



Ο ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΝΕΑ ΕΠΟΧΗ



Γιαννοπούλου Αλεξάνδρα Ι MD, MSc, Ακτινοθεραπευτής-Ογκολόγος,
ΙΑΣΩ Κέντρο Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την πιο συχνή κακοήγη νόσο στο γυναικείο πληθυσμό. Αν και η συχνότητα της νόσου συνεχώς αυξάνεται, η θνητότητα δεν είναι ανάλογη αυτής, κυρίως λόγω της ευαισθητοποίησης των γυναικών σχετικά με την πρόληψη άρα και την πρόωπη διάγνωση, με αποτέλεσμα η νόσος να αντιμετωπίζεται στα αρχικά στάδια, καθώς επίσης και λόγω της αύξησης των θεραπευτικών επιλογών και της ραγδαίας εξέλιξης της τεχνολογίας.

Η αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού είναι πολύπλοκη και θα πρέπει να είναι άμεση.

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που θα συντελέσουν προκειμένου ο ογκολόγος να αποφασίσει την ενδεδειγμένη θεραπευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της νόσου. Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν τον ιστολογικό τύπο, τα κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του όγκου, τη παρουσία ή μη καρκινικών κυττάρων στους λεμφαδένες, τους ορμονικούς υποδοχείς στα καρκινικά κύτταρα, τη παρουσία ή την απουσία μεταστατικής νόσου, τη γενική κατάσταση της υγείας σας, την ηλικία, την παρουσία ή όχι εμμήνου ρύσεως, το κοινωνικό status και τα δημογραφικά στοιχεία της ασθενούς.

Η θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού περιλαμβάνει: τη χειρουργική εξαίρεση του όγκου, τη χημειοθεραπεία, την ακτινοβολία, την ορμονοθεραπεία και τους βιολογικούς παράγοντες. Τις περισσότερες φορές για την σωστή αντιμετώπιση της νόσου είναι απαραίτητος συνδυασμός αυτών των θεραπειών.

Η Ακτινοθεραπεία ως μέρος της αντιμετώπισης, γίνεται με την χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας με σκοπό την καταστροφή των νεοπλασματικών

κυττάρων.

Τα τελευταία χρόνια η ακτινοθεραπεία έχει εξελιχθεί σημαντικά λόγω των νέων ακτινοθεραπευτικών τεχνικών και των ακτινοθεραπευτικών μηχανημάτων. Η δέσμη πλέον διαμορφώνεται ανάλογα με το σχήμα του όγκου-στόχου με τη βοήθεια των διαφραγμάτων πολλών φύλλων (σύστημα MultileafCollimator-MLC), ενώ παράλληλα υπάρχει η δυνατότητα μέσω των νέων τεχνικών IMRT (Intensity Modulated RadioTherapy) και VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) η τροποποίηση της δόσης.

Η θεραπεία εφαρμόζεται καθημερινή από εικόνες (IGRT-ImageGuided Radiotherapy) που λαμβάνονται από τον ίδιο το γραμμικό επιταχυντή, εφόσον υπάρχει πάνω σε αυτόν ενσωματωμένος αξονικός τομογράφος κωνικής δέσμης (Cone Beam CT). Πιο συγκεκριμένα, λαμβάνεται αξονική τομογραφία σε live χρόνο, που συγκρίνεται με την αξονική σχεδιασμού, η οποία έχει πραγματοποιηθεί στο πρώτο ραντεβού για τη δημιουργία του ακτινοθεραπευτικού πλάνου. Μέσω αυτής της σύγκρισης, εκμηδενίζονται όποιες διαφορές παρουσιάζονται (είτε λόγω κίνησης της ασθενούς, είτε λόγω οιδήματος του μαστού από τις

θεραπείες, είτε λόγω λάθους του τεχνολόγου στο set-up) και η θεραπεία δίνεται με απόλυτη ακρίβεια, προστατεύοντας του υγιείς ιστούς.

Οι στόχοι της Ακτινοθεραπείας στην Νέα Εποχή, είναι πολλαπλοί και εξατομικευμένοι.

Ένας από τους σημαντικότερους στόχους **σήμερα**, είναι η κατανόηση κατά πόσο η ακτινοθεραπευτική προσέγγιση και αντιμετώπιση είναι η ίδια για όλες τις ασθενείς.

Το 2010 στο J Natl Cancer Inst Monogr, δημοσιεύθηκε το συμπέρασμα 4 τυχαιοποιημένων μελετών, σε 3729 γυναίκες, οι οποίες υποβλήθηκαν σε ογκεκτομή για DCIS και αναφέρεται το όφελος της επικουρικής ακτινοθεραπείας στο 50% των ασθενών. Η ακτινοθεραπεία μείωσε τον απόλυτο κίνδυνο στα 10 χρόνια κατά 15.2% για υποτροπή στον ίδιο μαστό (SE 1.6%, 12.9% vs 28.1% 2 P<.00001). Το θεραπευτικό αποτέλεσμα δεν επηρεάστηκε από το μέγεθος του όγκου, την ηλικία διαγνώσης, το εύρος ογκεκτομής, τη λήψη ταμοξιφένης, τα χειρουργικά όρια και τον βαθμό διαφοροποίησης. Ο ρόλος Ακτινοθεραπείας μετά από ογκεκτομή στο διηθητικό καρκίνωμα



μαστού, δημοσιεύθηκε στο Lancet το 2011 και αφορά την μετα ανάλυση 17 μελετών, με >10.000 ασθενείς. Αναφέρεται σημαντική μείωση των τοπικών υποτροπών στα 10 χρόνια σε σχέση με τις ασθενείς που είχαν υποβληθεί μόνο σε ογκεκτομή (19% vs 35%) και μείωση των θανάτων από την νόσο στα 15 χρόνια. Η επικουρική ΑΚΘ συμβάλει στο να αποφευχθεί ένας θάνατος από Σαμαστού για κάθε 4 τοπικές υποτροπές.

Ο ρόλος της Ακτινοθεραπείας μετά από μαστεκτομή, που δημοσιεύθηκε στο Lancet το 2014, αναφέρεται στην μετα ανάλυση 22 τυχαιοποιημένων μελετών σε > 8000 ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε μαστεκτομή και λεμφαδενικό καθαρισμό και εν συνεχεία σε ακτινοθεραπεία στο θωρακικό τοίχωμα με +/- ακτινοθεραπεία στους μασχαλιαίους, υπερκλειδίους και έσω μαστικούς λαμφαδένες. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν όφελος στις γυναίκες με N0 νόσο, αλλά σημαντικό όφελος είχαν οι γυναίκες με N4 νόσο καθώς πλέον και οι γυναίκες με θετικούς λεμφαδένες από 1-3. Επίσης αναφέρεται μείωση κατά 70% στις τοπικές υποτροπές στην 5ετή παρακολούθηση με όφελος ΚΑΙ στην επιβίωση. Αποδεικνύεται όφελος στην επιβίωση μετά από ακτινοθεραπεία ΚΑΙ στις ασθενείς με 1-3 θετικούς λεμφαδένες μετά από μαστεκτομή και τοπική ακτινοθεραπεία.

Σημαντική απόφαση στην διαχείριση του θετικού λεμφαδένα φρουρού, σήμερα, έρχεται να δείξει η EORTC 10981-22023 AMAROS, που αφορά 4823 γυναίκες με T1-T2 νόσο, από τις οποίες οι 2402 υποβλήθηκαν σε ALND και 2404 σε ART. Στα αποτελέσματα, το ποσοστό τοπικής υποτροπής στην 5ετία ήταν 0,54% για την ALND και 1,03% για την ART με όχι σημαντική διαφορά σε OS και DFS, αλλά με διπλάσια πιθανότητα εμφάνισης λεμφοειδήματος στο 40% για την ALND και στο 22% για την ART.

Σήμερα υπάρχει και το ερώτημα για το αν οι γυναίκες σε μεγαλύτερη ηλικία θα μπορούσαν να μην είναι στόχος για τον Ακτινοθεραπευτή Ογκολόγο.

Στο Ann Surg Oncol. το 2014, δημοσιεύθηκε η μετα ανάλυση 5 τυχαιοποιημένων μελετών με 3190 ασθενείς με το 39% >70 ετών, θετικούς ορμονικούς υποδοχείς και με (-) λεμφαδένες. Το ποσοστό της τοπικής υποτροπής στην 5ετία ήταν στο 2,2% για τις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία και στο 6,5% για τις γυναίκες που έκαναν παρακολούθηση. Καμία διαφορά στην ολική επιβίωση.

Στο Lancet το 2015, σε μια μελέτη σε 1326 γυναίκες >65 ετών, αναφέρεται στο συμπέρασμα ότι αυτές οι γυναίκες παρουσιάζουν χαμηλά ποσοστά τοπικής υποτροπής, ώστε θα μπορούσε να παραληφθεί η ακτινοθεραπεία σε προσεκτικά επιλεγμένες ασθενείς.

Βασικός στόχος στην ακτινοθεραπεία σήμερα, είναι και η κλασματοποίηση. Οι αντενδείξεις της είναι η ανομειογένεια της δόσης, τα ενθήματα, η μετεγχειρητική λοίμωξη και το μετεγχειρητικό οίδημα. Η κλασική κλασματοποίηση αφορά τα 2 Gy σε καθημερινές συνεδρίες για 5 εβδομάδες με ΣΔΟ 50 Gy και boost στην κοίτη

του όγκου τα 10 Gy σε 5 συνεδρίες. Η υποκλασματοποίηση αφορά στα 2,66 Gy σε 3 εβδομάδες με ΣΔΟ 42,56 Gy και boost 10 Gy σε 5 συνεδρίες.

Δημοσίευση στο Lancet, το 2013 αφορά την STARTTRIAL με 4.448 ασθενείς (START-A & START-B), με μέση παρακολούθηση τα 9,9 χρόνια, συγκρίνοντας διάφορα σχήματα κλασματοποίησης (50Gy/25fr, 41,6Gy/13fr, 39Gy/13fr & 40Gy/15fr), με αποτελέσματα: η χρήση υποκλασματοποίησης στην ακτινοβόλεια του πρώιμου καρκίνου μαστού είναι ασφαλής και αποτελεσματική.

Άλλος ένας στόχος (ανατομικός) της ακτινοθεραπείας σήμερα, είναι η μερική επιταγχνόμενη ακτινοβόληση του μαστού (APBI). Ορίζεται ως η χορήγηση της δόσης στην κοίτη του όγκου με 1-2 εκ περιθώριο και μειωμένος συνολικός χρόνος ακτινοθεραπείας (επιταγχνόμενη). Αφορά αρχικά στάδια νόσου με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά. Γίνεται είτε με εξωτερική ακτινοθεραπεία (3DCRT, IMRT, VMAT) είτε με βραχυθεραπεία. Οι ενδείξεις είναι η ηλικία >50 ετών, μέγεθος όγκου έως 2εκ., (-) χειρουργικά όρια, (-) λεμφαδένες, διηθητικό πορογενές καρκίνωμα. Μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες για τον τοπικό έλεγχο:

Trial	Target accrual	Partial Breast Test Arms	Time
GEC-ESTRO	1170	Multi-source 192Ir	3.5-4 days
IMPORT LOW	2000	External beam IMRT	3 weeks
RAPID	2128	External beam RT	5 days
ELIOT	1305	Intraoperative electrons	1 day
TARGIT	1600	Intraoperative x-rays	1 day
NSABP-39/RTOG 0413	4300	Multi-source 192Ir Single source 192Ir External beam RT	5 days 5 days 5 days
IRMA	3302	External beam RT	5 days
SHARE	2796	External beam RT	1 or 3 weeks



Συνοπτικά τα αποτελέσματα των μελετών που αφορούν την APBI είναι: α) τα ποσοστά της τοπικής υποτροπής και του διαστήματος ελεύθερο νόσου είναι παρόμοια, β) με την APBI αναφέρεται αυξημένο ποσοστό αρνητικού κοσμητικού αποτελέσματος και αυξημένα ποσοστά εμφάνισης ακτινικής δερματίτιδας G_{RI}-II, και γ) μικρή διάρκεια θεραπείας (1-5 ημέρες) και χαμηλή τοξικότητα των γύρω φυσιολογικών ιστών λόγω της ακτινοβολήσης της κοίτης του όγκου.

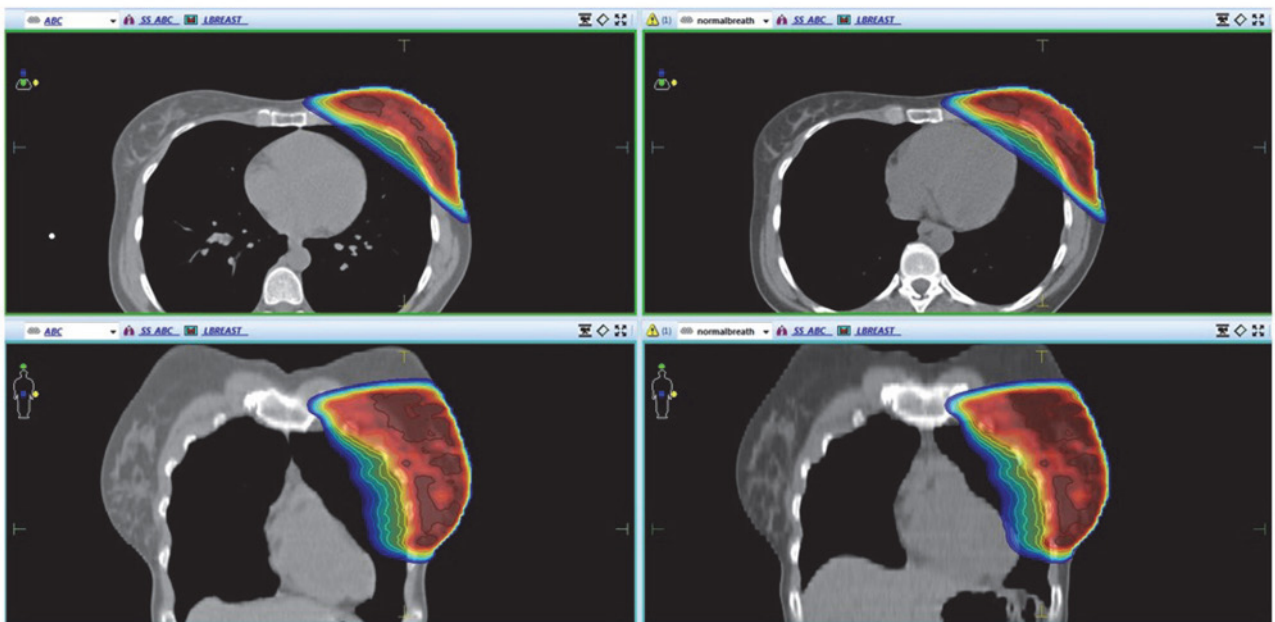
Επόμενος στόχος της ακτινοθεραπείας στην σήμερα εποχή, είναι η ακρίβεια και η προστασία τωνμη στόχων.

Ο στόχος αυτός επιτυγχάνεται απόλυτα με την χρήση των νέων μηχανημάτων ακτινοθεραπείας και τις νέες τεχνικές ακτινοθεραπείας.

α) IMRT-VMAT τεχνική: βέλτιστη κατανομή της δόσης στον μαστό ή στο θωρακικό τοίχωμα, επι ενδείξεων, καλύτερη κάλυψη των έσω μαστικών

λεμφαδένων, μειωμένη δόση στους γύρω φυσιολογικούς ιστούς, ταυτόχρονη εφαρμογή του boost (SIB)

β) ABC (ActiveBreathingControl): έλεγχος αναπνοής κατά την διάρκεια της θεραπείας, ακτινοβολήση σε συγκεκριμένη φάση της αναπνοής κυρίως στην φάση της βαθιάς εισπνοής με την οποία αυξάνεται η απόσταση της καρδιάς από τον μαζικό αδένα και μειώνεται ακόμα περισσότερο ο όγκος του πνεύμονα που ακτινοβολείται.



Κατανομή δόσης με την τεχνική ABC
Ελαχιστοποίηση δόσης στην καρδιά & τον πνεύμονα

Κατανομή δόσης με φυσιολογική αναπνοή
Μεγαλύτερη επιβάρυνση της καρδιάς και του πνεύμονα

Οι ενδείξεις αφορούν τις γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν καρδιολογικά προβλήματα ή έχουν ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων, η νεαρή ηλικία της ασθενούς, η ανατομική θέση καρδιάς, η ανατομία θωρακικού κλωβού και μαστού, η θέση του αρχικού όγκου και η ακτινοβολήση των έσω μαστικών λεμφαδένων.

Γενικά σε ότι αφορά στον ρόλο της ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του μαστού σήμερα είναι, η θετική συμβολή της ως επικουρική θεραπεία στον καρκίνο μαστού (ογκεκτομή-μα-

στεκτομή-επιχώριοι λεμφαδένες), η εξατομίκευση της θεραπευτικής προσέγγισης (ιστολογική/λεμφαδενικό status, ηλικία, τόπος διαμονής, βούληση ασθενούς) και η υποκλασματοποίηση με την επιταχυνόμενη μερική ακτινοβολήση του μαστού οι οποίες είναι αποδεκτές τεχνικές και αφορούν συγκεκριμένες ομάδες ασθενών.

Είναι απαραίτητη η ύπαρξη νοσοκομειακών μονάδων και τμημάτων εξοπλισμένων με τα πιο σύγχρονα μηχανήματα, που μπορούν να εξασφαλίσουν τεχνικές κατάλληλες για

την ακρίβεια στην στόχευση του όγκου στόχου (EPID/CBCT) με αποτέλεσμα κυρίως τον έλεγχο της τοξικότητας των φυσιολογικών ιστών. Όλα αυτά σε συνδυασμό με την επάρκεια προσωπικού, άρτια εκπαιδευμένου στην νέα εποχή της ακτινοθεραπείας (ιατρών, ακτινοφυσικών και τεχνολόγων), αποτελώντας βασικό στόχο της Ογκολογικής Ομάδας η **ίση** των ασθενών με καρκίνο του μαστού, η μείωση των παρενεργειών από την ακτινοθεραπεία αλλά κυρίως η εξασφάλιση άριστης ποιότητας ζωής σε αυτές τις γυναίκες.