5/5. Το 5/5 αναφέρεται στην πιθανότητα να υποστεί ο ασθενής σημαντική επιπλοκή λόγω της ακτινοθεραπείας, αντιπροσωπεύοντας το 5% των θεραπευόμενων ασθενών για χρονική περίοδο 5 ετών (Chen, Xia, Luo, et al., 2018). Οι παρενέργειες λόγω της ακτινοθεραπείας σε επίπεδο γενικής φύσεως είναι η αδυναμία που νιώθει ο ακτινοβολούμενος ασθενής, το αίσθημα της κούρασης, η απώλεια βάρους, η δυσκολία που παρουσιάζει σε επίπεδο σίτισης, τόσο στερεάς, όσο και υγρής τροφής, καθώς και μία σειρά βιοχημικών αποκλίσεων σε επίπεδο ηλεκτρολυτών, ουρίας και σακχάρου. Τα συμπτώματα που παρουσιάζει ο ασθενής σε επίπεδο ιστών ή οργάνων στην περίπτωση του μαστού είναι το οίδημα, ο πόνος, η πάχυνση του δέρματος στην ακτινοβολούμενη περιοχή του μαστού, η λιπώδης νέκρωση, το λεμφοίδημα του άνω άκρου, οι τηλεαγγειεκτασίες, η νευροπάθεια του βραχιονίου πλέγματος, ή η σύμπτυξη του μαστού που ακτινοβολείται. Επιπτώσεις μπορεί να παρουσιάζει ο ασθενής και στην περίπτωση του δέρματος, καθώς η ακτινοθεραπεία μπορεί να του προκαλέσει ερυθρότητα, ερεθισμό, ξηρά ή υγρή απολέπιση, να δημιουργήσει εφελκίδες, εξέλκωση, αλωπεκία, ή ακόμη και μετακνιτική δερματίτιδα (Aly et al., 2015).

### **2.3 Οι Επιπτώσεις Από την Διενέργεια της Ακτινοθεραπείας**

Μπορεί επίσης η ακτινοθεραπεία να προκαλέσει επιπτώσεις και στους πνεύμονες του ασθενή, όπως για παράδειγμα ελαφριά ακτινική πνευμονίτιδα – ίνωση. Το όριο ανοχής του πνεύμονα είναι 45Gy σε περίπτωση που αυτό ακτινοβοληθεί με το 1/3, είναι 30 Gy εάν ακτινοβοληθεί στα 2/3 και 17,5Gy εάν ακτινοβοληθεί στα 3/3. Άλλα συμπτώματα που μπορεί να παρουσιάσει ο ασθενής είναι ο βήχας, ο πόνος το θώρακα, η δύσπνοια, ακτινολογικά ευρήματα και πυρετός (Yao, 2013). Από την ακτινοβόληση όγκων στο μαστό μπορεί να προκύψουν επίσης επιπτώσεις στην καρδιά του ασθενή, όπως είναι η καρδιοτοξικότητα. Συγκεκριμένα ως δόση ανοχής της καρδιάς ορίζονται τα 60 Gy στην περίπτωση που ακτινοβοληθεί το 1/3 του ασθενή και 45 Gy εάν ακτινοβοληθούν τα 2/3. Επίσης λόγω της ακτινοβολίας ο ασθενής μπορεί να παρουσιάσει στεφανιαία νόσο, μυοκαρδιοπάθεια, περικαρδίτιδα, αρρυθμία ή βλάβη στις βαλβίδες (Amoush et al., 2015). Πολλές από τις προαναφερόμενες παρενέργειες είναι άμεσα συνδεδεμένες με το κάπνισμα, με



προϋπάρχουσα καρδιοπάθεια του ασθενή, με Χρόνια Πνευμονική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), με κυκλοφορικές παθήσεις, με παχυσαρκία, με τη συχνή χρήση αναλγητικών, καθώς και με γονιδιακά αίτια (Qi et al., 2011).

Τα τελευταία χρόνια η πρόληψη έχει οδηγήσει τους ασθενείς να υποβάλλονται σε μικρότερης έκτασης συνδυασμού χειρουργικής επέμβασης και ακτινοθεραπείας. Ο προαναφερόμενος συνδυασμός επιφέρει επίσης καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα στους ασθενείς, ενώ η συμπληρωματικής μορφής ακτινοθεραπεία, όταν λαμβάνει χώρα μετά την χειρουργική επέμβαση, περιορίζει το ποσοστό των ασθενών που παρουσιάζουν τοπική υποτροπή από το 30% στο 10,5%, σε διάστημα εικοσαετίας, με τη θνητότητα να κυμαίνεται την ίδια χρονική περίοδο στο 5,4% (Shiau et al., 2014).

Ως θεραπεία εκλογής η ακτινοθεραπεία προτιμάται για παράδειγμα όταν ο όγκος στον μαστό δεν μπορεί να χειρουργηθεί. Ως μη χειρουργήσιμοι όγκοι, θεωρούνται οι όγκοι μεγάλου μεγέθους, οι οποίοι δεν μπορούν να αφαιρεθούν από τους υγιείς ιστούς. Εάν υπάρχει δερματική διήθηση, εάν ο όγκος έχει επεκταθεί και καθηλωθεί στο θωρακικό τοίχωμα, εάν υπάρχει διήθηση σε μασχαλιαίο ή υπερκλείδιο λεμφαδένα ή εάν ο όγκος είναι φλεγμονώδης, τότε δεν είναι χειρουργήσιμος. Επίσης η ακτινοθεραπεία ως θεραπεία εκλογής προτιμάται σε ασθενείς που έχουν καρκίνο του μαστού, αλλά δεν θέλουν να χειρουργηθούν εξαιτίας άλλων ιατρικών λόγων (Jin et al., 2013).

Επιπλέον η ακτινοθεραπεία λαμβάνει χώρα ως θεραπεία εκλογής όταν ο ασθενής έχει υποστεί πλήρη χειρουργική εκτομή, προκειμένου να εξαιρεθεί η νόσος σε καρκίνωμα in situ (DCIS). Επιπροσθέτως, προτιμάται σε περιπτώσεις όγκων σταδίου T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub> (<3cm) με αρνητικούς λεμφαδένες (N<sub>0</sub>). Για να επιλεγεί η ακτινοθεραπεία ως θεραπεία εκλογής, ως καθοριστικοί παράγοντες θεωρούνται οι διαστάσεις που έχει ο όγκος, ο βαθμός διαφοροποίησης- grade, ο εντοπισμός τους, ο ιστολογικός τύπος, το μέγεθος που έχει ο μαστός, όπως επίσης η έκταση του in situ στοιχείου (Jin et al., 2013).

Στην περίπτωση της ακτινοθεραπείας ως θεραπεία εκλογής οι αντενδείξεις που παρουσιάζονται αφορούν την εμφάνιση σημαντικών ακτινολογικών προβλημάτων, τις μειωμένες αναπνευστικές εφεδρείες, την περίπτωση της κύησης της ασθενούς που στη συγκεκριμένη περίπτωση επιβάλλεται να πραγματοποιηθεί μαστεκτομή, το σκληρόδερμα εξαιτίας του μεγάλου ποσοστού έντονων μετακτινικών επιπλοκών, την προγενέστερη ακτινοθεραπεία στον θώρακα, καθώς επίσης και την περιορισμένη

κινητικότητα στην ανατομική περιοχή του ώμου. Σε περίπτωση που ο ασθενής παρουσιάζει κολλαγονώσεις όπως ο κολλαγονώσεις όπως ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) ή αυτοάνοσες ασθένειες, όπως για παράδειγμα η ρευματοειδής αρθρίτιδα μπορεί να υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία, ως θεραπεία εκλογής (Lin et al., 2015). Σε περίπτωση που η ακτινοθεραπεία λάβει χώρα μετεγχειρητικά και εφόσον ο ασθενής ακολουθήσει και χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία μπορεί να ξεκινήσει μετά από χρονικό διάστημα 2-9 εβδομάδων, μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας. Σε περίπτωση που δεν έχει πραγματοποιηθεί χημειοθεραπεία, τότε με βάση τα υπάρχοντα πρωτόκολλα η ακτινοθεραπεία μπορεί να ξεκινήσει 3-13 εβδομάδες μετά την επέμβαση αφαίρεσης όγκου. Οι ασθενείς που έχουν θετικούς ορμονικούς υποδοχείς θεωρείται ωφέλιμο να τους χορηγηθεί ορμονοθεραπεία ταυτοχρόνως ή μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας, ανεξαρτήτως εάν έχουν υποβληθεί ή όχι σε χημειοθεραπεία (Dumane et al., 2014).

Στους ασθενείς που έχουν τοπικά αναπτυγμένη νόσο (όγκος που η διάμετρος του ισούται ή είναι μεγαλύτερη των 5cm, οι όγκοι είναι διασπαρμένοι στους μασχαλιαίους λεμφαδένες ή σε παρακείμενους ιστούς, όπως στους μύες ή στο δέρμα) εφαρμόζεται άλλη θεραπευτική πορεία. Αναλυτικότερα, ο ασθενής υποβάλλεται σε συστηματική χημειοθεραπεία, ή ορμονοθεραπεία ή και στις δύο προαναφερόμενες, σε μία προσπάθεια να υπάρξει υποσταδιοποίηση της νόσου. Εν συνεχεία ο ασθενής υποβάλλεται σε χειρουργική επέμβαση και ακολουθεί η ακτινοθεραπεία, ο σχεδιασμός της οποίας είναι άμεσα εξαρτώμενος από τα παθολογοανατομικά γνωρίσματα, τα οποία προέκυψαν μετά την ολοκλήρωση του χειρουργείου (Coles, Griffin, Kirby, et al 2017). Η δόση της ακτινοβολίας σε αυτή την περίπτωση υπολογίζεται από 50 έως 64 Gy, ενώ ακτινοβολείται όλη η περιοχή του μαστού, καθώς και η περιοχή της κοίτης του όγκου, στην οποία και χορηγείται το μεγαλύτερο ποσοστό της ακτινοβολίας. Εάν ο ασθενής έχει θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες ή η λεφadenική νόσος έχει φανερώσει εξωκαμψική επέκταση στο μασχαλιαίο λίπος, τότε η ακτινοβολία συμβαίνει και στην υπερκλείδια χώρα. Ακτινοβολία στην περιοχή της μασχαλιαίας κοιλότητας λαμβάνει χώρα όταν υπάρχει θετικός λεμφαδένας φρουρός, και δεν ακολουθήσει λεφadenικός καθαρισμός. Σε περίπτωση που διαπιστωθεί κλινική ή ιστολογική ένδειξη μετάστασης, τότε ακτινοβολία πραγματοποιείται και στους έσω μαστικούς λεμφαδένες (Abo-Madyan et al., 2014).

Εάν η ακτινοβολία του μαστού λάβει χώρα σε πρηνή θέση (Whole Breast Irradiation- WBI), τότε μειώνεται η δόση της ακτινοβολίας που δέχεται η περιοχή της καρδιάς και των πνευμόνων, σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που η διενέργεια της ακτινοθεραπείας έχει ρόλο επικουρικό. Για την επίτευξη της ακτινοθεραπείας σε αυτή τη θέση, γίνεται χρήση μίας συσκευής υποστήριξης, ώστε να υπάρχει η βέλτιστη κάλυψη του στόχου, με τον ασθενή να τοποθετείται σε θέση που ομοιάζει με την τεχνική της κολύμβησης (πρηνής θέση). Αυτή η θέση ενδείκνυται όταν επρόκειτο ο μαστός συνολικά και οι λεμφαδένες να ακτινοβοληθούν, καθώς βοηθά να υπάρχει καλύτερη κάλυψη του όγκου που στοχεύει η ακτινοβολία, ενώ παράλληλα προστατεύεται περισσότερο ο ομόπλευρος πνεύμονας και ο οισοφάγος του ασθενούς, σε σύγκριση με το εάν βρισκόταν κατά την τέλεση της διαδικασίας σε ύπτια θέση. Οι γυναίκες που έχουν καρκίνο στο αριστερό μαστό, η δόση της ακτινοβολίας που λαμβάνουν είναι μειωμένη σημαντικά εάν βρίσκονται σε πρηνή θέση, με αποτέλεσμα να προστατεύεται σημαντικά η καρδιά. Ωστόσο η πρηνή θέση στην περίπτωση της Ελλάδας κατά την ακτινοθεραπεία του καρκίνου του μαστού δεν είναι ιδιαίτερα δημοφιλής, κυρίως λόγω της ύπαρξης τεχνικών σφαλμάτων, ενώ προτιμάται μόνο στις περιπτώσεις των ασθενών που ο μαστός είναι μεγάλος και χαλαρός (Jain et al., 2009). Ένα από τα μεγαλύτερα μειονεκτήματα θεωρείται το ίδιο το υλικό υποστήριξης, το οποίο λειτουργεί παρεμποδιστικά να διεισδύσει η πρόσθια δέσμη της ακτινοβολίας στους περιφερικούς λεμφαδένες, με αποτέλεσμα την πιθανότητα τοξικότητας του δέρματος. Από την άλλη πλευρά εάν οι δέσμες ακτινοβολίας λάβουν θέση από άλλες γωνίες εισόδου, αυξάνεται η τροχιά που διαγράφουν εντός των υγιών ιστών, με αποτέλεσμα να αυξάνονται οι δόσεις στα OARs (Dixit, Frampton, Davey, et al., 2019).

Για όλους τους προαναφερόμενους λόγους προκύπτει η ανάγκη ανεύρεσης μίας νέας θέσης τόσο για να τοποθετηθεί ο ασθενής, όσο και για την ειδικά προσαρμοσμένη επιφάνεια υποστήριξης. Ο ασθενής συνήθως τοποθετεί τον βραχίονα της πλευράς που θα λάβει τη θεραπεία δίπλα στο σώμα του, ενώ ο βραχίονας του τοποθετείται στην αντίθετη πλευρά, πάνω από το κεφάλι. Η προαναφερόμενη θέση θεωρείται περισσότερο άνετη όσον αφορά το άνω χειρουργημένο άκρο. Η μονόπλευρη υποστήριξη του βραχίονα, έχει σαν αποτέλεσμα τη βελτίωση της σταθερότητας, ενώ εμποδίζει ταυτοχρόνως να γλιστρήσει ο ασθενής από τη σφήνα (Abo-Madyan et al., 2014). Η επιφάνεια του συστήματος ακινητοποίησης δεν λειτουργεί άμεσα

υποστηρικτικά στις περιοχές στόχους για την ακτινοβολήση ολόκληρου του μαστού ή των λεμφαδένων. Επίσης δεν υπάρχει εξ ολοκλήρου στήριξη του συστήματος στην τράπεζα θεραπείας, όπως για παράδειγμα συμβαίνει στις συσκευές τοποθέτησης σε πρηνή θέση (breast board). Η συσκευή έχει τοποθετηθεί στο κάτω μέρος της τράπεζας θεραπείας, με το άνω τμήμα της να μπορεί να αφαιρεθεί προκειμένου να προκύψει μία θέση προεξέχουσα για το σύστημα. Ο συνδυασμός αυτός έχει την ονομασία breast couch, επιτρέποντας να χρησιμοποιηθεί laser δαπέδου, το οποίο βοηθά στον περιορισμό των πλευρικών σφαλμάτων κατά το set-up (Dixit, Frampton, Davey, et al., 2019).

## 2.4 Τεχνικές Ακτινοθεραπείας στον Μαστό

Συγκεκριμένα οι τεχνικές ακτινοβολήσης που χρησιμοποιούνται είναι η 3D σύμμορφη (3D-CRT), η ογκομετρική διαμορφούμενη θεραπεία σε τόξα - VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy), η διαμορφούμενη ένταση δέσμης - IMRT (Intensity Modulated Radio Therapy), η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία - SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy).

Η χρήση της τεχνικής ακτινοθεραπείας στο μαστό γίνεται με 3 ή 4 πεδία τα οποία είναι τα ακόλουθα:

**Έσω και Έξω Εφαπτόμενα Πεδία :** Πρόκειται για πεδία των 6 ή των 12 MV, ο σχεδιασμός των οποίων είναι τέτοιος, ώστε όλος ο μαστός να ακτινοβολείται, ενώ ταυτοχρόνως ο πνεύμονας να προστατεύεται. Το έσω πεδίο παρέχεται με το gantry σε γωνία 300 έως 315° και το έσω σε 125-135°. Η συνολική δόση του όγκου πρέπει να ανέρχεται στα 60-70Gy σε χρονικό πλαίσιο 30-39 συνεδριών και 180-200cGy την ημέρα. Τα τελευταία 10-18 Gy δίνονται στην περιοχή με μικρότερες ωθήσεις ή με ενδοϊστική βραχυθεραπεία. Συνάμα στα δύο εφαπτόμενα πεδία, λαμβάνει χώρα και το πεδίο FiF (Field in Field), όπου είναι ένα πιο μικρό πεδίο, πιο υψηλής ενέργειας, αλλά χαμηλότερης βαρύτητας (έως 0,2) που περιλαμβάνεται συνήθως στο έσω πεδίο. Το σχήμα του είναι άμεσα εξαρτώμενο του ελλείματος που είναι συνέπεια της κατανομής της δόσης στην περιοχή του μαστού και από τα δύο πεδία, η διαμόρφωση του οποίου συμβαίνει από τα MLC, έχοντας ως σκοπό να ομογενοποιηθεί η κατανομή της δόσης της ακτινοβολίας (Khan, Poppe, Goyal, et al., 2017).

**Υπερκλείδιο- Μασχαλιαίο Πεδίο :** Αφορά την ακτινοβολήση των λεμφαδένων που βρίσκονται στα υπεκλείδια και μασχαλιαία επιχώρια. Είναι ένα πρόσθιο half beam πεδίο για το υπεκλείδιο των 6 MV, με τη συνολική δόση του όγκου να αφορά τα 48-52 Gy σε διάστημα 24-26 συνεδριών με 200 cGy ανά ημέρα. Σε περίπτωση που πρέπει η δόση στους μασχαλιαίους λεμφαδένες να αυξηθεί, μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω της χρήσης ενός οπίσθιου μασχαλιαίου πεδίου, το οποίο είναι από 800-1200 cGy που λαμβάνουν χώρα σε διάστημα 4-5 συνεδριών με 200cGy κάθε μέρα.

**Παραστερνικό Πεδίο:** Αφορά την ακτινοβολήση των έσω μαστικών λεμφαδένων, όταν ο όγκος έχει εντοπιστεί στο έσω ημιμόριο του μαστού. Η συνολική δόση του όγκου κυμαίνεται από 48-50Gy που λαμβάνουν χώρα σε χρονικό διάστημα 24-25 συνεδριών με 200 cGy την ημέρα.

#### 2.4.1 Η Ακτινοθεραπεία στην Απλή Μαστεκτομή

Για να πραγματοποιηθεί η ακτινοθεραπεία στην απλή μαστεκτομή πρέπει να υπάρχουν μία σειρά ενδείξεων οι οποίες είναι οι ακόλουθες (Haviland , Mannino, Griffin, et al. 2018):

- Ο όγκος είναι πολύ μεγάλος (T3-T4) και παρουσιάζει διήθηση, ενώ υπάρχουν άνω των τεσσάρων διηθημένων μασχαλιαίων λεμφαδένων
- Όταν έχουν διηθηθεί οι κορυφαίοι λεμφαδένες
- Όταν έχει διαπιστωθεί εξωλεμφαδενική διασπορά
- Όταν έχει διαπιστωθεί παρινευρική διήθηση
- Όταν τα χειρουργικά όρια είναι θετικά.

Λαμβάνοντας υπόψη τις προαναφερόμενες ενδείξεις περιορίζεται κατά 2/3 το ποσοστό υποτροπής του ασθενούς. Ακόμη και αν ο ασθενής έχει 1-3 θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες και κακή πρόγνωση (μικρή ηλικία, μεγάλους όγκους, grade III, χαμηλή διαφοροποίηση κτλ.), τότε πρέπει να υποβάλλεται σε ακτινοθεραπεία θωρακικού τοιχώματος, η οποία είτε συνοδεύεται, είτε όχι από την ακτινοβολήση των επιχωρίων λεμφαδένων. Με αυτό τον τρόπο περιορίζεται η τοπική υποτροπή κατά 10-20% σε βάθος δεκαετίας (Recht, Comen, Fine, et al. 2016). Η ακτινοθεραπεία μετεγχειρητικά λαμβάνει χώρα 3-4 εβδομάδες, μετά την ολοκλήρωση της επικουρικής ακτινοθεραπείας και εάν έχει παρουσιάσει ο ασθενής βελτίωση της

αιματολογικής του κατάστασης. Σε περίπτωση που μετά την επέμβαση τοποθετηθεί εμφύτευμα, τότε ο θεράπων ιατρός τοποθετεί διατατήρα ιστών μετά την ολοκλήρωση της μαστεκτομής, ενώ εν συνεχεία όταν θεωρείται αναγκαία, ακολουθεί η πραγματοποίηση της ακτινοθεραπείας. Πριν λάβει χώρα η ακτινοθεραπεία, το εμφύτευμα πρέπει να έχει λάβει τον απαιτούμενο όγκο αλλά και σχήμα, καθώς σε αυτή τη φάση το δέρμα παρουσιάζει μεγαλύτερη ελαστικότητα. Εν συνεχεία μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας τοποθετείται το εμφύτευμα. Επιπλέον ο διατατήρας τοποθετείται πριν την πραγματοποίηση της ακτινοθεραπείας, γιατί εκτός από την ελαστικότητα του δέρματος, πρέπει επίσης να αποφεύγονται όσο είναι δυνατόν ο τραυματισμός στην περιοχή του μαστού και του άνω άκρου, μετά την ακτινοθεραπεία (Donker, van Tienhoven, Straver, et al. 2014). Σε περίπτωση που λαμβάνει χώρα η τοποθέτηση κρημνού, δηλαδή ιστού από ένα άλλο σημείο της ασθενούς, για παράδειγμα την κοιλιακή χώρα, τότε η διαδικασία πραγματοποιείται μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας. Η ακτινοθεραπεία πραγματοποιείται με τρισδιάστατο σχεδιασμό. Στη 3D-CRT η κάθε δέσμη της ακτινοβολίας προσαρμόζεται στο σχήμα του όγκου που στοχεύεται μέσω BEV (Beam's eye view), MLC του πιο μεγάλου αριθμού δεσμών. Μέσω της προαναφερόμενης διαδικασίας επιτρέπεται να χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση ακτινοβολίας στην περιοχή που βρίσκεται ο όγκος και πιο μικρή στην περιοχή που βρίσκονται οι φυσιολογικοί ιστοί. Αν και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων εφαρμόζεται η 3D-CRT, σε κάθε περίπτωση εναπόκειται στην κρίση του θεράποντα ιατρού για το ποια τεχνική θα επιλέξει να χρησιμοποιήσει είτε IMRT, είτε 3D-CRT. Εάν ωστόσο πρόκειται να ακτινοβοληθεί ο αριστερός μαστός ή εάν ο καρκίνος είναι αμφοτερόπλευρος και αναλόγως με το μέγεθος των μαστών και εάν απαιτείται να ακτινοβοληθούν οι έσω λεμφαδένες του μαστού, τότε οι θεράποντες ιατροί προτιμούν την τεχνική IMRT, η οποία θεωρείται περισσότερο ασφαλής και ακριβής (Abo-Madyan et al., 2014).

#### **2.4.2 Η Ακτινοθεραπεία στην Μερική Μαστεκτομή**

Η μερική μαστεκτομή ή αλλιώς η ογκεκτομή, αφορά την περίπτωση που κατά την επέμβαση αφαιρείται τμήμα από τον μαζικό αδένα, στο οποίο υπάρχει ο κακοήθης όγκος, αποσκοπώντας να διατηρηθεί ο υπόλοιπος μαστός και να αποφευχθεί η μαστεκτομή. Η αφαίρεση μόνο του όγκου αφορά τις περιπτώσεις των ασθενών που ο

καρκίνος βρίσκεται ακόμη σε αρχικά στάδια. Μετά την επέμβαση για την αφαίρεση του όγκου, ακολουθεί ακτινοθεραπεία, ώστε να περιοριστεί ο κίνδυνος επανεμφάνισης του, τόσο στην περιοχή που πρωτοεμφανίστηκε, όσο και να επιτευχθεί μείωση του κινδύνου μεταστάσεων σε άλλους ιστούς και όργανα του ασθενούς. Συνάμα η ακτινοθεραπεία αποσκοπεί να καταστραφούν μη ανιχνεύσιμα καρκινικά κύτταρα, καθώς επίσης και να περιοριστεί ο κίνδυνος να παρουσιάσει ο ασθενής τοπική υποτροπή. Η υποτροπή μπορεί να συμβεί μήνες, αλλά και χρόνια εξαιτίας των καρκινικών κυττάρων που είχαν μείνει στον οργανισμό του ασθενή, μετά την χειρουργική επέμβαση.

Οι ενδείξεις για την πραγματοποίηση της ακτινοθεραπείας στην περίπτωση της μερικής μαστεκτομής είναι οι ακόλουθες (Jagsi, Chadha, Moni, et al., 2014) :

- Όταν διαπιστώνεται διηθητικός όγκος.
- Όταν το μέγεθος του όγκου κυμαίνεται από 2,5-5 cm.
- Όταν διαπιστώνεται διήθηση σε πάνω από 3 μασχαλιαίους ή κορυφαίους όγκους.
- Όταν δεν είναι ελεύθερα τα εγχειρητικά όρια.
- Όταν διαπιστώνονται καρκινικά έμβολα είτε στην περιοχή των αγγείων, είτε στην περιοχή των λεμφαγγείων.

Ο ασθενής που βρίσκεται στο στάδιο 0 ή I και έχει πραγματοποιήσει μερική μαστεκτομή, εν συνεχεία υποβάλλεται σε ακτινοθεραπεία. Εάν η περίπτωση του καρκίνου είναι πιο σοβαρή και υπάρχουν διηθημένοι λεμφαδένες, τότε πραγματοποιείται μαστεκτομή και ίσως λάβει χώρα ακτινοθεραπεία θωρακικού τοιχώματος. Η ακτινοθεραπεία ξεκινά 3 ή 4 εβδομάδες μετά την μερική μαστεκτομή και 2 ή 3 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας. Θεωρείται απαραίτητη η ακτινοθεραπεία στην περίπτωση που ο καρκίνος του μαστού είναι διηθητικός, αλλά και στον μη διηθητικό καρκίνο, εφόσον πραγματοποιηθεί μερική μαστεκτομή, ενώ συνάμα διατηρείται ο πάσχον μαστός. Βασικό προαπαιτούμενο για να ξεκινήσει η ακτινοθεραπεία είναι να έχει επουλωθεί η περιοχή που έχει χειρουργηθεί (Guiliano, Ballman, McCall, et al. 2017).

Ο σύγχρονος τρόπος πραγματοποίησης της ακτινοθεραπείας περιορίζει σε σημαντικό βαθμό τον κίνδυνο να συμβούν μακροχρόνιες επιπλοκές στον ασθενή λόγω της ακτινοβόλησης της καρδιάς. Η σύγχρονη μορφή ακτινοθεραπείας εστιάζει με

ακρίβεια χιλιοστών στην περιοχή που έγινε η αφαίρεση του όγκου, καθώς επίσης στη συνέχεια σε όλη την περιοχή του μαστού, επιβαρύνοντας όσο το δυνατόν λιγότερο τους παρακείμενους υγιείς ιστούς λεμφαδένες (Abo-Madyan et al., 2014).

Οι αντενδείξεις για την πραγματοποίηση της ακτινοθεραπείας στην περίπτωση της μερικής μαστεκτομής είναι (Yao, 2013):

- Προηγούμενη ακτινοβολήση του ασθενή σε μαστό ή θωρακικό τοίχωμα.
- Εγκυμοσύνη
- Ύπαρξη διάσπαρτων μικροαποτιτανώσεων, ύποπτων ή συμβατών με κακοήθεια όπως αυτές φανερώνονται από τη μαστογραφία.
- Εκτεταμένη νόσος, η αφαίρεση της οποίας δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω τοπικής εκτομής ή σε θετικά παθολογοανατομικά όρια.
- Ενεργός νόσος του συνδετικού δερματικού ιστού.
- Ύπαρξη όγκου μεγαλύτερου των 5cm.
- Εστιακά θετικά παθολογικά όρια.

Μετά τη μερική μαστεκτομή και την ακτινοθεραπεία του μαστού, ο ασθενής μπορεί να λάβει μία πρόσθετη ακτινοβολήση στην κοίτη του όγκου, ουσιαστικά στον κενό χώρο που προέκυψε, όταν αφαιρέθηκε ο όγκος. Σε γυναίκες που δεν έχουν ξεπεράσει τα 40 έτη, η ενισχυτική δόση (boost) στην κοίτη του όγκου, βοηθά να περιοριστεί η πιθανότητα ύπαρξης τοπικής υποτροπής της ασθένειας. Όλοι οι ασθενείς ανεξαρτήτως ηλικίας παρουσιάζουν όφελος από τη χορήγηση της ενισχυτικής δόσης, αλλά το μεγαλύτερο όφελος έχουν οι γυναίκες που δεν έχουν φτάσει την ηλικία των 40 ετών. Επιπροσθέτως, η ενισχυτική δόση είναι απαραίτητη σε ασθενείς που έχουν θετικά χειρουργικά όρια που για κάποιους λόγους δεν είναι εφικτή η εκ νέου εκτομή, σε όγκους grade III, σε ασθενείς με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς και με ασθενείς με λεμφαγγειακή διήθηση (Thorsen, Offersen, Dano, et al. 2016).

Μέσω της βοήθειας μεταλλικών χειρουργικών κλιπς, τα οποία εισέρχονται περιφερειακά της κοίτης του όγκου κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και μέσω της απεικόνισης CT, πραγματοποιείται ο σχεδιασμός της δόσης της ενισχυτικής ακτινοβολίας που θα λάβει ο ασθενής. Η χρήση των μεταλλικών κλιπς γίνεται ώστε να μετρηθεί ο εγκάρσιος, ο οβελιαίος και ο μετωπιαίος άξονας της κοίτης του όγκου (Yao, 2013).



Μετά την μερική μαστεκτομή, συνήθως οι θεράποντες ιατροί προτιμούν να ακτινοβολήσουν ολόκληρο τον μαστό που έχει απομείνει. Η διάρκεια της ακτινοβολίας είναι από 4-6 εβδομάδες, 5 φορές την εβδομάδα, εφόσον αρχικά δημιουργηθεί το θεραπευτικό πλάνο και αποφασιστούν ποια πεδία είναι τα πιο κατάλληλα. Στην μερική μαστεκτομή επίσης, ως άλλης μορφής θεραπεία, προτιμάται η επιταχυνόμενη ολική ακτινοβολία του μαστού, η οποία αποσκοπεί να παρέχει στον ασθενή την ίδια ραδιοβιολογικά συνολική δόση ακτινοβολίας σε μικρότερο χρονικό διάστημα. Για παράδειγμα χορηγείται στον ασθενή 40 Gy σε διάστημα 15 συνεδριών ή 42,5Gy σε διάστημα 16 συνεδριών αντί του κλασικού σχήματος που είναι η χορήγηση 50 Gy σε χρονικό διάστημα 25-30 συνεδριών (Hennequin, Bossard, Servagi-Vernat et al., 2013). Η προαναφερόμενη θεραπεία χρησιμοποιείται σε ασθενείς με καλούς προγνωστικούς δείκτες. Αναλυτικότερα, επιταχυνόμενη ολική ακτινοβολία του μαστού χρησιμοποιείται σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, σε ασθενείς με μικρούς όγκους, με αρνητικούς λεμφαδένες για μετάσταση, σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ενδείξεις που χρήζουν την λήψη χημειοθεραπείας. Και οι τέσσερις προαναφερόμενοι παράγοντες πρέπει να πληρούνται για να εφαρμοστεί η επιταχυνόμενη ολική ακτινοβολία. Σε περίπτωση ύπαρξης μετεγχειρητικού οιδήματος, φλεγμονής, άλλων επιπλοκών ή σε ασθενείς που έχουν τοποθετήσει εμφύτευμα είτε για λόγους κοσμητικούς, είτε για λόγους επανορθωτικούς, τότε δεν συνίσταται η εφαρμογή αυτής της μεθόδου. Στους προαναφερόμενους ασθενείς λόγω του γεγονότος ότι διατρέχουν περισσότερες πιθανότητες κινδύνου για ίνωση και λιγότερο ικανοποιητικό κοσμητικό αποτέλεσμα, προτιμάται η εφαρμογή του κλασικού σχήματος ακτινοθεραπείας των 25 έως 30 συνεδριών (Keall et al., 2006).

Παρά το γεγονός ότι συνήθως στην μερική μαστεκτομή προτιμάται η ακτινοβολία συνολικά του μαστού, ωστόσο υπάρχουν και περιπτώσεις ασθενών που μπορεί να απαιτείται να εφαρμοστεί η μερική ακτινοβολία του μαστού ή βραχυθεραπεία, με βάση την κρίση του θεράποντα ιατρού και εφόσον έχουν ληφθεί υπόψη οι προγνωστικοί παράγοντες για τον ασθενή (Aly et al., 2015).

### **2.4.3 Η Ακτινοθεραπεία στην Αμφοτερόπλευρη Μαστεκτομή**

Ως αμφοτερόπλευρος καρκίνος θεωρείται αυτή η μορφή καρκίνου που παρουσιάζεται και διαγιγνώσκεται ταυτοχρόνως στους δύο μαστούς, ή εντός διαστήματος 3 μηνών.

Αντίστοιχα ως μετάγχρονος αμφοτερόπλευρος καρκίνος, ονομάζεται αυτή η μορφή που διαγιγνώσκεται μετά από χρονικό διάστημα 3 μηνών. Στην πλειοψηφία τους οι καρκίνοι είναι μεταχρόνιοι, ενώ εκτιμάται ότι μόνο το 2,3% των περιπτώσεων των ασθενών με διηθητικό καρκίνο του μαστού στο ένα στήθος, θα εκδηλώσουν ταυτοχρόνως και στον δεύτερο μαστό. Περίπου το 2% των ασθενών παρουσιάζει αμφοτερόπλευρο καρκίνο του μαστού, ενώ τις περισσότερες φορές πρόκειται για διηθητικά (in situ) λοβικά καρκινώματα, η αφετηρία των οποίων είναι από τους αδένες που παράγεται το γάλα (λοβοί) του μαστού. Ο προαναφερόμενος καρκίνος εμφανίζεται κυρίως σε γυναίκες που παρουσιάζουν τις μεταλλάξεις BRCA σε καρκινικά γονίδια του μαστού, κυρίως όσες έχουν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού (Verma, Vicini, Tendulkar et al., 2016).

Η πιθανότητα να εμφανιστεί Synchronous Bilateral Breast Cancer (SBBC) αυξάνεται με την ηλικία, καθώς εκτιμάται το ποσοστό σε 1,4% σε άτομα κάτω των 40 που φτάνει στο 4,1% σε άτομα άνω των 80 ετών. Πρακτικά αυτό σημαίνει ότι εάν μία γυναίκα νεαρής ηλικίας διαγνωστεί με καρκίνο και στους δύο μαστούς, τότε η σύσταση των ιατρών είναι η υποβολή της σε δοκιμή για καρκινικά γονίδια. Όσες γυναίκες παρουσιάσουν θετικά αποτελέσματα στα γονίδια, τότε η αντιμετώπιση του καρκίνου είναι πιο επιθετική. Η περισσότερο επιθετική θεραπεία κατά του καρκίνου μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς που παρουσιάζουν όγκους, που βρίσκονται εκτός του γαλακτοφόρου πόρου (λοβώδης καρκίνος), σε περιπτώσεις μεγάλων όγκων, σε λιγότερο επιθετικές μορφές καρκίνου και σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν είτε καρκίνο αίματος, είτε καρκίνο λεμφαδένων (Yao, 2013).

Μόνο το 2-5% των περιπτώσεων ασθενών με καρκίνο του μαστού παρουσιάζουν ταυτοχρόνως καρκίνο και στα δύο στήθη, ενώ ο όγκος στο κάθε στήθος ενδέχεται να είναι διαφορετικός τόσο όσον αφορά τον βαθμό σοβαρότητας του, όσο και τον τύπο. Ακόμη και στην προαναφερόμενη εμφάνιση καρκίνου και στους δύο μαστούς, ο κάθε ένας αντιμετωπίζεται με διαφορετικό τρόπο, ενώ δεν σημαίνει απαραίτητως ότι η πρόγνωση για αυτή την κατηγορία ασθενών είναι χειρότερη σε σχέση με αυτές που παρουσιάζουν καρκίνο στο έναν μαστό (Keall et al., 2006).

Σε αυτή τη μορφή καρκίνου η εφαρμογή της ακτινοθεραπείας λαμβάνει χώρα με συνολική δόση τα 50Gy σε όλη την περιοχή του μαστού, ταυτοχρόνως και στα δύο στήθη. Σε κάθε συνεδρία εφαρμόζεται δόση 2Gy, πέντε φορές εβδομαδιαίως, μέσω

της τεχνικής των εφαιπτόμενων πεδίων. Εν συνεχεία παρέχεται στον ασθενή ενισχυτική δόση των 10-14Gy στην κοίτη του όγκου, 5 φορές εβδομαδιαίως, όπου στην κάθε συνεδρία εφαρμόζεται δόση 2Gy, είτε με τη χρήση φωτονίων, είτε με τη χρήση ηλεκτρονίων (Poortmans, Collette, Kirkove, et al., 2015).

Στη συμβατική μέθοδο χορηγούνται δύο εφαιπτόμενα πεδία μέσω της τεχνικής FiF και στα δυο στήθη. Επίσης χρησιμοποιείται τομοθεραπεία όπου αποτελεί μία νέα θεραπευτική μορφή που αφορά την ακτινοβολία όπου η ένταση είναι διαμορφωμένη (IMRT), παρέχοντας μία δέσμη ακτινοβολίας σε σχήμα βεντάλιας, η οποία περιστρέφεται γύρω από τον ασθενή. Η μέθοδος αυτή πλεονεκτεί στην ικανότητα να διορθωθούν τα σφάλματα ρύθμισης, να παραδίδεται διαρκώς ακτινοβολία η οποία καταστέλλει τα όποια προβλήματα διασταύρωσης μπορεί να υπάρξουν, όπως επίσης να υπάρχει συμμόρφωση όσον αφορά την κατανεμημένη δόση σε όγκους που είναι πολύπλοκοι, ο σχηματισμός των οποίων λαμβάνει χώρα στους λεμφαδένες ή στο στήθος. Μέσω της χρήσης της HT επιτυγχάνεται σημαντικά πιο υψηλή ομοιογένεια στη δόση, εν συγκρίσει με τις τεχνικές IMRT και VMAT. Η δόση της ακτινοβολίας μπορεί να κατανεμηθεί τρισδιάστατα, παρέχοντας υψηλή ακρίβεια, σε περιστροφή 360° του γραμμικού επιταχυντή, μέσα σε πολύ μικρό χρονικό διάστημα 5-10 λεπτών. Επίσης παρέχει μεγάλη προστασία των υγιών ιστών, με τη θεραπευτική διαδικασία για τον ασθενή να είναι ιδιαίτερα απλή (Aly et al., 2015).

#### **2.4.4 Η Ακτινοθεραπεία σε Μη Εγχειρήσιμο Καρκίνο Μαστού**

Εάν ένας ασθενής διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού στο στάδιο III, τότε η επέκταση του καρκίνου έχει λάβει χώρα πέρα από την άμεση περιοχή που βρίσκεται ο καρκινικός όγκος και υπάρχει πιθανότητα να έχει εισχωρήσει σε κοντινούς λεμφαδένες και σε μύες, ωστόσο δεν εντοπίζεται σε πιο απομακρυσμένα όργανα. Το προαναφερόμενο στάδιο διαχωρίζεται σε τρεις επιμέρους στάδια, στο στάδιο IIIA, στο στάδιο IIIB και στο στάδιο IIIC. Η κατάταξη του ασθενή σε ένα από τα προαναφερόμενα στάδια είναι άμεσα εξαρτώμενη από το μέγεθος που έχει ο όγκος και από τον βαθμό εξάπλωσης του καρκίνου τόσο στους λεμφαδένες, όσο και στους ιστούς που τον περιβάλλουν. Ο ασθενής με καρκίνο του μαστού στο στάδιο III, μπορεί να τοποθετηθεί σε δύο μεγάλες κατηγορίες, είτε σε αυτή που αφορά τους ασθενείς που έχουν μεγάλους όγκους, οι οποίοι δεν παρουσιάζουν διήθηση στο δέρμα

ή σε αυτούς που υπάρχει διήθηση εν τω βάθει ιστών και ενδέχεται να λάβει χώρα χειρουργική επέμβαση (Yao, 2013).

Στους ασθενείς της δεύτερης κατηγορίας, δεν υπάρχει η δυνατότητα χειρουργείου, εφόσον εμπλέκεται το δέρμα του μαστού, καθώς επίσης και εξαιτίας της διήθησης που υπάρχει στους γύρω και εν των βάθει ιστούς. Δεν υπάρχει νόημα συνεπώς να χειρουργηθεί ο ασθενής με καθαρά χειρουργικά όρια. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε στάδιο III T<sub>3</sub>, N<sub>1</sub> και κάποιοι σε T<sub>4</sub>, N<sub>0</sub>, έχουν την ίδια αντιμετώπιση όπως οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού που βρίσκονται στο στάδιο II, με τους περισσότερους να ακολουθούν θεραπεία προεγχειρητικά, να ακολουθεί η επέμβαση και εν συνεχεία η ακτινοθεραπεία μετεγχειρητικά (Whelan, Olivotto, Purelekar et al., 2015).

Στην περίπτωση που ο ασθενής διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού στο στάδιο IV, τότε σημαίνει ότι υπάρχει μετάσταση και σε άλλα όργανα, όπως για παράδειγμα είναι ο εγκέφαλος, τα οστά, το ήπαρ ή οι πνεύμονες. Σε αυτό το στάδιο δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί επέμβαση, παρά μόνο σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, που ωστόσο το χειρουργείο έχει ανακουφιστικό ρόλο και όχι την εκρίζωση του όγκου. Στόχος της προαναφερόμενης προσέγγισης είναι να επιμηκυνθεί η ζωή του ασθενή όσο το δυνατόν περισσότερο και να επεκταθεί η ποιότητα ζωής του (Shiau et al., 2014).

Στους ασθενείς που βρίσκονται στο στάδιο III και ο καρκίνος είναι μη εγχειρήσιμος, εφαρμόζεται προεγχειρητική θεραπεία, ενώ μπορεί να εφαρμοστεί και ορμονοθεραπεία σε περίπτωση που διαπιστωθούν θετικοί ορμονικοί υποδοχείς. Εν συνεχεία πραγματοποιείται η χειρουργική επέμβαση και μετά από αυτή εφαρμόζεται η μετεγχειρητική θεραπεία αναλόγως με τα γνωρίσματα που φέρει ο όγκος, το μοριακό προφίλ, καθώς επίσης εφαρμόζεται και ακτινοθεραπεία στο μαστό, στο θωρακικό τοίχωμα, και στους περιοχικούς λεμφαδένες. Οι ιατροί ακολουθούν συνήθως προεγχειρητική θεραπεία 4-6 κύκλων (fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide). Ακολουθεί μαστεκτομή ή μερική μαστεκτομή, αφαιρούνται και οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες, ενώ μετά το χειρουργείο ακολουθεί θεραπεία με taxanes. Σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα το 20-30% των περιπτώσεων παρουσιάζει ύφεση, χωρίς ωστόσο να υπάρχει όφελος όσον αφορά το ποσοστό του κινδύνου υποτροπής και τη συνολική επιβίωση του ασθενή (Aly et al., 2015).

Η ακτινοθεραπεία συστήνεται στους περισσότερους ασθενείς μετεγχειρητικά, εκτός και εάν αυτοί δεν ανταποκριθούν στην προεγχειρητική θεραπεία, όποτε σε αυτή την

περίπτωση, η ακτινοθεραπεία λαμβάνει χώρα κατά την προεγχειρητική φάση και εν συνεχεία ακολουθεί η χειρουργική επέμβαση. Εάν ο όγκος δεν μπορεί να χειρουργηθεί, και ο ασθενής δεν παρουσιάζει ανταπόκριση στην προεγχειρητική θεραπεία, τότε εφαρμόζεται δεύτερης γραμμής θεραπεία. Στις προαναφερόμενες περιπτώσεις ασθενών η πρόγνωση δεν είναι καλή, σε σύγκριση με τους ασθενείς που παρουσιάζουν θετική ανταπόκριση στην προεγχειρητική θεραπεία. Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας θεωρείται ιδιαίτερα σημαντικός σε όγκους που δεν μπορεί να εφαρμοστεί χειρουργική επέμβαση, όγκους σταδίου III, όγκους μεγάλου μεγέθους και όγκους που βρίσκονται κολλημένοι, στο τοίχωμα του θώρακα, στο δέρμα ή έχουν φλεγμονώδη μορφή. Στόχος της ακτινοθεραπείας είναι να περιοριστεί ο όγκος (υποσταδιοποίηση), ώστε στη συνέχεια να αφαιρεθεί μέσω χειρουργικής επέμβασης (Buszek, Lin, Bedrosian et al., 2019).

Η ακτινοχειρουργική  $\gamma$  – knife μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο σε καλοήθεις, όσο και σε κακοήθεις όγκους, σε περιπτώσεις που αντενδείκνυται η διενέργεια χειρουργικής επέμβασης. Πρόκειται για μια μη επεμβατική μέθοδο η εφαρμογή της οποίας λαμβάνει χώρα με τοπική αναισθησία ως θεραπεία μιας ημέρας, όντας πάρα πολύ ανεκτή. Κατά τη διάρκεια εφαρμογής της γίνεται η χορήγηση υψηλής δόσης ακτινοβολίας με πολύ μεγάλη ακρίβεια στους όγκους ή στις εστιακές βλάβες, η οποία αφήνει άθικτο τον περιβάλλοντα ιστό. Ο προαναφερόμενος στόχος επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας 190 δέσμων ακτινοβολίας, οι οποίες χαρακτηρίζονται από ιδιαίτερα μικρές διαστάσεις (4-18mm) και διαθέτουν τη δυνατότητα ακτινοβολήσης από διαφορετικές κατευθύνσεις, χαρακτηριζόμενης από ιδιαίτερα εξαιρετική ακρίβεια (<0,3 mm) στο σημείο όπου υπάρχει όγκος. Η ακτινοχειρουργική  $\gamma$ -knife εστιάζει σε διαφορετικά σημεία (ίσοκεντρα) και σαρώνει την περιοχή ενδιαφέροντος με ρομποτική ακρίβεια, αντικαθιστώντας ουσιαστικά το νεύρο χειρουργικό νυστέρι. Πρόκειται για μία μέθοδο με τις λιγότερες παρενέργειες, ενώ είχε εκτιμηθεί ότι περίπου 70.000 ασθενείς κάθε χρόνο υποβάλλονται σε αυτή, με την αποτελεσματικότητά της να είναι μοναδική σε σύγκριση με άλλες ακτινοχειρουργικές μεθόδους. Στα πλεονεκτήματα της μεθόδου πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι δεν χρειάζεται καμία απολύτως προετοιμασία για τον ασθενή, εν συγκρίσει με άλλα συστήματα ακτινοχειρουργικής που απαιτείται προετοιμασία. Επιπροσθέτως η θεραπεία είναι μικρότερη στην περίπτωση της  $\gamma$ - knife εσύ κρίση με άλλες μεθόδους (Tipton, et al., 2011).

### 2.4.5 Η Ακτινοθεραπεία σε Λεμφαδένες της Μασχάλης

Οι λεμφαδένες στην περιοχή της μασχάλης, στην περίπτωση του καρκίνου του μαστού αφαιρούνται, ώστε να διαπιστώσουν οι θεράποντες ιατροί εάν έχει προκληθεί λεμφαδενική μετάσταση. Η σταδιοποίηση στην περίπτωση των λεμφαδένων της μασχάλης θεωρείται ένας από τους πιο σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες, όπως επίσης και ένας από τους καθοριστικότερους ως προς την μετεγχειρητική θεραπεία που θα ακολουθήσει ο ασθενής. Η επιλογή της θεραπείας είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την ηλικία του ασθενούς, την έκφραση των προγνωστικών δεικτών, όπως για παράδειγμα τον βαθμό κακοήθειας, τους ορμονικούς υποδοχείς το HER2, επίσης εξαρτάται από την πολυεστιακότητα της καρκινικής βλάβης, από τα αποτελέσματα των γονιδιακών προβλεπτικών δοκιμασιών, όπως επίσης και από το μέγεθος του φορτίου του καρκίνου που εντοπίζεται στον φρουρό λεμφαδένα (Ward, Vicini, Chadha et al., 2019).

Η βιοψία που προκύπτει από τον φρουρό λεμφαδένα αποτελεί σημείο αναφοράς για τους θεράποντες ιατρούς για να μπορέσουν να σταδιοποιήσουν τη μασχάλη, έχοντας αντικαταστήσει τον πλήρη λεμφαδενικό καθαρισμό της μασχάλης στην περίπτωση ασθενών, οι οποίοι χαρακτηρίζονταν από μη διηθημένη μασχάλη, τόσο όσον αφορά την υπερηχογραφική εικόνα τους, όσο και την κλινική. Συνέπεια της προαναφερόμενης προσέγγισης είναι η αποφυγή του πόνου, της δυνατότητας μειωμένης κινητικότητας της περιοχής του ώμου, των αιμωδίων, της παραισθησίας, του μεγάλου χρονικού διαστήματος ανάνηψης, αλλά και κυρίως του λεμφοιδήματος. Έχει διαπιστωθεί ότι η ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπεία και με την παχυσαρκία, αποτελούν βασικές αιτίες αύξησης της πιθανότητας ο ασθενής να παρουσιάσει ένα λεμφοίδημα μετά από την πραγματοποίηση οποιουδήποτε χειρουργείου στην περιοχή της μασχάλης (Nichol, Chan, Lucas et al., 2017).

Σε περίπτωση που διαπιστωθεί διηθημένος θετικός φρουρός λεμφαδένα, ο θεράπων ιατρός έχει τρεις πιθανές επιλογές. Η πρώτη αφορά την πλήρη αφαίρεση του μασχαλαίου λεμφαδένα και τον καθαρισμό της περιοχής. Η δεύτερη αφορά την ακτινοθεραπεία της μασχάλης η τρίτη επιλογή δεν αφορά καμία θεραπεία. Η ακτινοθεραπεία της μασχάλης μπορεί να αντικαταστήσει την πρώτη προαναφερόμενη επιλογή, μόνο στις περιπτώσεις των ασθενών όπου παρουσιάζουν κλινικά αρνητική

μασχάλη (cN-) και εφόσον ο αριθμός των λεμφαδένων που είναι διηθημένοι δεν θεωρούνται απαραίτητοι για να καθοριστεί επικουρική θεραπεία. Στα πλεονεκτήματα της επιλογής της ακτινοθεραπείας πρέπει επίσης να συμπεριληφθεί και το γεγονός ότι το μέγεθος του λεμφοιδήματος που προκαλεί η ακτινοθεραπεία, είναι πολύ μικρότερο σε σχέση με τον λεμφαδενικό καθαρισμό. Η ακτινοθεραπεία στην περιοχή της μασχάλης θεωρείται μια ορθή επιλογή στις περιπτώσεις των ασθενών που παρουσιάζουν θετικές βιοψίες λεμφαδένων, ωστόσο μπορεί να εφαρμοστεί στις γυναίκες οι οποίες παρουσιάζουν όγκους T<sub>1</sub> και T<sub>2</sub> και δεν παρατηρούνται ψηλαφητοί μασχαλιαίοι λεμφαδένες, ενώ επιδιώκεται να διατηρηθεί και ο μαστός. Η προαναφερόμενη επιλογή μπορεί να συμβεί σε περιπτώσεις ασθενών που έχουν διαπιστωθεί έως με τρεις θετικούς φρουρούς αδένες στη μασχάλη. Επίσης μπορεί να εφαρμοστεί στις περιπτώσεις όπου η ασθενής παρουσιάζει θετικό φρουρό λεμφαδένα, χωρίς ωστόσο να λάβει η χώρα λεμφαδενικός καθορισμούς, ενώ η ακτινοθεραπεία των λεμφαδένων αποτελεί υποχρεωτική επιλογή μετά από την μαστεκτομή (Bremer, Whitworth, Patel et al., 2018).

Στις περιπτώσεις των ασθενών όπου ο όγκος έχει μέγιστη διάμετρο <3 cm και με αρνητικούς ή έως 3 χωρίς εξωκαψική διήθηση μασχάλη, ως λεμφαδένες, ο θεράπων ιατρός προβαίνει στην εφαρμογή της μερικής ή τμηματικής ακτινοθεραπείας κάνοντας χρήση ενδοϊστικής βραχυθεραπείας ή διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας, είτε σύμμορφη τηλεακτινοθεραπεία ως εναλλακτική επιλογή της ολομαστικής ακτινοβολήσης (Rakovitch, Nofech-Mozes, Hanna, et al., 2015).

#### **2.4.6 Ακτινοθεραπεία στην Υπερκλείδια Περιοχή**

Εάν διαπιστωθεί από τον θεράποντα ιατρό η ύπαρξη θετικών μασχαλιαίων λεμφαδένων ή εξωκαψικής επέκτασης της λεμφαδενικής νόσου στην περιοχή του μασχαλιαίου λίπους, τότε απαιτείται να ακτινοβοληθεί η υπερκλείδια χώρα. Σε περίπτωση που δεν παρατηρηθεί διήθηση των μασχαλιαίων λεμφαδένων δεν απαιτείται να ακτινοβοληθούν οι λεμφαδένες στην προαναφερόμενη περιοχή. Αντιστοίχως μετά τη μαστεκτομή, βασική ένδειξη για την αναγκαιότητα ακτινοβολήσης του θωρακικού τοιχώματος ή της υπερκλείδιας χώρας αποτελεί η παρουσία όγκου μεγέθους από 4εκ και πάνω, όταν τα χειρουργικά όρια είναι θετικά και έχουν διαπιστωθεί 4 ή περισσότεροι θετικοί λεμφαδένες στην περιοχή της

μασχάλης (Solin, Gray, Baehner, et al., 2013). Επίσης η ακτινοβόληση των λεμφαδένων θεωρείται αναγκαστική επιλογή όταν παρατηρηθεί διήθηση στις αγγειακές και λεμφαγγειακές χώρες, όταν διαπιστωθεί μυϊκή δερματική διήθηση, πολυκεντρική νόσος και τέλος εάν η ασθενής βρίσκεται σε προεμμηνοπαυστικό στάδιο με αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων. Στις περιπτώσεις ασθενών που εμφανίζουν λιγότερους θετικούς μασχάλιους λεμφαδένες, ο θεράπων ιατρός αποφασίζει κατά περίπτωση την ακτινοβόληση τόσο της περιοχής της μασχάλης, όσο και της υπερκλείδιας χώρας. Η επιλογή της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας, μετά από συντηρητική χειρουργική επέμβαση, αλλά και μετά από μαστεκτομή, και εφόσον εφαρμοστεί χημειοθεραπεία, μπορεί να ξεκινήσει σε χρονικό διάστημα έως και 9 εβδομάδες μετά από το πέρας της χημειοθεραπείας (Wong, Chen, Gadd, et al., 2014). Σε περίπτωση που διαπιστωθεί ότι οι μασχάλιοι λεμφαδένες που είναι προς τα έξω του ελάσσονος θωρακικού μυός παρουσιάζουν διήθηση, τότε υπάρχει κίνδυνος >5% να εμφανιστεί υποτροπή στην υπερκλείδιο ανατομική χώρα, με συνέπεια η ακτινοβόληση να μη θεωρείται αναγκαστική επιλογή. Αντιθέτως η ακτινοθεραπεία απαιτείται στο επίπεδο II εάν δηλαδή παρουσιάσουν διήθηση λεμφαδένες που βρίσκονται ακριβώς όπισθεν του ελάσσονος θωρακικού μυός, ή στο επίπεδο III δηλαδή εάν η διήθηση παρουσιαστεί στους λεμφαδένες που εντοπίζονται προς τα έσω του ελάσσονος θωρακικού μυός καθώς και στην υπερκλείδια χώρα. Εάν διαπιστωθούν πάνω από 4 διηθημένοι λεμφαδένες ή οι διαστάσεις από έναν διηθημένο λεμφαδένα είναι >2εκ ή εάν οι λεμφαδένες του επιπέδου III είναι διηθημένοι, τότε υπάρχει πιθανότητα 15-20% να ανιχνευτούν καρκινικά κύτταρα στην υπερκλείδια χώρα, με συνέπεια να θεωρείται αναγκαστική ακτινοβόληση του συνόλου των επιχώριων λεμφαδένων. Σε περίπτωση που διαπιστωθεί τοπικά προχωρημένος καρκίνος μαστού και εφόσον δεν είναι εφικτή η επιλογή του χειρουργείου μετά από συστηματική χημειοθεραπεία απαιτείται η ακτινοβόληση όλων των λεμφαδένων (Wong, Chen, Gadd, et al., 2014).

#### **2.4.7 Η Ακτινοθεραπεία στην Περίπτωση των Μικρών Όγκων**

Το μέγεθος του καρκινικού όγκου θεωρείται πρωτεύουσας σημασίας, καθώς λειτουργεί καθοριστικά της σταδιοποίησης της νόσου και συνεπώς και της θεραπείας που θα λάβει ο ασθενής. Στην περίπτωση που υπάρξει διάγνωση του όγκου στα αρχικά στάδια, συνήθως αυτός είναι μικρού μεγέθους, οπότε η θεραπεία του



θεωρείται σχετικά εύκολη υπόθεση. Ωστόσο έχει διαπιστωθεί και η παρουσία μικρών όγκων, οι οποίοι μπορεί να αναπτύσσονται γρήγορα και κατά συνέπεια να είναι ιδιαίτερα επικίνδυνοι σε σχέση με πολύ μεγαλύτερους όγκους. Στην περίπτωση ωστόσο των μικρών όγκων υπάρχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να μην γίνει εκτομή (McCormick, Winter, Hudlis et al., 2015). Η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική θεραπεία, θεωρείται μια εξειδικευμένη θεραπεία ακτινοβολίας, η οποία χαρακτηρίζεται από εξαιρετικά στοχευμένες δέσμες ακτινοβολίας, που αποσκοπούν στην θεραπεία μικρών βλαβών σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος του ασθενούς και κυρίως στις περιπτώσεις των μικρών όγκων που εντοπίζονται στην περιοχή του μαστού. Εν αντιθέσει με τη συμβατική μέθοδο ακτινοβολήσης που το περιθώριο που υπάρχει γύρω από τη στοχευμένη περιοχή εκτιμάται μεταξύ των 5-10mm, στην προαναφερόμενη μορφή ακτινοβολήσης διαπιστώνεται μεγαλύτερη ακρίβεια ως προς το περιθώριο η οποία κυμαίνεται μεταξύ του 1-2 mm. Ο θεράπων ιατρός σε αυτή την περίπτωση έχει τη δυνατότητα να παρέχει πιο μεγάλη δόση ακτινοβολήσης στην κάθε συνεδρία, με συνέπεια να περιορίζεται ο αριθμός των συνεδριών (Leonardi, Maisonneuve, Mastropasqua, et al., 2013).

#### **2.4.8 Βραχυθεραπεία**

Η βραχυθεραπεία αποτελεί μια εξειδικευμένη επεμβατική μέθοδο ακτινοθεραπείας κατά τη διάρκεια της οποίας λαμβάνει χώρα κατανομή ραδιενεργών πηγών ενδοκοινοτικά, ενδοϊστικά ή σε επαφή με τον εκάστοτε όγκο που αποτελεί στόχο της, ώστε αυτός να ακτινοβοληθεί σε υψηλές δόσεις, ενώ να επιβαρυνθούν ελάχιστα οι παρακείμενοι υγιείς ιστοί και όργανα (OARs). Πρόκειται για μια ακτινοθεραπευτική μέθοδος που στόχο έχει να διασφαλιστεί η προστασία των ιστών και οργάνων που βρίσκονται γύρω από τον όγκο. Η βραχυθεραπεία αποσκοπεί να απορροφήσει ο όγκος το μεγαλύτερο μέρος της ακτινοβολίας εν συγκρίσει με τα OARs, λόγω του γεγονότος ότι περιορίζεται η δόση της ακτινοβολίας από την πηγή με βάση το νόμο του αντίστροφου τετραγώνου της απόστασης, με συνέπεια να θεωρείται μια εντοπισμένη θεραπεία. Η προαναφερόμενη συνθήκη αποτελεί ουσιαστικά το μεγαλύτερο πλεονέκτημα της βραχυθεραπείας, εν συγκρίσει με την εξωτερική ακτινοθεραπεία. Γι' αυτό το λόγο απαιτείται ο όγκος να έχει εντοπιστεί καλά πριν τη διενέργεια της συγκεκριμένης ακτινοθεραπευτικής μορφής και να είναι σχετικά μικρός (Veronesi, Orecchia, Maisonneuve et al., 2013).

Η εξωτερική ακτινοθεραπεία χαρακτηρίζεται ως περιοχική και στόχο έχει να μικρύνουν οι διαστάσεις του όγκου, όπου αυτός εντοπίζεται, καθώς και να ακτινοβοληθούν οι περιοχικές λεμφαδενικές μεταστάσεις. Ωστόσο στην περίπτωση της βραχυθεραπείας, αυτή αποσκοπεί να ακτινοβοληθεί με επιπρόσθετη δόση ακτινοβολίας ο όγκος ή οι όγκοι, εφόσον έχει προηγηθεί χειρουργική αφαίρεση (Shah, Wobb, Khan, 2016). Για την εφαρμογή της συγκεκριμένης μορφής ακτινοθεραπείας γίνεται χρήση ραδιενεργών πηγών, σφραγισμένων με περίβλημα, οι οποίες φέρουν την μορφή της βελόνας, είτε σωλήνων, είτε σφαιριδίων, είτε συρμάτων, είτε παλέτας κτλ. Μερικά από τα συνήθη ραδιονουκλίδια που χρησιμοποιούνται είναι  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{103}\text{Pd}$  και  $^{90}\text{Sr}$ . Η βραχυθεραπεία υψηλού ρυθμού δόσης ( $> 12 \text{ Gy/h}$ , συνήθως γύρω στα  $150 \text{ Gy/h}$ ), παρέχει τη δυνατότητα στο θεράποντα γιατρό να κάνει χρήση πηγών υψηλής ενεργητικότητας, οι οποίες κυμαίνονται από 1-10 Ci (κυρίως  $^{192}\text{Ir}$ ) και συνάμα επιτρέπουν να χορηγηθεί δόση σε σύντομο χρονικό διάστημα, δηλαδή μέσα σε μερικά λεπτά της ώρας. Ωστόσο για να μπορέσει να εισαχθεί ή ραδιενεργός πηγή στον όγκο, απαιτείται πρώτα να έχουν τοποθετηθεί στον ασθενή καθετήρες -οδηγοί, οι οποίοι είναι προϋπολογισμένοι σε συγκεκριμένες θέσεις στο εσωτερικό του, ή πολύ κοντά σε αυτό. Η προαναφερόμενη εφαρμογή λαμβάνει χώρα μέσω της διενέργειας υπερήχου ή με τη βοήθεια του αξονικού τομογράφου. Όταν οριστεί το δοσιμετρικό πλάνο από το οποίο καθορίζονται οι θέσεις των καθετήρων όπως επίσης και η χρονική περίοδος όπου πρέπει να παραμείνει η πηγή, γίνεται σύνδεση των καθετήρων με το σύστημα μεταφόρτισης. Κατά την ακτινοβολήση τόσο ο θεράπων ιατρός, όσο και ο φυσικός, παρακολουθούν τον ασθενή με την όλη διαδικασία να λαμβάνει χώρα σε ακτινοπροστατευμένο θάλαμο. Μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας της ακτινοβολήσης, λαμβάνει χώρα η αφαίρεση των καθετήρων στην περίπτωση που πρόκειται για μια μόνο ακτινοβολήση. Ωστόσο υπάρχει πιθανότητα οι καθετήρες να παραμείνουν όταν η χορήγηση της ακτινοθεραπείας πραγματοποιείται κλασματοποιημένη κατά τη διάρκεια ορισμένων συνεδριών (Vaidya, Wenz, Bulsara, et al., 2014). Κατά τη βραχυθεραπεία με υψηλό ρυθμό δόσης μετά την ολοκλήρωση της ακτινοβολήσης, αφαιρούνται όλες οι ραδιενεργές πηγές από το σώμα του ασθενούς. Σε περίπτωση που η βραχυθεραπεία χαρακτηρίζεται από χαμηλό ρυθμό δόσης (LDR) ( $0,4-2 \text{ Gy/h}$ ), μπορούν να παραμείνουν εντός του όγκου οι πηγές, ώστε να μην απαιτείται ακτινοπροστασία από τον ασθενή, ούτε και από το ιατρικό ή παραϊατρικό προσωπικό. Εάν λάβει χώρα κλασματοποιημένη θεραπεία ο ασθενής

απαιτείται να παραμείνει κλινήρης έως ότου αυτή ολοκληρωθεί για να αποφευχθούν οι μετακινήσεις των καθετήρων, όπως επίσης και η επιμόλυνση στην περιοχή που λαμβάνει χώρα η βραχυθεραπεία. Υπάρχουν διάφοροι τύποι βραχυθεραπείας που μπορούν να εφαρμοστούν στις περιπτώσεις του καρκίνου του μαστού. Η ενδοκοιλοτική βραχυθεραπεία θεωρείται η πιο κοινή μορφή αυτής της κατηγορίας για τις γυναίκες που πραγματοποιούν συντηρητικό χειρουργείο στο μαστό. Σε αυτή την περίπτωση γίνεται χρήση μικρών καθετήρων, οι οποίοι τοποθετούνται εντός του στήθους. Το ένα άκρο των καθετήρων εντός του στήθους επεκτείνεται εν συνεχεία σαν μπαλόνι προκειμένου να παραμείνει ασφαλές στη θέση του σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Αντιστοίχως, το άλλο άκρο του καθετήρα προεξέχει από την περιοχή του στήθους. Κατά τη διενέργεια της εκάστοτε θεραπείας ο θεράπων ιατρός τοποθετεί μία ή περισσότερες πηγές ακτινοβολίας κάτωθεν του σωλήνα και εντός της συσκευής για μικρό χρονικό διάστημα, τις οποίες εν συνεχεία τις αφαιρεί. Ο ασθενής υποβάλλεται συνήθως 2 φορές την ημέρα για 5 μέρες στη θεραπεία. Μετά την ολοκλήρωση της τελευταίας θεραπείας η συσκευή ξεφουσκώνει και αφαιρείται από τον ασθενή. Στην περίπτωση της ενδοκοινοτικής βραχυθεραπείας μπορούν να εμφανιστούν κάποιες παρενέργειες, όπως για παράδειγμα ερυθρότητα ή μώλωπες στα σημεία που λαμβάνει χώρα η θεραπεία, μόλυνση, πόνο στο στήθος, βλάβες στο λιπώδη ιστό του μαστού, πιθανότητα συλλογής υγρού στο στήθος, ενώ σε πιο σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθεί αδυναμία ή κάταγμα στις πλευρές του ασθενή.

Η διάμεση βραχυθεραπεία λαμβάνει χώρα μέσω της χρήσης μικρών καθετήρων, τους οποίους εισάγει ο θεράπων ιατρός στο στήθος και γύρω από την περιοχή όπου αφαιρέθηκε ο καρκινικός όγκος. Οι καθετήρες διατηρούνται στη συγκεκριμένη θέση για όσο χρονικό διάστημα χρειάζεται, ώστε ο ασθενής να λάβει την επιθυμητή δόση ακτινοθεραπείας. Η εισαγωγή των ραδιενεργών σφαιριδίων στους καθετήρες για μικρές χρονικές περιόδους λαμβάνει χώρα κάθε μέρα και εν συνεχεία αφαιρούνται. Η δεν αποτελεί συχνή επιλογή, ωστόσο στις περιπτώσεις που χρησιμοποιείται συγκεκριμένη μέθοδος βραχυθεραπείας μπορεί να λάβει χώρα είτε ως προσωρινή, είτε ως μόνιμη επιλογή. Μία ακόμη επιλογή αποτελεί η μερική ακτινοβόληση του μαστού με ενδοϊστική βραχυθεραπεία. Αυτή η επιλογή συνιστάται σε ασθενείς όπου ο καρκίνος του μαστού παρουσιάζει χαμηλό κίνδυνο, ενώ έχει εφαρμοστεί επιτυχώς η τεχνική της μερικής ακτινοβόλησης. Σε αυτή την περίπτωση γίνεται η τοποθέτηση καθετήρων στην κοίτη του όγκου, εντός των οποίων διέρχεται ραδιενεργός πηγή,

φέρει το μέγεθος κόκκου ρυζιού με στόχο να ακτινοβολήσει και να σκοτώσει τα καρκινικά κύτταρα που έχουν απομείνει στο μαστό. Συγκεκριμένη μέθοδος ακτινοβολίας πραγματοποιείται 1 έως 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της χειρουργικής αφαίρεσης του όγκου, ενώ οι κατετήρες παραμένουν στη θέση τους για χρονικό διάστημα 8 έως 10 ημερών. Οι ασθενείς που υποβάλλονται στην προαναφερόμενη επιλογή ακτινοβολήσης συνήθως είναι κάτω των 50 ετών, ο όγκος είναι μικρότερος των 3cm, τα χειρουργικά όρια έχουν οριστεί ως καθαρά, δεν παρατηρείται διήθηση των ασφαλειών λεμφαδένων και οι ασθενείς παρουσιάζουν θετικούς ορμονικούς υποδοχείς (Horton, Blitzblau, Yoo et al., 2015).

#### **2.4.9 Επιταχυνόμενη Μερική Ακτινοβολήση**

Η επιταχυνόμενη μερική ακτινοβολήση στο μαστό λαμβάνει χώρα μέσω της χορήγησης υψηλής δόσης ακτινοβολήσης, η οποία πραγματοποιείται αυστηρά έχοντας περιθώριο 1-2cm. Η προαναφερόμενη επιλογή έχει προαχθεί καθώς ερευνητικά έχει διαπιστωθεί ότι οι ασθενείς με πρώιμο καρκίνο μαστού, υποτροπιάζουν σε ποσοστό 85% μετά από ογκεκτομή στην περιοχή της κοίτης του όγκου (Cuzick, 2014).

Η συγκεκριμένη μέθοδος λαμβάνει χώρα μέσω της χρήσης γραμμικού επιταχυντή κάνοντας χρήση είτε της μεθόδου της εξωτερικής ακτινοθεραπείας είτε της μεθόδου της βραχυθεραπείας, με τον θεράποντα ιατρό να χρησιμοποιεί ειδικά επεμβατικά εξαρτήματα (κατετήρες), που οδηγούν της πηγές της ακτινοβολίας εντός της κοίτης του μαστού, στο σημείο που βρισκόταν ο κακοήθης όγκος, χορηγώντας δόση με βάση το θεραπευτικό πλάνο (Haviland, Mannino, Griffin et al., 2018).

Μέσω της επιλογής της προαναφερόμενης μεθόδου ο ασθενής και ο θεράπων ιατρός κερδίζουν χρόνο, προκειμένου να μειώσουν την τοξικότητα που προκύπτει από την ακτινοβολήση και να αυξήσουν την ημερήσια δόση. Κατά συνέπεια η ολοκλήρωση της θεραπείας λαμβάνει χώρα σε πιο λίγες συνεδρίες, ενώ ταυτοχρόνως ακτινοβολείται πιο μικρή περιοχή του μαστού (Khan, Chen, Yashar et al., 2019).

Με αυτής της μορφής την ακτινοβολήση, η συνολική διάρκεια της θεραπείας λαμβάνει χώρα σε 5 μέρες, εν αντιθέσει με τον κλασικό κύκλο ακτινοβολήσης, ο

οποίος διαρκεί περίπου 30 συνεδρίες που λαμβάνουν χώρα σε χρονικό διάστημα 6 εβδομάδων.

Αυτή η μορφή ακτινοβολήσης μπορεί να εφαρμοστεί μόνο σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού, σε γυναίκες που η ηλικία τους είναι κάτω των 50 ετών, όπου το μέγεθος του καρκινικού όγκου δεν ξεπερνά τα 2cm, τα χειρουργικά όρια είναι αρνητικά και διαπιστώνεται η μη ύπαρξη καρκινικών κυττάρων στους μασχαλιαίους λεμφαδένες (Recht, Comen, Fine et al., 2016).

## 2.5 Σύγκριση Βραχυθεραπείας & Ακτινοθεραπεία

Όπως κατανοήθηκε από τα όσα προαναφέρθηκαν ο καρκίνος του μαστού αντιπροσωπεύει περίπου το 25% όλων των περιπτώσεων καρκίνου στις γυναίκες παγκοσμίως, όντας επιβεβαιωμένα ο πιο συχνός καρκίνος (Ferlay, Soerjomataram, Ervik et al. 2014). Η θεραπεία διατήρησης του μαστού συμπεριλαμβανομένης της χειρουργικής επέμβασης, ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία, αποτελεί ένα πρότυπο θεραπείας ειδικότερα για τα πρώιμα στάδια καρκίνου του μαστού, το οποίο εφαρμόζεται συστηματικά από τους θεράποντες ιατρούς. Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα, το προαναφερόμενο πρότυπο θεραπείας έχει μειώσει το ποσοστό υποτροπής από 35 σε 19% την τελευταία δεκαετία και έχει βελτιώσει τα τελευταία 10 έτη το κέρδος επιβίωσης των ασθενών σε ποσοστό 4% (Darby, McGale, Correa et al., 2011). Οι όποιες υποτροπές λαμβάνουν χώρα μετά την εφαρμογή του προαναφερόμενου θεραπευτικού πλάνου, εντοπίζονται τοπικά, μέσα ή κοντά στο πρωτοπαθή όγκο (Bartelink, Horiot, Poortmans et al., 2007· Vaidya, Joseph, Tobias et al., 2010). Από την άλλη πλευρά, σε σύγκριση με την ακτινοθεραπεία εξωτερικής δόσης, η βραχυθεραπεία πλεονεκτεί στο γεγονός ότι παρέχει βελτιστοποιημένη κατανομή της δόσης όσον αφορά τον στόχο, μειώνεται σημαντικά η δόση εκτός στόχου, ενώ επίσης η βραχυθεραπεία προσαρμόζεται καλύτερα στον ασθενή που ακτινοβολείται. Ωστόσο η βραχυθεραπεία σε σύγκριση με την ακτινοθεραπεία μειονεκτεί, καθώς είναι κατάλληλη μόνο για εντοπισμένους όγκους, για βλάβες μικρής έκτασης, απαιτεί εφαρμογή της ιδιαίτερη προεργασία, ενώ σε πολλές περιπτώσεις δεν είναι αναίμακτη μέθοδος (Αναγνωστάκης, 2020). Η βραχυθεραπεία δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ορισμένους ασθενείς λόγω της δυσμενούς ανατομίας των καρκινικών όγκων, των αντενδείξεων της αναισθησίας, των

συννοσηροτήτων και της άρνησης του ασθενούς για τη διαδικασία ή ακόμη και την έλλειψη πρόσβασης στους κατάλληλους χώρους εφαρμογής της. Στις προαναφερόμενες περιπτώσεις η ακτινοθεραπεία θεωρείται η καταλληλότερη λύση για την αντιμετώπιση του καρκίνου (Αναγνωστάκης, 2020). Η ακτινοθεραπεία αποτελεί έναν τύπο θεραπείας εξωτερικής ακτινοβολίας, η οποία παρέχει υψηλές δόσεις ακτινοβολίας με ακρίβεια σε έναν όγκο, απαιτώντας τη διενέργεια λίγων συνεδριών. Στις περισσότερες περιπτώσεις χρήσης της η ακτινοθεραπεία αποσκοπεί στην αντιμετώπιση μικρών δυσπρόσιτων όγκων στην περιοχή των πνευμόνων, του ήπατος και της σπονδυλικής στήλης. Το γεγονός ότι η ακτινοθεραπεία συνίσταται στη θεραπεία εντοπισμένων όγκων με την παροχή πολύ υψηλών δόσεων εστιασμένης ακτινοβολίας, έχει οδηγήσει τους επιστήμονες να προσεγγίσουν τον καρκίνο σημαντικά σε επίπεδο τοπικού ελέγχου σε πολλαπλές θέσεις της νόσου (Gultekin, Yilmaz, Yuce Sari, et al., 2022· Gao, Xu, Lin, et al., 2022). Θεωρητικά καταδεικνύεται ότι η κατανομή των δόσεων της ακτινοθεραπείας μπορεί να μιμηθεί την πτώση της δόσης και την ετερογένεια των σχεδίων που ακολουθείται στην περίπτωση της βραχυθεραπείας. Κατά συνέπεια η ακτινοθεραπεία θεωρείται χρησιμότερη για τις περιπτώσεις των ασθενών που δεν μπορούν να υποβληθούν σε επεμβατική βραχυθεραπεία λόγω των ιατρικών συννοσηροτήτων από τις οποίες πάσχουν (Chargari, Renard, Espenel, 2020· Lee , Song, Kim, et al., 2021). Ωστόσο από την άλλη πλευρά πρέπει να λεχθεί ότι οι πολλαπλές προσπάθειες αντικατάστασης της βραχυθεραπείας με συμβατικά κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία, έχουν οδηγήσει σε χαμηλότερα ποσοστά τοπικού ελέγχου των καρκινικών όγκων (Otahal, Dolezel, Cvek, et al.· Facondo, Vullo, DE Sanctis, et al., 2021). Η βραχυθεραπεία από την άλλη πλευρά όπως προαναφέρθηκε αποτελεί έναν τύπο εσωτερικής ακτινοθεραπείας που περιλαμβάνει την τοποθέτηση μιας ραδιενεργούς πηγής απευθείας μέσα ή κοντά στον όγκο. Η προαναφερόμενη συνθήκη επιτυγχάνεται μέσω εμφυτευμάτων ή με την εισαγωγή ενός λεπτού σωλήνα στον όγκο. Η βραχυθεραπεία αποτελεί την καταλληλότερη μέθοδο θεραπείας καρκίνου του προστάτη και του τραχήλου της μήτρας, καθώς επίσης και του τραχήλου του μαστού (Αναγνωστάκης, 2020). Η ακτινοθεραπεία μπορεί να παράγει μια υψηλής ποιότητας κατανομή δόσης ακόμα και για μεγάλους όγκους, αλλά η δόση σε άλλα όργανα μπορεί να είναι λιγότερο αποδεκτή από αυτή των σχεδίων της βραχυθεραπείας. Για το λόγο αυτό η βραχυθεραπεία εξακολουθεί να είναι δοσομετρικά ανώτερη από την ακτινοθεραπεία,

ειδικότερα στην περίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, αλλά και του καρκίνου του μαστού (Chargari, Gouy, Pautier & Haie-Meder, 2018).

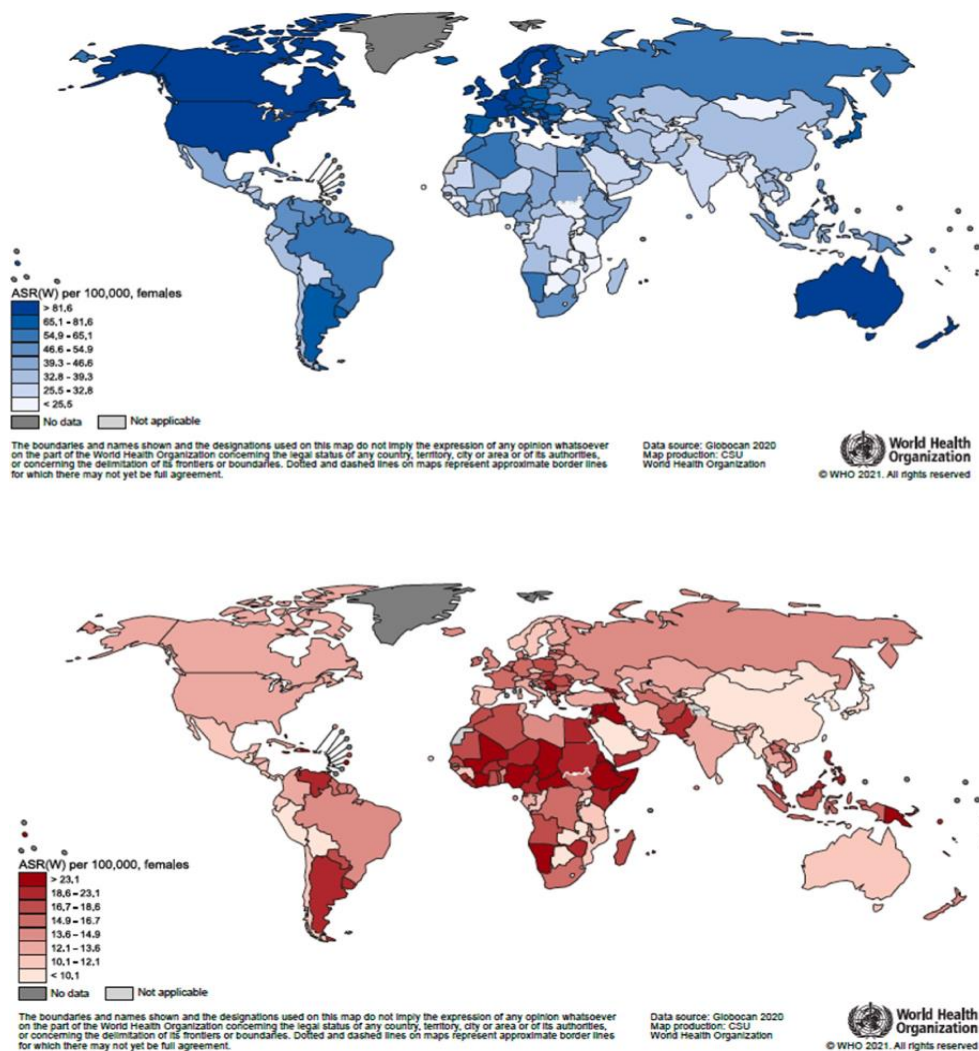
Ωστόσο σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε, η οποία διερευνούσε εάν η βραχυθεραπεία είναι σημαντικά πιο αποτελεσματική, σε σχέση με την ακτινοθεραπεία όσον αφορά στην κάλυψη των στόχων υψηλού κινδύνου, όπως επίσης και περισσότερο προστατευτική για κάποιους τύπους καρκίνου, η προαναφερόμενη μελέτη διαπίστωσε ότι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία είχαν καλύτερα αποτελέσματα στην περίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (Serban, Kirisits, Pötter, et al., 2018).

Η επιλογή της βραχυθεραπείας ή της ακτινοθεραπείας στις περιπτώσεις τόσο του καρκίνου του μαστού, όσο και γενικότερα των άλλων τύπων καρκίνου, είναι άμεσα εξαρτώμενη τόσο από τον όγκο, όσο και από το στάδιο στο οποίο βρίσκεται ο καρκίνος, όταν αυτός εντοπιστεί.

## Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup> Στατιστικά Στοιχεία

### 3.1 Στατιστικά Δεδομένα για τη Θεραπεία του Καρκίνου του Μαστού

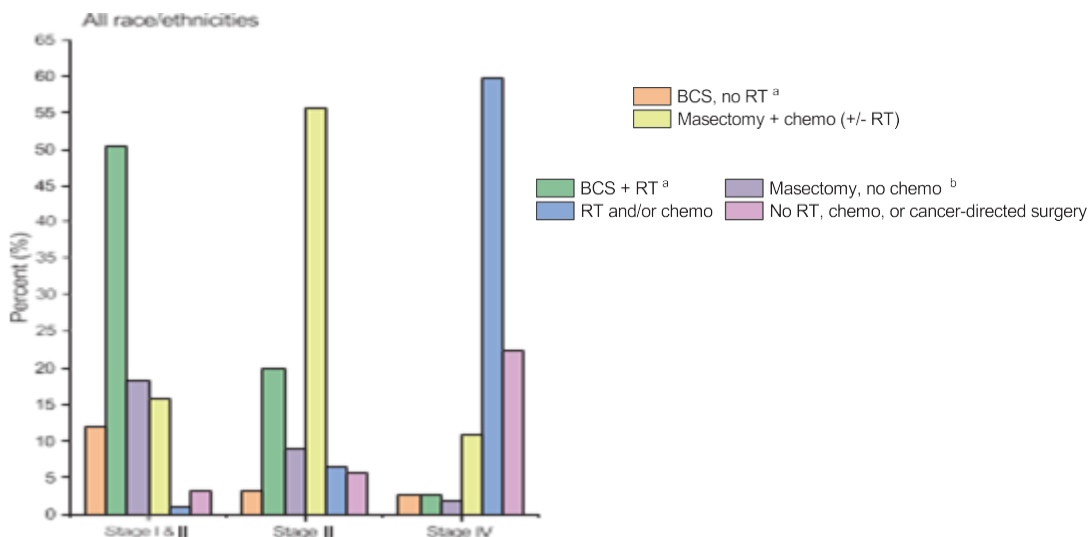
Σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα, το 50% των γυναικών με καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου (I ή II) υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού (BCS) με επικουρική ακτινοθεραπεία, ενώ το 34% υποβάλλεται σε μαστεκτομή, συχνά χωρίς την εφαρμογή χημειοθεραπείας ή ακτινοβολίας. Το 65% των ασθενών με καρκίνο του μαστού σταδίου III, υποβάλλονται σε μαστεκτομή, οι περισσότεροι από τους οποίους στη συνέχεια υποβάλλονται και σε χημειοθεραπεία (Βλ. εικόνα 3.2).



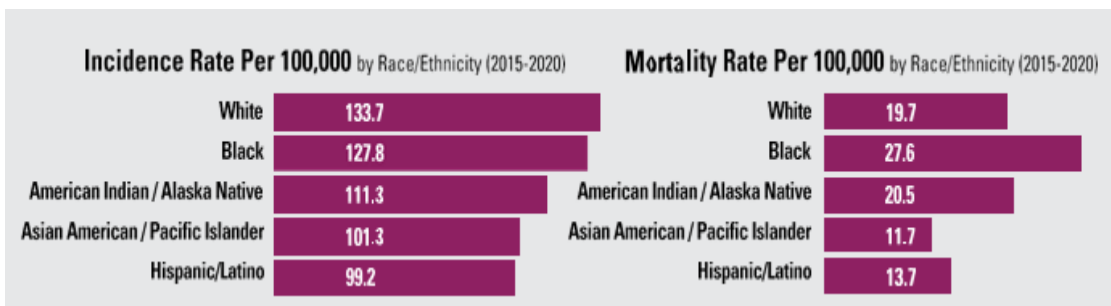
**Εικόνα 3.1** Επίπτωση Καρκίνου του Μαστού (Νέα Κρούσματα) και Θνησιμότητα (Θάνατοι) το 2020 ανά Παγκόσμια Περιοχή και Επίπεδο Δείκτη Ανθρώπινης Ανάπτυξης.

Πηγή : 12





**Εικόνα 3.2 Πρότυπα Θεραπείας του Γυναικείου Καρκίνου του Μαστού (%) κατά Στάδιο, 2018. Η Λευκή και η Μαύρη Φυλή Εξαιρεί Ατομα Ισπανικής Καταγωγής**  
 Πηγή: 48

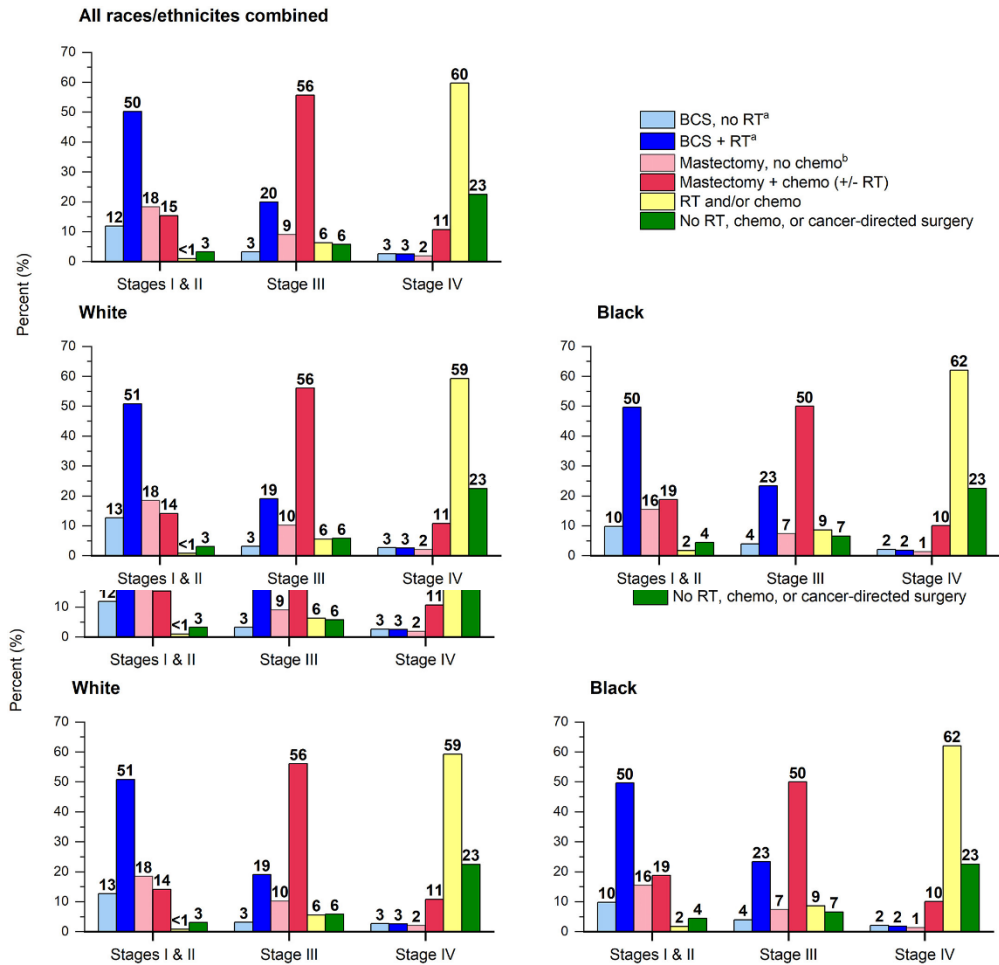


**Εικόνα 3.3 Περιστατικά Καρκίνου Μαστού & Θνησιμότητας ανά 100,00 Σύμφωνα με την Φυλή/Εθνικότητα**

Πηγή: 107

Οι έγχρωμες γυναίκες είναι λιγότερο πιθανό από τις λευκές γυναίκες να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού (με ή χωρίς επικουρική ακτινοθεραπεία) για τη νόσο σταδίου I και II (60% έναντι 64%, αντίστοιχα). Για τη νόσο σταδίου III, οι έγχρωμες γυναίκες είναι λιγότερο πιθανό να υποβληθούν σε μαστεκτομή (57% έναντι 66%), ενώ θεωρείται πιο πιθανό να λάβουν μόνο χημειοθεραπεία ή και ακτινοβολία (9% έναντι 6%) (βλ. εικόνες 3.2 & 3.3). Οι γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με μεταστατική νόσο (στάδιο IV) λαμβάνουν συχνότερα ακτινοβολία και χημειοθεραπεία σε ποσοστό 60%).

National Breast Cancer Coalition – 2023 Breast Cancer



Εικόνα 3.4 Πρότυπα θεραπείας για τον καρκίνο του μαστού για γυναίκες (%) ανά στάδιο.

Πηγή : 12

Τουλάχιστον οι μισοί από τους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού που έχουν όγκους θετικούς σε ορμονικούς υποδοχείς και δεν λαμβάνουν χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία ή ακτινοβολία για καρκίνο, λαμβάνουν επικουρική ορμονική θεραπεία. Μεταξύ όλων των ασθενών με καρκίνο του μαστού που έχουν ορμονικούς υποδοχείς- θετικοί όγκοι, το 84% λαμβάνει ορμονική θεραπεία, αν και το ποσοστό είναι χαμηλότερο για μεταστατική νόσο (76%), ιδιαίτερα στις έγχρωμες γυναίκες (69% έναντι 77% στις λευκές γυναίκες) (American College of Surgeons, 2021).

Όταν η χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού ακολουθούμενη από ακτινοβολία στο μαστό χρησιμοποιείται κατάλληλα για εντοπισμένους ή

περιφερειακούς καρκίνους, η μακροπρόθεσμη επιβίωση είναι ίδια με αυτή με τη μαστεκτομή. Η προαναφερόμενη συνθήκη ισχύει για τις γυναίκες ηλικίας 70 ετών και άνω, με μικρούς, εντοπισμένους, θετικούς για υποδοχείς οιστρογόνων (ER) όγκους. (Gradishar, Anderson, Balassanian, et al., 2018). Υπάρχουν ωστόσο και ασθενείς που επιλέγουν την χειρουργική επέμβαση διατήρησής στήθους την μαστεκτομή, λόγω απροθυμίας να υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία, από φόβο υποτροπής ή αντένδειξη για λήψη ακτινοβολίας (Kummerow, Du, Penson, et., 2015· Albornoz, Matros, Lee CN, et al., 2015· Montagna & Morrow, 2021). Διαρθρωτικά εμπόδια στη λήψη ακτινοθεραπείας, όπως η απόσταση από τη θεραπεία ή/και η διαθεσιμότητα μεταφοράς, διαδραματίζουν σημαίνοντα ρόλο στην προαναφερόμενη απόφαση (Lautner, Lin, Shen, et al., 2015).

Οι νεότερες γυναίκες (ηλικίας <40 ετών ) και οι ασθενείς με μεγαλύτερους και/ή πιο επιθετικούς όγκους είναι πιο πιθανό να υποβληθούν σε μαστεκτομή (Freedman, Virgo, Labadie, et al., 2012· Wang, Baskin & Dossett, 2020), ειδικότερα δε, σε ετερόπλευρη προφυλακτική μαστεκτομή (CPM). Με βάση τα δεδομένα από <2% το 1998, το ποσοστό των γυναικών που εντάχθηκαν στην προαναφερόμενη συνθήκη αυξήθηκε σε 28% έως 30% κατά τη διάρκεια του 2010 έως το 2012 (Wang, Baskin & Dossett, 2020· Baskin, Wang, Bredbeck, et.al, 2021). Ένα ποσοστό αυτής της αύξησης μπορεί να οφείλεται στην ευρύτερη διαθεσιμότητα γενετικών εξετάσεων και στην αυξημένη ευαισθητοποίηση των γυναικών όσον αφορά τον υψηλό κίνδυνο ετερόπλευρης νόσου (Basu, Hodson, Chatterjee, et al., 2021), ωστόσο, τα ποσοστά της ετερόπλευρης προφυλακτικής μαστεκτομής στην Ευρώπη είναι αξιοσημείωτα χαμηλότερα από εκείνα στις Ηνωμένες Πολιτείες (Guth, Myrick, Viehl et al., 2012). Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η ετερόπλευρη προφυλακτική μαστεκτομή μεταξύ των γυναικών με πρώιμο στάδιο, μονόπλευρο καρκίνο του μαστού είναι υψηλότερη στις μεσοδυτικές χώρες και χαμηλότερες στις βορειοανατολικές και δυτικές, εικόνα που μπορεί να αντικατοπτρίζει τις διαφορές στις πεποιθήσεις και τις πρακτικές των γιατρών καθώς και σε παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή (Nash, Goodman, Lin, et al., 2017). Οι κλινικοί παράγοντες που επηρεάζουν την επιβίωση των ασθενών από καρκίνο του μαστού περιλαμβάνουν το στάδιο, τον βαθμό όγκου, την κατάσταση του υποδοχέα ER, της προγεστερόνης (PR) και την κατάσταση του υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2). Η πρόοδος στη θεραπεία για τριπλά αρνητικούς όγκους (ER-αρνητικούς και

PR-αρνητικούς και αρνητικούς υποδοχέα HER2) υπολείπεται από εκείνη για άλλους μοριακούς υποτύπους (π.χ. αναστολείς αρωματάσης για ER-θετικούς/PR-θετικούς όγκους· trastuzumab για HER2- θετικούς όγκους) και περιορίζονται σε μεγάλο βαθμό στην κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Ωστόσο, η πρόσφατη πρόοδος για τη θεραπεία της τριπλής αρνητικής νόσου περιλαμβάνει έναν αναστολέα του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για πρώιμο στάδιο και τη μεταστατική νόσο (Schmid, Cortes, Puztai, et al., 2020), ένα σύζευγμα αντισώματος-φαρμάκου για μεταστατική νόσο, (Robson, Im, Senkus, et al., 2017) και στοχευμένα φάρμακα για όγκους με μεταλλάξεις βλαστικής σειράς BRCA (Litton, Rugo, Ettl, et al., 2018). Αν και αρκετές άλλες θεραπείες ανοσοθεραπείας και στοχευμένης θεραπείας βρίσκονται επί του παρόντος υπό διερεύνηση, αυτές οι θεραπείες μπορεί να είναι αποτελεσματικές μόνο για ένα υποσύνολο ασθενών, επειδή οι τριπλά αρνητικοί καρκίνοι περιλαμβάνουν ένα ετερογενές φάσμα μοριακών προφίλ. Το ποσοστό πενταετούς σχετικής επιβίωσης έχει αυξηθεί από 75% για ασθενείς που διαγνώστηκαν στα μέσα της δεκαετίας του 1970, σε 90% για εκείνους που διαγνώστηκαν από το 2011 έως το 2017, κυρίως λόγω της προόδου στις ορμονικές θεραπείες και της έγκαιρης ανίχνευσης ως αποτέλεσμα της αυξημένης μαστογραφίας και τον επιπολασμό του προσυμπτωματικού ελέγχου (Berry, Cronin , Plevritis, et al., 2005· Mallin, Browner, Palis, et al., 2019). Το ποσοστό σχετικής επιβίωσης 5 ετών προσεγγίζει το 100% για ασθενείς με καρκίνο του μαστού που διαγιγνώσκονται στο στάδιο I, αλλά μειώνεται στο 28% για εκείνους που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού σταδίου IV (Βλ. εικόνα 3.1).

## Συμπεράσματα

Και στην περίπτωση του ελληνικού κράτους όπως και περισσότερα κράτη του αναπτυγμένου κόσμου, ο καρκίνος του μαστού έχει αναγνωριστεί ως μια από τις συχνότερες μορφές καρκίνου, που προσβάλλει τις γυναίκες αναλογώντας σε περισσότερο από το 1/4 του συνόλου των καρκίνων. Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την συχνότερη αιτία θανάτου για γυναίκες ηλικίας από 35 έως 54 ετών και την πρώτη αιτία από όλους τους καρκίνους στην περίπτωση των γυναικών, ενώ τη 2<sup>η</sup> αιτία θανάτου, μετά τις καρδιαγγειακές παθήσεις σε μεγαλύτερες ηλικίες. Κατά τις τελευταίες δεκαετίες στα περισσότερα κράτη της Ευρωπαϊκής Ένωσης ο ρυθμός θνησιμότητας έχει αυξηθεί, όμως τόσο συνάμα έχουν βελτιωθεί σημαντικά και οι τρόποι αντιμετώπισής του, με την προληπτική εξέταση δια μέσου της μαστογραφίας να αποτελεί μία από τις πιο συχνές προγνωστικές μεθόδους της νόσου.

Όπως κατανοείται από τα όσα προαναφέρθηκαν η ακτινοθεραπεία αποτελεί μία βασική διάσταση της συνολικής θεραπείας του καρκίνου του μαστού, λειτουργώντας συνδυαστικά ή όχι με τη μαστεκτομή και την χημειοθεραπεία. Η ακτινοθεραπεία περιορίζει τόσο την πιθανότητα εκ νέου εμφάνισης των καρκινικών κυττάρων στον μαστό, όσο και την πιθανότητα της θνησιμότητας από τη νόσο, όταν πραγματοποιείται μετά από τη διενέργεια ολικής ή μερικής ογκεκτομής.

Η ακτινοθεραπεία συνίσταται στο σύνολο των ασθενών στο πλαίσιο διατήρησης του μαστού τους, ακόμη και σε αυτές τις περιπτώσεις που πριν στο χειρουργείο έχουν λάβει χημειοθεραπεία με τη νόσο να έχει υποχωρήσει πλήρως. Συνάμα η ακτινοθεραπεία που λαμβάνει χώρα και μετεγχειρητικά έχει καταδείξει τα θετικά αποτελέσματά της για τον περιορισμό των τοπικών υποτροπών, αλλά επίσης και για την συνολική βελτίωση των ασθενών, που έχουν υποβληθεί σε μαστεκτομή. Στις περιπτώσεις που οι θεράποντες ιατροί θεωρούν ότι υπάρχουν ακόμα παράγοντες υψηλού ρίσκου που θα συνέβαλαν στην υποτροπή των ασθενών μετά την χειρουργική αντιμετώπιση των όγκων, η ακτινοθεραπεία έχει καταδείξει ότι επιφέρει πολύ θετικά αποτελέσματα.

Ωστόσο σημείο αναφοράς της ακτινοθεραπείας αποτελεί η προστασία των φυσιολογικών οργάνων του ασθενή. Κατά την ακτινοβολήση του μαστού ή των λεμφαδένων ή ακόμα και αν απαιτηθεί και του θωρακικού τοιχώματος, θα πρέπει συνάμα να προστατεύεται η καρδιά, οι πνεύμονες, το δέρμα, ο οισοφάγος, τα νεύρα

της περιοχής, οι αρθρώσεις του βραχίονα, ο υγιής μαστός, το ήπαρ και όλα τα όργανα που υπάρχουν γύρω από το μαστό.

Οι τεχνικές ακτινοθεραπείας που παρουσιάστηκαν στην παρούσα εργασία, αποτελούν καινοτόμες μεθόδους, οι οποίες συμβάλλουν στην ύπαρξη μιας ομοιογενούς ακτινοβολήσης του εκάστοτε στόχου, αυξάνοντας στο μέγιστο παράλληλα την προστασία του ασθενούς. Σε κάθε περίπτωση ωστόσο θα πρέπει να λαμβάνει χώρα μια εξατομικευμένη διάγνωση του εκάστοτε ασθενή προκειμένου να διαπιστωθεί εάν τα οφέλη της ακτινοθεραπείας υπερτερούν των αρνητικών συνεπειών τους, οι οποίες θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε επιβάρυνση στον ασθενή.

## Αναφορές - Πηγές

1. Abo-Madyan, Y., Aziz, M.H., Aly, M.M., et al. (2004). Second cancer risk after 3D-CRT, IMRT and VMAT for breast cancer. *Radiother. Oncol.*, 110, 471–476.
2. Altobelli, E. & Lattanzi, A. (2014). Breast cancer in European Union: An update of screening programmes as of March 2014 (Review). DOI:10.3892/ijo.2014.2632
3. Alexander, M., Beattie- Manning, R. Blum, R. et al. (2017). Timely initiation of chemotherapy: a systematic literature review of six priority cancers - results and recommendations for clinical practice. *Intern Med J.*, 47 (1), 16-34.
4. Aly, M., Glatting, G., Jahnke, L., et al. (2015). Comparison of breast simultaneous integrated boost (SIB) radiotherapy techniques. *Radiat. Oncol.*, 10:139.
5. Albornoz, C.R., Matros, E., Lee, C.N. (2015). Bilateral mastectomy versus breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: the role of breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.*, 135, 1518-1526.
6. American College of Surgeons (2021). Commission on Cancer. National Cancer Database. 2019 Data Submission. *American College of Surgeons*.
7. Amoush, A., Murray, E., Jennifer, S., et al. (2015). Single-isocenter hybrid IMRT plans versus two-isocenter conventional plans and impact of intrafraction motion for the treatment of breast cancer with supraclavicular lymph nodes involvement. *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, 16, 31–39.
8. Αναγνωστάκης, Μ. (2020). Απεικονίσεις και Θεραπευτικές Ακτινοβολήσεις Βιοϊατρικής Τεχνολογίας (VIII). Ανακτήθηκε 22 Ιουνίου 2023 από: <http://mycourses.ntua.gr/courses/MECH1098/document/%CA%E5%F6%DC%EB%E1%E9%EF%8c%2020.pdf>
9. Anderson JR, P.M., (1979). Spread to the nipple and areolar in carcinoma of the breast. *Ann Surg*, 189(3), 367-72.

10. American Cancer Society (2014). Breast Cancer Facts & Figures. 2013-2014. Ανακτήθηκε από: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/breast-cancer-facts-figures.html>
11. Ariga, R. Bloom, K. Reddy, V. et al. (2002). Fine-needle aspiration of clinically suspicious palpable breast masses with histopathologic correlation. *Am J Surg*. 184 (5), 410-3.
12. Arnold, M. Morgan, E. Rungay, H. Marfa, A., Deependra, S., Laversanne, M. Vignat, J. Gralow. J. Cardoso, F. Siesling, S. Soerjomataram, I. (2022). Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040, Elsevier, 66,15-23.
13. Autier, P. Boniol, M. Gavin, A. & Vatten, L. (2011). Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. *BMJ*, 343, d4411.
14. Baena Ruiz, R. & Salinas Hernandez, P. (2014). Cancer chemoprevention by dietary phytochemicals: Epidemiological evidence. *Maturitas*, m94, 13-19.
15. Baskin, A.S., Wang, T., Bredbeck, B.C., Sinco, B.R., Berlin, N.L., Dossett, L.A. (2021). Trends in contralateral prophylactic mastectomy utilization for small unilateral breast cancer. *J Surg Res.*, 262, 71-84.
16. Basu, N.N., Hodson, J., Chatterjee, S. (2021). The Angelina Jolie effect: contralateral risk-reducing mastectomy trends in patients at increased risk of breast cancer. *Sci Rep.*, 11, 2847.
17. Bartelink, H., Horiot, J.C., Poortmans, P.M. (2007). Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breastconserving therapy for early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol*, 25, 3259–3265
18. Bayouth, L., Afrit, M., Daldoul, O, Zarrad, M., Boussen, H. (2012). Trastuzumab (herceptin) for the medical treatment of breast cancer. *Tunis Med*, 90(1), 6-12.



19. Berg, W., Zhang, Z. & Lehrer, D. (2012). Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA*, 307(13), 1394-404.
20. Berns, E.A., Hendrick, R.E., Solari, M., et al. (2006). Digital and screen-film mammography: comparison of image acquisition and interpretation times. *AJR*, 187, 38–41.
21. Berry D.A., Cronin K.A., Plevritis S.K., (2005).Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1784-1792.
22. Bigenwald, R.Z., Waner, E. Gunasekara, A. et al. (2008). Is mammography adequate for screening women with inherited BRCA mutations and low breast density? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17(3), 706-711.
23. Boyages, J. (2017). Radiation therapy and early breast cancer: current controversies. *Med J Aust*, 207, 216-222.
24. Brady, N.R., Hamacher-Brady, A., Westerhoff, H.V., Gottlieb, R.A. (2006). A wave of reactive oxygen species (ROS)-induced ROS release in a sea of excitable mitochondria. *Antioxid Redox Signal.*, 8(9,10), 1651–1665.
25. Breast Cancer Treatment (PDQ(R) (2002). Patient Version.
26. Bremer, T., Whitworth, P., Patel, R., et al. (2018). A biologic signature for breast ductal carcinoma in situ to predict radiation therapy (RT) benefit and assess recurrence risk. *Clin Cancer Res*, 24, 5895-5901.
27. Buszek, S.M., Lin H.Y., Bedrosian I., et al. (2019). Lumpectomy plus hormone or radiation therapy alone for women aged 70 years or older with hormone-receptorpositive early stage breast cancer in the modern era: an analysis of the National Cancer Database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 105, 795-798.
28. Chargari, C., Gouy, S., Pautier, P., Haie-Meder, C. (2018). Recent data in cervical cancer: radiation oncologist's perspective. *Cancer Radiother.*, 22, 502–508.

29. Chargari. C., Renard, S., Espenel, S. (2020). Can stereotactic body radiotherapy replace brachytherapy for locally advanced cervical cancer? French society for radiation oncology statement, *Cancer Radiother.*, 24, 706–713.
30. Chen, X., Xia, F., Luo, J., et al. (2018). Postmastectomy radiotherapy reduces locoregional and disease recurrence in patients with stage II-III triple-negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *Onco Targets Ther*, 11, 1973-1980.
31. Coles, C.E., Griffin, C.L., Kirby, A.M., et al. (2017). Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW): 5-year results from a multicenter, randomized, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*, 390, 1048-1060.
32. Cuzick, J. (2014). Radiotherapy for breast cancer, the TARGIT-A trial. *Lancet*, 383, 1716.
33. Cuzick, J. Brentnall, A. & Dowsett, M. (2017). SNPs for breast cancer risk assessment. *Oncotarget*, 8(59), 99211-99212.
34. Darby, S., McGale, P., Correa, C., et al. (2011). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*, 378, 1707-1716.
35. Dillon, M.F., Hill, A. Quinn, C. et al. (2005). The accuracy of ultrasound, stereotactic, and clinical core biopsies in the diagnosis of breast cancer, with an analysis of false-negative cases. *Ann Surg*, 242(5), 701-707.
36. Dixit, A., Frampton, C., Davey, V., et al. (2019). Radiation treatment in early stage triple-negative breast cancer in New Zealand: a national database study. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 63, 698-706.
37. Donker, M., van Tienhoven, G., Straver, M.E., et al. (2014). Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORT 10981-22023 AMAROS): a randomized, multicenter, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 15, 1303-1310.

38. Dumane, V., Hunt, M., Green, S., et al. (2014). Dosimetric comparison of volumetric modulated arc therapy, static field intensity modulated radiation therapy, and 3D conformal planning for the treatment of a right-sided reconstructed chest wall and regional nodal case. *J. Radiat.* 835179.
39. ELEKTA (2018). Αναλογική Μαστογραφία. Ανακτήθηκε 22 Σεπτεμβρίου 2023 από <https://www.petinellis.com/therapeies/grammikoi-epitaxyntes/elekta-synergy>
40. Ευηνώρ, (2014). Ψηφιακή Μαστογραφία - Αναλογική Μαστογραφία. Ανακτήθηκε 22 Σεπτεμβρίου 2023 από <http://www.evinor.gr/%CE%BC%CE%B1%CF%83%CF%84%CE%BF%CE%B3%CF%81%CE%B1%CF%86%CE%AF%CE%B1>
41. Facondo, G, Vullo, G, DE Sanctis, V. (2021). Stereotactic body radiation therapy boost in patients with cervical cancer ineligible for brachytherapy. *Cancer Diagn Progn.*, 1, 53–60.
42. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M. (2014). GLOBOCAN 2012 v1.1, cancer incidence, mortality and prevalence. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Ανακτήθηκε 11 Ιουλίου 2022 από : <http://globocan.iarc.fr>
43. Field, A.S., F. Schmitt & Vielh, IAC, (2017). Standardized Reporting of Breast FineNeedle Aspiration Biopsy Cytology. *Acta Cytol*, 61(1), 3-6.
44. Fisher, B., et al. (2002). Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*, 347(16), 1233-1241.
45. Fiorica, J.V. (2016). Breast Cancer Screening, Mammography, and Other Modalities. *Clin Obstet Gynecol*, 59(4), 688-709.
46. Freedman, R.A., Virgo, K.S., Labadie, J., He, Y., Partridge, A.H., Keating, N.L. (2012). Receipt of locoregional therapy among young women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.*, 135, 893-906.

47. Gao, J., Xu, B., Lin, Y. (2022). *Cancers (Basel)* Stereotactic body radiotherapy boost with the cyberknife for locally advanced cervical cancer: dosimetric analysis and potential clinical benefits, 14 (20), 5166.
48. Giaquinto, A. Sung, H. Miller, K. Kramer, J., Newman, L. Minihan, A. Jemal, A. Siengel, R. (2022). Breast Cancer Statistics, 2022 CA CANCER J CLIN 2022;72:524–541
49. Gilbert, F.J. & Selamoglu, A. (2018). Personalised screening: is this the way forward? *Clin Radiol*, 73(4), 327-333.
50. Goldman, M.E. (2017). Life After Treatment: Quality-of-Life Concerns in Patients Treated for Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*, 15(5S), 744-747.
51. Gomez, D.R., Tang, C., Zhang, J., et al. (2019). Local consolidative therapy vs. maintenance therapy or observation for patients with andomized atic non-small-cell lung cancer: Long-term results of a multi-institutional, phase II, randomized study. *J Clin Oncol*, 37, 1558-65.
52. Gradishar, W.J., Anderson, B.O., Balassanian, R., (2018). Breast Cancer, Version 4.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.*, 16, 310-320.
53. Gradishar, W. & Salerno, K.E (2016). NCCN Guidelines Update: Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*, 14(5), 641-644.
54. Giuliano, A.E., Ballman, K.V., McCall, L., et al. (2017). Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOGSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA*, 318, 918-926.
55. Gultekin, M., Yilmaz, M.T., Yuce Sari, S., Yildiz, D., Ozyigit, G., Yildiz F. (2022). Stereotactic body radiotherapy boost in patients with cervical cancer. *J Obstet Gynaecol.*, 42, 3033–3040.
56. Guth, U., Myrick, M.E., Viehl, C.T., Weber, W.P., Lardi, A.M., Schmid, S.M. (2012). Increasing rates of contralateral prophylactic mastectomy—a trend made in USA? *Eur J Surg Oncol*. 38, 296-301.

57. Hall, E.J. (2000). *Radiobiology for the radiologist*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
58. Harris, J.R., Camellos, G.P. & Fisher, B. (2004). *Cancer of the breast. Cancer. Principles and Practice of Oncology*.
59. Harold, K.L., Pollinger, B.D. Matthews, B.D. et al. (2003). Comparison of ultrasonic energy, bipolar thermal energy, and vascular clips for the hemostasis of small-, medium-, and large-sized arteries. *Surg Endosc*, 17(8), 1228-1230.
60. Haviland, J.S., Mannino, M., Griffin, C., et al. (2018). Late normal tissue effects in the arm and shoulder following lymphatic radiotherapy: results from the UK START (Standardisation of Breast Radiotherapy) trials. *Radiother Oncol*, 126, 155- 62.
61. Hennequin, C., Bossard, N., Servagi-Vernat, S., et al. (2013). Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 86, 860-866.
62. Hepel, J. & Wazer, D.E. (2015). A flawed study should not define a new standard of care. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 91, 255-257.
63. Hooley, R. Greenberg, K. Stackhouse, R. (2012). Screening US in patients with mammographically dense breasts: initial experience with Connecticut Public Act 09-41. *Radiology* 265(1), 59-69.
64. Horton, J.K., Blitzblau, R.C., Yoo, S., et al. (2015). Preoperative single-fraction partial breast radiation therapy: a novel Phase 1, dose-escalation protocol with radiation response biomarkers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 92, 846-855.
65. IARC (International Agency for Research on Cancer) (2012) A Review of Human Carcinogens: Chemical Agents and Related Occupations. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 100F, 1-599.

66. Ishikawa, T., Hamaguchi, Y. Tanabe, M. (2007). False-positive and false-negative cases of fine-needle aspiration cytology for palpable breast lesions. *Breast Cancer*, 14(4), 388-92.
67. Jagsi, R., Chadha, M., Moni, J., et al. (2014). Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. *J Clin Oncol*, 32, 3600-3606.
68. Janeway, C. Walport, M. & Shlomchik, M. (2001). *Immunobiology*. USA: Garland Science.
69. Jain, P., Marchant, T., Green, M., et al. (2009). Inter-fraction motion and dosimetric consequences during breast intensity-modulated radiotherapy (IMRT). *Radiother. Oncol.* 90(1), 93–98.
70. Jemal, A., Bray, F. Center, M. et al. (2011). *Cancer statistics, 2011*. CA Cancer *J Clin*, 60(5), 277-300.
71. Jerzak, K. Desautels, D. & Pritchard, K. (2016). An update on adjuvant systemic therapy for elderly patients with early breast cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 17(14), 1881-1888.
72. Jesinger, R. (2014). Breast anatomy for the interventionalist. *Tech Vasc Interv Radiol*, 17(1), 3-9.
73. Jin, G., Chen, L., Deng, X., et al. (2013). A comparative dosimetric study for treating leftsided breast cancer for small breast size using five different radiotherapy techniques: conventional tangential field, filed-in-filed, tangential-IMRT, multibeam IMRT and VMAT. *Radiat. Oncol.*, 8, 89.
74. Johns, H.E., Cunningham ,JR. (1983). *The physics of radiology*. Illinois: Charles C. Thomas.
75. Dharambir, K. Deeksha, P. Riya, S. Vivek, K.G., 4 Neelam, G. Deepika, K., Atef, Z. Shubham, K. & Assaye B. (2022). Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *Hindawi BioMed Research International* Volume 2022, Article ID 9605439, <https://doi.org/10.1155/2022/9605439>

76. Katzen, J. & Dodelzon, K. (2018). Impact of Advancing Technology on Diagnosis and Treatment of Breast Cancer. *Surg Clin North Am*, 98(4), 703-724.
77. Keall, P.J., Mageras, G.S., Balter, J.M., et al. (2006). The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med. Phys.* 33 (10), 3874–3900.
78. Kerlikowske, K. Hubbard, R. Miglioretti, D. (2011). Cumulative probability of false-positive recall or biopsy recommendation after 10 years of screening mammography: a cohort study. *Ann Intern Med*, 155(8), 481-492.
79. Khan, A.J., Poppe, M.M., Goyal, S., et al. (2017). Hypofractionated postmastectomy radiation therapy is safe and effective: first results from a prospective phase II trial. *J Clin Oncol*, 35, 2037-2043.
80. Khan A.J., Chen P.Y., Yashar C., et al. (2019). Three-fraction accelerated partial breast irradiation (APBI) delivered with brachytherapy applicators is feasible and safe: First results from the TRIUMPH-T trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 104, 67-74.
81. Korkola, J. & Gray, J. (2010). Breast cancer genomes--form and function. *Curr Opin Genet Dev*, 20(1), 4-14.
82. Κοτσιφόπουλος, Ν. (2014). Ανατομία του μαστού. Ανακτήθηκε 14 Ιουλίου 2023 από <https://mastoskotsifopoulos.wordpress.com/2014/03/22/%CE%B1%CE%BD%CE%B1%CF%84%CE%BF%CE%BC%CE%AF%CE%B1-%CF%84%CE%BF%CF%85-%CE%BC%CE%B1%CF%83%CF%84%CE%BF%CF%8D/>
83. Kummerow, K.L., Du, L., Penson, D.F., Shyr, Y., Hooks, M.A. (2015). Nationwide trends in mastectomy for early-stage breast cancer. *JAMA Surg.* 150, 9-16.
84. Krupinski, E.A. (2010). Reader fatigue interpreting mammograms. *Lect Notes Comput Sci*, 6136, 312– 318.

85. Lautner, M., Lin, H., Shen, Y., et al (2015). Disparities in the use of breast-conserving therapy among patients with early-stage breast cancer. *JAMA Surg.* 2015; 150: 778-786.
86. Lavoue, V., Fritel, X. Antoine, M. et al. (2016). Clinical practice guidelines from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF): benign breast tumors - short text. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 200, 16-23.
87. Lee, C., Dershaw, D. & Kopans, D. (2010). Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *J Am Coll Radiol*, 7(1), 18-27.
88. Lee, T.H., Song, C., Kim, I.A. (2021). Stereotactic ablative body radiotherapy boost for cervical cancer when brachytherapy boost is not feasible. *Radiat Oncol.* 16, 148.
89. Leonardi, M.C., Maisonneuve, P., Mastropasqua, M.G., et al. (2013). Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electrons: using GEC-ESTRO recommendations as guidance for patient selection. *Radiother Oncol*, 106:21
90. Lewis, D.A., Mayhugh, B.M., Qin, Y., et al. (2001). Production of delayed death and neoplastic transformation in CGL1 cells by radiation-induced bystander effects. *Radiat Res.* 156, 251–258.
91. Limoli, C.L., Kaplan, M.I., Giedzinski, E., Morgan, W.F. (2001). Attenuation of radiation-induced genomic instability by free radical scavengers and cellular proliferation. *Free Radic Biol Med.*, 31, 10–19.
92. Litton, J.K., Rugo, H.S., Ettl, J. (2018). Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.*, 379, 753-763.
93. Livi, L., Meattini, I., Marrazzo, L., et al. (2015). Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast



- irradiation: 5- year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer*, 51, 451-463.
94. Li, X., Meng, X., Wang, T., Tang, Y. & Yin, Y. (2017). Breast masses in mammography classification with local contour features. *BioMedical Engineering OnLine* 16, (44), Ανακτήθηκε από: <https://biomedical-engineering-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12938-017-0332-0>
95. Li, X.A., Tai, A., Arthur, D.W., et al. (2009). Variability of target and normal structure delineation for breast cancer radiotherapy: an RTOG Multi-Institutional and Multiobserver Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 73, 944-951.
96. Lin, J., Yeh, D., Yeh, H., et al. (2015). Dosimetric comparison of hybrid volumetric-modulated arc therapy, volumetric-modulated arc therapy and intensity-modulated radiation therapy for left-sided early breast cancer. *J. Meddos* 05, 003.
97. Mallin, K., Brownm A. Palis, B. Gay, G. (2019). Incident cases captured in the National Cancer Database compared with those in U.S. population based central cancer registries in 2012-2014. *Ann Surg Oncol*. 26, 1604-1612
98. McCormick, B., Winter, K., Hudlis, C., et al. (2015). RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy and observation. *J Clin Oncol*, 33, 709-715.
99. McGale, P., Taylor, C., Correa, C., et al. (2014). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials<sup>3</sup>. *Lancet*, 83, 2127-2135.
100. McQuestion, M. (2011). Evidence-based skin care management in radiation therapy: clinical update. Evidence-based skin care management in radiation therapy: clinical update. *Semin Oncol Nurs*, 27(2), e1-17.
101. Miglioretti, D., Lange, J. & van den Broek, J. (2016). Radiation-Induced Breast Cancer Incidence and Mortality From Digital Mammography Screening: A Modeling Study. *Ann Intern Med*, 164(4),205-214.

102. Mohanty, K.A., Senapati, M., Beberta, S. & Lenka, S. (2013). Retraction Note to: Mass classification method in mammograms using correlated association rule mining. *Neural Comput & Applic*, 27, 251.
103. Montagna, G, Morrow, M. (2020). Contralateral prophylactic mastectomy in breast cancer: what to discuss with patients. *Expert Rev Anticancer Ther*. 20, 159-161.
104. Moran, M.S., Schnitt, S.J., Giuliano, A.E., et al. (2014). Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 88, 553-564.
105. Morrow, M., Strom, E. Lawrence, W. et al. (2002). Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin*, 52(5), 77-300.
106. Mothersill, C. & Seymour, C. (2001). Radiation-induced bystander effects: past history and future directions. *Radiat Res*, 155(6), 759-767.
107. National Breast Cancer Coaliation (2023). 2023 Breast Cancer. USA: NBCC
108. Nash, R., Goodman, M., Lin, C.C. (2017). State variation in the receipt of a contralateral prophylactic mastectomy among women who received a diagnosis of invasive unilateral early-stage breast cancer in the United States, 2004-2012. *JAMA Surg*. 152, 648-657.
109. Nichol, A.M., Chan, E.K., Lucas, S., et al. (2017). The use of hormone therapy alone versus hormone therapy and radiation therapy for breast cancer in elderly women: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 98, 829-839.
110. Otahal, B., Dolezel, M., Cvek, J. (2014). Dosimetric comparison of MRI-based HDR brachytherapy and stereotactic radiotherapy in patients with advanced cervical cancer: a virtual brachytherapy study.. *Rep Pract Oncol Radiother*, 19, 399–404.

111. Parker, C.C., James, N.D., Brawley, C.D., et al. (2018). Radiotherapy to the primary tumour for new diagnosed metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomized, controlled phase 3 trial. *Lancet*, 392, 23.
112. Pedro, R., Machado-Lima, A. & Nunes, F. (2019). Is mass classification in mammograms a solved problem? - A critical review over the last 20 years. *Expert Systems With Applications*, 119, 90-103.
113. Polgar, C., Fodor, J., Major, T., et al. (2013). Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol*, 108, 197-202.
114. Poortmans, P.M., Collette, S., Kirkove, C., et al. (2015). Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med*, 373, 317-327.
115. Qi, S., Hu, A., Newman, F. et al. (2011). The evaluation of left-sided breast cancer treatment using rotational and fixed-gantry radiotherapy. *Med. Phys.* 38, 3675.
116. Rakovitch, E., Nofech-Mozes, S., Hanna, W., et al. (2015). A population-based validation study of the DCIS Score predicting recurrence risk in individuals treated by breast-conserving surgery alone. *Breast Cancer Res Treat.*, 152(2), 389-398.
117. Recht, A., Comen, E.A., Fine, R.E., et al. (2016). Postmastectomy radiotherapy: an American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology focused guideline update. *J Clin Oncol*, 34, 4431-4442.
118. Romestaing, P., Lehingue, Y. Carrie, C. et al., (1997). Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol*, 15(3), 963-968.
119. Robson, M., Im, S.A., Senkus, E., (2017). Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 377, 523-533.

120. Säbel, M. & Aichinger, H. (1996). Recent developments in breast imaging. *Phys Med Biol*, 41(3), 315-368.
121. Schmid, P., Cortes, J., Pusztai, L. (2020). Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.*, 382, 810-821.
122. Serban, M., Kirisits, C., Pötter, R. (2018). Isodose surface volumes in cervix cancer brachytherapy: change of practice from standard (Point A) to individualized image guided adaptive (EMBRACE I) brachytherapy. *Radiother Oncol.* 129, 567–574.
123. Shah, C., Wobb, J., Khan, A. (2016). Intraoperative radiation therapy in breast cancer: still not ready for prime time. *Ann Surg Oncol*, 23, 1796-1798.
124. Schraa, S.J., Freriches, K.A. Agterof, M.J. et al. (2017). Relative dose intensity as a proxy measure of quality and prognosis in adjuvant chemotherapy for breast cancer in daily clinical practice. *Eur J Cancer*, 79, 152-157.
125. Sheen, J.H. & Dickson, R.B. (2002). Overexpression of c-Myc alters G(1)/S arrest following ionizing radiation. *Mol Cell Biol.*, 22, 1819–1833.
126. Shiau, A., Hsieh, C., Tien, H., et al. (2014). Left-sided whole breast irradiation with hybrid-imrt and helical tomotherapy dosimetric comparison. *BioMed. Res. Int.*, 741326.
127. Solin, L.J., Gray, R., Baehner, F.L., et al. (2013). A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Institute*, 105(10), 701-710.
128. Souza, F., Wendland, E., Rosa, M. & Polanczyk, C. (2013). Is full-field digital mammography more accurate than screen-film mammography in overall population screening? A systematic review and meta-analysis. *Breast*, 22(3), 217-224.
129. Soran, A., Ozmen, V., Ozbas, S., et al. (2018). Randomized trial comparing resection of primary tumor with no surgery in Stage IV breast cancer at presentation: protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol*, 25, 3141-3149.

130. Thorsen, L.B., Offersen, B.V., Dano, H., et al. (2016). DBCG-IMN: a population-based cohort study on the effect of internal mammary node irradiation in early nodepositive breast cancer. *J Clin Oncol*, 34, 314-20
131. Tipton, K., Launder, J. H., Inamdar, R., Miyamoto, C., & Schoelles, K. (2011). Stereotactic body radiation therapy: scope of the literature. *Annals of internal medicine*, 154(11), 737-745.
132. Uzan, C., J.Y. Seror, and J. Seror, (2015). Management of a breast cystic syndrome: Guidelines. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 44(10), 970-979.
133. Van Mourik, A.M., Elkhuisen, P.H., Minkema, D., et al. (2010). Multiinstitutional study on target volume delineation variation in breast radiotherapy in the presence of guidelines. *Radiother Oncol*, 94, 286-291.
134. Vaidya, J.S., Wenz, F., Bulsara, M., et al. (2014). Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results of local control and overall survival from the TARGIT-A randomized trial. *Lancet*, 383, 603-613.
135. Verma, V., Vicini, F., Tendulkar, R.D., et al. (2016). Role of internal mammary node radiation as part of modern breast cancer radiation therapy: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 95, 617-631.
136. Veronesi, U., Cascinelli, N. Luigi, Mariani, M.D. et al. (2002). Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breastconserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*, 347(16), 1227-1232.
137. Veronesi, U., Orecchia, R., Maisonneuve, P., et al. (2013). Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomized controlled equivalence trial. *Lancet Oncol*, 14, 1269.
138. Viren, T., Heikkilä, J., Myllyoja, K., et al. (2015). Tangential volumetric modulated arctherapy technique for left-sided breast cancer radiotherapy. *Radiat. Oncol.*, 10:79.

139. Wang, J.Z., Li, X.A., D’Souza, W.D., et al. (2003). Impact of prolonged fraction delivery times on tumor control: a note of caution for intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 57, 543–552.
140. Ward, M.C., Vicini, F., Chadha, M., et al. (2019). Radiation therapy without hormone therapy for women age 70 or above with low-risk early breast cancer: a microsimulation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 105, 296-306.
141. Warner, E. & Causer, P. (2005). Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. *Journal of Clinical Oncology*, 29(13), 1664-1669.
142. Wang, T., Baskin, A.S., Dossett, L.A. (2020). Deimplementation of the Choosing Wisely recommendations for low-value breast cancer surgery: a systematic review. *JAMA Surg.*, 155, 759-770.
143. Welch, G., Prorok, P., O’Malley, J. & Kramer, B. (2016). Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. *N Engl J Med*, 375(15), 1438-1447.
144. Whelan, T.J., Olivotto, I.A., Purelekar, W.R., et al. (2015). Regional nodal irradiation in early stage breast cancer. *N Engl J Med*, 373, 307-316.
145. WHO, (2015). Cancer. 2015 Ανακτήθηκε από: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
146. Wong, J.S., Chen, Y.H., Gadd, M.A., et al. (2014). Eight-year update of a prospective study of wide excision alone for small low- or intermediate-grade ductal carcinoma in situ (DCIS). *Breast Cancer Res Treat.* 2014, 143(2), 343-350.
147. Woods, R., Sisney, G., Salkowski, L., Shinki, K., Lin, Y. & Burnside, E.S. (2011). The mammographic density of a mass is a significant predictor of breast cancer. *Radiology*, 258, 417–425.

148. Wu, Q. Li, J. Zhu, S. et al. (2013), Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study. *Oncotarget*, 8(17), 27990-27996
149. Yaghjyan, L. Colditz, G. & Collins, L. (2011). Mammographic breast density and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women according to tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst*, 103 (15), 1179-89.
150. Yao, W. (2013). A two-point scheme for optimal breast IMRT treatment planning. *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, 14, 307–32.
151. Yoshitomi, S., Tsuji, H. Ikeya, N. et al. (2016). Analysis of Treatment and Outcomes in Locally Advanced Breast Cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 43(12), 1496-1498.
152. Yu, Y.H., W. Wei, and Liu, J.L. (2012). Diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy for breast mass: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 12, 41.
153. Vaidya, J.S., Joseph, D.J., Tobias, J.S. (2010). Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, noninferiority phase 3 trial. *Lancet* 376, 91–102.
154. Zorov, D.B., Juhaszova, M. & Sollot, S.J. (2006). Mitochondrial ROS-induced release: an up-date and review. *Biochim Bio Acta.*, 1757, 509–517.