

Η ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΟΝ ΠΡΩΙΜΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΣΕ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ.

Ευστάθιος Καμπέρης¹, Χιονία Κωδωνά², Βασίλειος Γιαννουζάκος¹

1. Ακτινοθεραπευτικό Τμήμα, ΓΠΝ Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη, 2. Τμήμα Ιατρικής Φυσικής, ΓΠΝ Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του μαστού είναι παγκοσμίως η κύρια αιτία θανάτου σε γυναίκες με κακοήθη νόσο. Σχεδόν το 50% περιπτώσεων καρκίνου του μαστού διαγιγνώσκεται σε γυναίκες άνω των 65 ετών, ενώ το 20% σε άνω των 75 ετών. Η ακτινοθεραπεία μετά από συντηρητική επέμβαση στο μαστό αποτελεί την καθιερωμένη προσέγγιση στα πρώιμα στάδια, καθώς μειώνει περίπου στο μισό τη συχνότητα των υποτροπών ενώ παράλληλα, σε μικρότερο ποσοστό, μειώνει και τη θνησιμότητα. Οι ηλικιωμένες γυναίκες συνιστούν μια ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών, η οποία δεν εκπροσωπείται επαρκώς στις κλινικές μελέτες. Η αντιμετώπιση της νόσου στις μεγάλες ηλικίες πρέπει να λαμβάνει υπόψη παράγοντες που σχετίζονται με τη βιολογία της νόσου αλλά και τη συννοσηρότητα, ώστε να αποφευχθεί τόσο η υπο- όσο και η υπερθεραπεία.

Σκοπός

Η περιγραφή της βέλτιστης θεραπευτικής προσέγγισης στη σύγχρονη εποχή για ηλικιωμένες γυναίκες με πρώιμο καρκίνο του μαστού, λαμβάνοντας υπόψη τις πρόσφατες κλινικές μελέτες αλλά και την εξέλιξη της τεχνολογίας της ακτινοθεραπείας.

Υλικό – Μέθοδος

Πραγματοποιήθηκε εκτενής βιβλιογραφική αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Medline, Scopus και Google Scholar χρησιμοποιώντας ως λέξεις κλειδιά “breast conserving surgery”, “early breast cancer”, “elderly”, “radiotherapy”, radiation therapy”, “omission of radiotherapy” και “omission of radiation therapy”. Στη συνέχεια έγινε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που προέκυψε για την περιγραφή του βέλτιστου θεραπευτικού αλγόριθμου στις ηλικίες αυτές.

Αποτελέσματα

Η αντιμετώπιση του καρκίνου μαστού στις ηλικιωμένες ασθενείς αποτελεί πρόκληση για τη σύγχρονη ογκολογία. Υπάρχουν διάφοροι ορισμοί σχετικά με ποιες ασθενείς είναι "ηλικιωμένες", ενώ δεν υπάρχει κάποιο καθολικά αποδεκτό cut-off ηλικιακό όριο για την ένταξη μιας γυναίκας στην εν λόγω κατηγορία. Με βάση τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας (World Health Organization, WHO) το όριο αυτό τοποθετείται στα 65 έτη, αλλά η επίδραση της ηλικίας στην υγεία πρέπει να λαμβάνει υπόψη κοινωνικούς και φυσιολογικούς παράγοντες, καθώς υπάρχει σημαντική ετερογένεια μεταξύ ατόμων της ίδιας ηλικίας ως προς τη φυσική, ψυχολογική και γνωσιακή λειτουργία. Επίσης θα πρέπει να συνυπολογίζεται και η ύπαρξη συννοσηρότητας που καθορίζει το γενικότερο προσδόκιμο επιβίωσης. Η συζήτηση αυτή γίνεται στη βάση αποφυγής της τοξικότητας της ακτινοθεραπείας, αλλά ταυτόχρονα και στην αποφυγή της υποθεραπείας.

Για τις περισσότερες ηλικιωμένες γυναίκες με πρώιμο ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο του μαστού, η καθιερωμένη θεραπεία μετά από συντηρητική επέμβαση στο μαστό είναι η επικουρική ακτινοθεραπεία με ενδοκρινική στόχευση. Υπάρχουν διάφορες μελέτες παράλειψης της ακτινοθεραπείας, όπως η NSABP B-21, CALGB 9343, Canadian Multi-Institutional, German και Austrian trials.

Στη μελέτη CALGB 9343 συμπεριλήφθηκαν 636 γυναίκες 70 ετών, με καρκίνο του μαστού σταδίου I (T1N0M0), ER+, αρνητικά όρια εκτομής που υποβλήθηκαν σε συντηρητική επέμβαση στο μαστό και τυχαιοποιήθηκαν σε δύο σκέλη: ταμοξιφαίνη και ακτινοθεραπεία vs. ταμοξιφαίνη. Το ποσοστό των τοπικοπεριοχικών υποτροπών ήταν 8% και των σύστοιχων υποτροπών 7%, χωρίς να υπάρχει καμία διαφορά στο Cancer Specific Survival, στο απομακρυσμένο Disease Free Survival και στη συνολική επιβίωση. Ωστόσο, τα στατιστικά αυτά στοιχεία αφορούν αυστηρά σε γυναίκες που πληρούν τα κριτήρια της μελέτης, όπως άλλωστε και για κάθε ασθενή που εντάσσεται σε μια κλινική μελέτη.

Στη μελέτη PRIME II (Postop Radiotherapy In Minimum-Risk Elderly) εντάχθηκαν 1326 γυναίκες άνω των 65 ετών, με T1–T2 νόσο (έως 3cm) στη μέγιστη διάμετρο, αρνητικά όρια εκτομής (≥1mm), Grade 3 ή λεμφαγγειακές διηθήσεις (αλλά όχι και τα δύο) που

έλαβαν ενδοκρινική θεραπεία, το ποσοστό των τοπικών υποτροπών στην 5-ετία ήταν 1.3% μετά από ακτινοθεραπεία και 4.1% χωρίς ακτινοθεραπεία. Το απόλυτο όφελος επομένως ήταν 2.8% μείωση των σύστοιχων υποτροπών, ενώ δεν υπήρχε καμία στατιστικώς σημαντική διαφορά στο ποσοστό των απομακρυσμένων μεταστάσεων ή της συνολικής επιβίωσης.

Σχετικά με την παράλειψη της ακτινοθεραπείας στο DCIS υπάρχουν διάφορες μελέτες, όπως η NSABR B-17, EORTC 10853, UK/ANZ, Swedish trial, RTOG 98-04. Σε μία μετα-ανάλυση από το EBCTG Group προέκυψε πως η συμπληρωματική ακτινοθεραπεία μειώνει τις υποτροπές κατά 50% και το όφελος είναι ανεξάρτητο από την ηλικία, το στάδιο T (κλινικό και παθολογοανατομικό), την πολυεστιακότητα της νόσου, την ύπαρξη νέκρωσης comedo, τα όρια εκτομής και τη χρήση ταμοξιφαίνης, ενώ δεν υπήρχε διαφορά στη συνολική επιβίωση. Ιδιαίτερη μνεία αξίζει να γίνει στις μελέτες RTOG 98-04 και ECOG 5941, στις οποίες φαίνεται πως γυναίκες οι οποίες δεν έλαβαν συμπληρωματική ακτινοθεραπεία (Grade I/II, <2.5cm, όρια εκτομής ≥3mm στην RTOG 98-04 και Grade I/II, <2.5cm στην ECOG 5194) αν και είχαν μικρό ποσοστό υποτροπών, εντούτοις ο κίνδυνος δεν παρουσίαζε plateau προϊόντος του χρόνου. Όσο μεγαλύτερο ήταν το follow-up, τόσο συσσωρεύονταν οι υποτροπές. Το γεγονός αυτό καθιστά σημαντικό τον παράγοντα της ηλικίας και του προσδόκιμου επιβίωσης.

Ο αντίλογος για την παράλειψη της ακτινοθεραπείας περιλαμβάνει τα εξής σημεία. 1. Η ακτινοθεραπεία, με τα μοντέρνα υποκλασματοποιημένα σχήματα (π.χ. 40 Gy σε 15 συνεδρίες), μπορεί να χορηγηθεί σε διάστημα 3 εβδομάδων, σε αντιδιαστολή με τη συμμόρφωση που απαιτεί η πενταετής (ή και περισσότερο) της ενδοκρινικής θεραπείας. 2. Με την εξέλιξη των τεχνολογιών της ακτινοθεραπείας, όπως η απεικονιστικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία (Image guided radiotherapy, IGRT) αλλά και η ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης δέσμης (Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT) και η τοξοειδής ακτινοθεραπεία (Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT) η τοξικότητα της ακτινοθεραπείας έχει μειωθεί σημαντικά.

Συμπεράσματα

Η προχωρημένη ηλικία, από μόνη της, απουσία άλλης συννοσηρότητας δεν θα πρέπει να αποτελεί κριτήριο για τον αποκλεισμό μιας ασθενούς από την καθιερωμένη θεραπεία. Η συντηρητική επέμβαση του μαστού και τα υποκλασματοποιημένα σχήματα θεραπείας (π.χ. 40 Gy σε 15 συνεδρίες) αποτελούν μια καλή επιλογή για τον τοπικό έλεγχο της νόσου. Σε γυναίκες άνω των 65–70 ετών με πρώιμο καρκίνο του μαστού, T1N0, ER+, αρνητικά όρια εκτομής, Grade I/II και Luminal A υπότυπο, η παράλειψη της ακτινοθεραπείας μετά από συντηρητική επέμβαση του μαστού, θα μπορούσε να αποτελέσει μια επιλογή μετά από συζήτηση με την ασθενή, εφόσον συμφωνεί να συμμορφωθεί στην ενδοκρινική θεραπεία και αποδέχεται ένα μικρό ρίσκο τοπικοπεριοχικής υποτροπής.

Ενδεικτική βιβλιογραφία

- Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG), Correa C, McGale P, Taylor C, Wang Y, Clarke M, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. J Natl Cancer Inst Monogr. 2010;2010(41):162–77.
- Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. Lancet Oncol. 2013 Oct;14(11):1086–94.
- Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM, PRIME II investigators. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015 Mar;16(3):266–73.
- Whelan TJ, Pignol J-P, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. N Engl J Med. 2010 Feb 11;362(6):513–20.