



**ΑΝΟΙΚΤΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΚΥΠΡΟΥ**

**ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΜΟΝΑΔΩΝ ΥΓΕΙΑΣ»**

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΜΑΣΤΕΡ

Η ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΟ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟ ΟΦΕΛΟΣ

ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΚΛΑΣΜΑΤΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ

ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Γκόγκου Πηνελόπη

Επιβλέπων Καθηγητής

Δρ. Γιάγκος Λαβράνος

Λευκωσία, Ιούνιος, 2015

ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΜΟΝΑΔΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΜΑΣΤΕΡ

**Η ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΟ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟ ΟΦΕΛΟΣ ΑΠΟ ΤΗ
ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΚΛΑΣΜΑΤΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟΝ
ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

ΓΚΟΓΚΟΥ ΠΗΝΕΛΟΠΗ

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΓΙΑΓΚΟΣ ΛΑΒΡΑΝΟΣ**

ΛΕΥΚΩΣΙΑ, ΙΟΥΝΙΟΣ, 2015

Ευχαριστίες

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στον Επιβλέπων Καθηγητή Δρ. Γιάγκο Λαβράνο, για την ευκαιρία που μου έδωσε να πραγματοποιήσω την παρούσα διατριβή και για τη βοήθεια του σε όλα τα επίπεδα, τόσο στο επιστημονικό όσο και το μεθοδολογικό καθώς και για τον προσωπικό του χρόνο που δαπάνησε ακούραστα για να μου προσφέρει απλόχερα τις γνώσεις και την εμπειρία του.

Επίσης, ευχαριστώ τους ιατρούς ακτινοθεραπευτές ογκολόγους για τη συμμετοχής τους στην έρευνα.

Ευχαριστώ τον Δρ. Παύλο Παύλου και όλους τους συνεργάτες του στο Υπουργείο Υγείας Κύπρου (Εθνικό Αρχείο Καρκίνου), για την αμέριστη βοήθεια τους κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσης μελέτης.

Τέλος, θα ήθελα με την ευκαιρία αυτή να ευχαριστήσω τους γονείς και τα αδέρφια μου που όλα αυτά τα χρόνια υποστηρίζουν τις επιλογές μου και που η αγάπη τους, η ανοχή τους και η ουσιαστική τους συμπαράσταση, μου επέτρεψαν να περαιώσω το συγκεκριμένο εγχείρημα.

*Στο Βασίλη και την Περσεφόνη,
Που με έμαθαν να κοιτάζω τα αστέρια...*

Περιεχόμενα:

1.Εισαγωγή.....	1
1.1 Ταξινόμηση των όγκων.....	2
1.2 Επιδημιολογία του καρκίνου.....	3
1.3 Αιτιοπαθογένεια.....	7
1.4 Θεραπευτική αντιμετώπιση Καρκίνου του Μαστού.....	9
1.5 Ο ρόλος της Ακτινοθεραπείας.....	13
1.6 Ενδείξεις για την εφαρμογή ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του μαστού.....	14
1.7Υποκλασματοποιημένη ΑΚΘ στον καρκίνο του μαστού.....	15
1.8 Βιολογικό υπόβαθρο της υποκλασματοποίησης.....	15
1.9 Ανεπιθύμητες ενέργειες της ακτινοθεραπείας στον ΚΜ.....	17
1.10 Οικονομική Αξιολόγηση-Κόστος.....	19
1.11 Κατηγορίες Μέτρων Αποτελεσματικότητας.....	23
1.12 Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας μέσα από μελέτες.....	25
1.13 Το κόστος των θεραπειών για την αντιμετώπιση του Καρκίνου του Μαστού.....	26
1.14 Βασικά ερευνητικά ερωτήματα.....	28
1.15Αναγκαιότητα και σπουδαιότητα έρευνας.....	29
2.1 Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας όσον αφορά τις σημαντικότερες μελέτες για την υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία στον καρκίνο του μαστού.....	32
2.2 Διαφωνίες σχετικά με την υποκλασματοποίηση στην Ακτινοθεραπεία ολόκληρου του μαστού μετά από συντηρητικό χειρουργείο.....	36
2.3 Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη χρήση της υποκλασματοποιημένης Ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του μαστού.....	41
3. Ασθενείς και Μέθοδος.....	41
3.1Μεθοδολογία για τη συλλογή στοιχείων ασθενών.....	42
3.2. Μεθοδολογία Ερωτηματολογίου.....	44
4. Αποτελέσματα.....	47
4.1 Αποτελέσματα όσον αφορά τη συλλογή στοιχείων για τις ασθενείς που μπορούν να λάβουν ακτινοθεραπεία.....	47
4.2 Αποτελέσματα του ερωτηματολογίου.....	47

5. Συζήτηση.....	74
5.1 Συζήτηση για το κόστος.....	76
5.2 Συζήτηση για τα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου.....	79
6. Συμπεράσματα.....	90
7. Βιβλιογραφία.....	99
8. Παράρτημα.....	124

Περίληψη

Σκοπός: Ο στόχος της παρούσας διατριβής είναι διττός. Αρχικά ο προσδιορισμός του κόστους αλλά και της ασφάλειας - αποτελεσματικότητας της χρήσης της υποκλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του μαστού στην Κύπρο. Είναι η πρώτη έρευνα στην Κύπρο που ασχολείται με την υποκλασματοποίηση της ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του μαστού και τον υπολογισμό του κόστους θεραπείας, σε σχέση με τη συμβατική τεχνική καθώς και το εάν θα μπορούσε να είναι μια αποδεκτή θεραπεία από τους ακτινοθεραπευτές που εργάζονται στην Κύπρο. Η διατριβή έχει ως στόχο να συμβάλει στη διεύρυνση της γνώσης, τόσο στο τομέα της κοστολόγησης της ακτινοθεραπείας του μαστού, όσο και γενικότερα στο τομέα των Οικονομικών της Υγείας, ώστε να εμπλουτίσει την ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία και να καλύψει τα όποια κενά υπάρχουν.

Μεθοδολογία: Αναζητήθηκαν από το Εθνικό Αρχείο Καρκίνου αναδρομικά οι ιστολογικές εκθέσεις των ασθενών που είχαν ιστολογική επιβεβαίωση για καρκίνο μαστού και είχαν υποβληθεί σε ογκεκτομή ή μαστεκτομή, λεμφαδένα φρουρό ή λεμφαδενικό καθαρισμό. Στη συνέχεια αξιολογήθηκαν σύμφωνα με τις διεθνείς ενδείξεις και θεραπευτικές οδηγίες ποιες από τις αυτές τις γυναίκες με καρκίνο του μαστού θα μπορούσαν να υποβληθούν σε υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία, εάν αυτές συμφωνούσαν ή εάν το σχήμα ΑΚΘ χρησιμοποιείτο στην Κύπρο. Υπολογίστηκε το κόστος της ακτινοθεραπείας που έλαβαν οι γυναίκες σύμφωνα με το καθορισμένο πρωτόκολλο, για το κόστος της κάθε συνεδρίας ακτινοθεραπείας. Στη συνέχεια αξιολογήθηκε ο ίδιος αριθμός γυναικών –πληθυσμός εάν ήταν εφικτό να υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία με την υποκλασματοποιημένη τεχνική –ποια θα ήταν η κοστολόγηση της θεραπείας τους. Υπολογίστηκε το κόστος σύμφωνα με τα ευρωπαϊκά δεδομένα μιας και δεν υπάρχουν σαφείς κοστολογήσεις στην Κύπρο. Συμπληρωματικά δόθηκαν ερωτηματολόγια στους Ακτινοθεραπευτές-Ογκολόγους της Κύπρου εάν συμφωνούν με αυτή την τεχνική και εάν θα ήταν εφικτό να τη χρησιμοποιηθεί. Εάν εκτιμούν ότι θα συνέβαλλε στην ποιότητα ζωής τόσο των ασθενών όσο και στην παροχή υπηρεσιών αφού θα ήταν λιγότερες οι μέρες θεραπείας.

Αποτελέσματα: Από το 1090 περιστατικά των γυναικών με καρκίνο του μαστού, σύμφωνα με τις απολυτές ενδείξεις που ανασυρθηκαν από τις διεθνείς οδηγίες θα μπορούσαν να λάβουν το βραχυχρόνιο σχήμα θεραπείας (υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία) οι 138 ασθενείς. Το άμεσο κόστος που υπολογίστηκε από τη χρήση

της συγκεκριμένης τεχνικής σε σύγκριση με τη συμβατική ακτινοθεραπεία ήταν σημαντικά μικρότερο. Όσον αφορά τις απαντήσεις που λάβαμε από τα ερωτηματολόγια οι Ακτινοθεραπείες -Ογκολόγοι της Κύπρου δείχνουν να εμπιστεύονται τη συγκεκριμένη τεχνική να γνωρίζουν τις πιθανές παρενέργειες της αλλά και το ποσό σημαντικό είναι το οικονομικό όφελος για τον κρατικό μηχανισμό αλλά και για τις ίδιες τις άρρωστες.

Συμπεράσματα: Με την ανάλυση των δεδομένων επιδιώκεται να τεκμηριωθεί αφενός η αποτελεσματικότητα της θεραπείας αλλά και το χαμηλότερο κόστος αυτής της τεχνικής ακτινοθεραπείας για συγκεκριμένο αριθμό ασθενών με καρκίνο του μαστού, δεδομένου ότι η ακτινοθεραπεία αποτελεί θεραπευτική επιλογή του 70% των καρκινοπαθών. Ουσιαστικά η παρούσα διατριβή, αποτελεί την πρώτη μελέτη στην Κύπρο η διερεύνησε την ύπαρξη μειωμένης κοστολόγησης για την Ακτινοθεραπεία του μαστού σε όσες γυναίκες έχει ένδειξη. Επιπρόσθετα, η διατριβή αυτή, είναι η πρώτη στον ευρύτερο ελληνικό χώρο η οποία θα εξετάσει συγκεκριμένους νοσολογικούς / ιατρογενείς παράγοντες οι οποίοι μπορεί να επηρεάσουν το λειτουργικό άμεσο κόστος των Νοσοκομείων. Τέλος, αποτελεί την πρώτη μελέτη, η οποία ρώτησε την γνώμη των ειδικών για την υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία. Το βασικότερο συμπέρασμα, το οποίο προκύπτει από τη παρούσα διατριβή, είναι το γεγονός ότι πλέον τόσο η διοίκηση του Υπουργείου Υγείας, αλλά και οι διάφορες διοικήσεις των Νοσοκομείων είναι σε θέση να προσδιορίσουν το λειτουργικό κόστος. Επίσης, έχουν την δυνατότητα της άμεσης πληροφόρησης για τους παράγοντες που επηρεάζουν το κόστος και με τους απαραίτητους χειρισμούς και τις κατάλληλες αποφάσεις, μπορούν να προβούν σε μειώσεις του κόστους αυτού. Η ραγδαία αύξηση του κόστους για την αντιμετώπιση του καρκίνου και η συμβολή της αύξησης αυτής στο δημοσιονομικό εκτροχιασμό των χωρών σε παγκόσμιο επίπεδο, οδηγεί στην ανάγκη για μείωση του κόστους θεραπείας χωρίς όμως αυτό να συνεπάγεται ελάττωση της ποιότητας των υπηρεσιών υγείας που θα θέτει σε κίνδυνο τη ζωή των ασθενών. Σε ένα περιβάλλον οικονομικής κρίσης, ύφεσης, αλλά και περικοπής των δημοσίων δαπανών, επιτακτική είναι η ανάγκη συγκράτησης του κόστους σε όλους τους δημόσιους φορείς.

ABSTRACT

Objective: The objective of this thesis is twofold. Initially the determination of cost, safety and effectiveness of the use of hypofractionated radiotherapy in breast cancer patient in Cyprus. It is the first survey in Cyprus dealing with hypofractionated radiotherapy in breast cancer and estimating the cost of treatment, compared it with the conventional technique. The thesis aims to contribute to the expansion of knowledge, both in the area of cost of breast radiation, and more generally in the field of Health Economics to enrich the existing literature and fill any gaps that exists.

Methods: We did retrospective research from Sought the National Cancer Registry the histological reports of patients who had histological confirmation of breast cancer and had undergone lumpectomy or mastectomy, sentinel lymph node or axillary lymph node clearance. Were then evaluated according to international guidelines and evidenced based medicine which of these women with breast cancer could undergo hypofractionated radiotherapy if they agree or if this treatment could be offered in in Cyprus. The the cost of radiotherapy-treated women was estimated, , the cost of each session of radiotherapy and the cost of the whole treatment delivered. Then we evaluated the same number of women if it was possible to undergo hypofractionated radiotherapy technique, which would be the cost of their treatment. Estimated costs according to European standards since there are no clear costings in Cyprus. Additional questionnaires were given to Radiotherapists-Oncologists working in Cypriot Public Hospitals, to report whether they agree with this technique and whether it would be feasible to use. Another part of the questionnaire was if they believe that this technique would contribute to the quality of life of both patients and the provision of services as would be fewer days of treatment.

Results: The cohort of patients that were retrieved from the National Cancer Registry for the years 2010-2011 were 1090 cases of women with breast cancer. The number of patient that could receive the hypofractionated radiotherapy were 138 women, according to absolute evidence retrieved from international guidelines. The direct cost calculated by the use of this technique as compared to conventional radiation therapy was significantly less. As regards the answers received from the questionnaires seem to think that this technique is safe for the patient in the terms of acute and long-term side-effects. Furthermore, the doctors seem to understand the importance of the economic

benefit from hypofractionated radiotherapy as far as the public expenditure are concerned.

Conclusion: By analyzing the data sought to be established on the one hand the effectiveness of the treatment and the low cost of this technique radiotherapy for a number of patients with breast cancer , since the radiation therapy is a therapeutic option in 70 % of cancer patients. Essentially the present study is the first study in Cyprus investigated the existence of reduced cost for breast radiation in women with breast cancer.

Additionally, this thesis is the first which addresses that choices in therapeutic factors may affect the operating direct costs of hospitals. Finally, it is the first study, which asked the opinion of experts to Hypofractionated radiotherapy. The main conclusion which results from the present study is the fact that now both the administration of the Ministry of Health, but also the various administrations of the Hospital is able to identify the operating costs.

They also have the possibility of direct information about the factors that affect the cost so as to able in the future to take the appropriate decisions that would lead to cost reductions. The rapid increase in costs for the treatment of cancer and its contribution to this increase in medical costs spent of countries worldwide, leads to the need to reduce the cost of treatment, without compromising with safety and the quality of the offered treatments. In an environment of economic crisis, recession, and cut public spending, there is an urgent need to contain costs in health sectors.

Συντομογραφίες

Κ.Μ.: Καρκίνος μαστού

ΧΜΘ: Χημειοθεραπεία

ΑΚΘ: Ακτινοθεραπεία

ΥΑΚΘ: Υποκλασματοποιημένη Ακτινοθεραπεία

ΣΑΚΘ: Συμβατική Ακτινοθεραπεία

Gy: μονάδα μέτρησης της δόσης ακτινοθεραπείας

Γενικό Μέρος

1.Εισαγωγή

Ο καρκίνος αποτελεί ασθένεια που οφείλεται στη διαδοχή γενετικών γεγονότων που ξεκινά με την έκθεση του οργανισμού και κατ' επέκταση του κυττάρου σε παράγοντες όπως χημικές ουσίες, ακτινοβολία, ογκογόνους ιούς και έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση μεταλλάξεων, και τη μετατροπή ενός κυττάρου από φυσιολογικό σε καρκινικό. Η διαδικασία της ογκογένεσης δεν είναι τόσο απλή αλλά στηρίζεται σε διάφορους μηχανισμούς όπως η απώλεια των μηχανισμών ελέγχου της διαφοροποίησης, του πολλαπλασιασμού και της χωροταξίας των κυττάρων με αποτέλεσμα τη μη ομαλή ανάπτυξη τους. Στη συνέχεια τα καρκινικά κύτταρα εμφανίζουν αυτοδυναμία των αυξητικών διαδικασιών, μη ύπαρξη μηχανισμών απόπτωσης, απεριόριστο δυναμικό πολλαπλασιασμού, ικανότητα για αγγειογένεση, και ικανότητα για διείσδυση και μετάσταση. Υπάρχει μία ασυμπτωματική περίοδος που ξεκινά από την έναρξη του άτακτου πολλαπλασιασμού των παθολογικών κυττάρων μέχρι την ανάπτυξη ενός συνόλου νεοπλασματικών κύτταρων κατά την οποία δεν είναι ορατή η νόσος, και είναι αδύνατο να εντοπιστεί με οποιαδήποτε από τις έως τώρα διαγνωστικές μεθόδους. Μολονότι, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, αρκετοί από τους μηχανισμούς της καρκινογένεσης είναι γνωστοί, ακόμη και σήμερα δεν έχουν καθοριστεί οι αιτίες του καρκίνου, αφού η βιολογία του όγκου είναι διαφορετική ανάλογα με τον τύπο του κυττάρου που μετατρέπεται σε καρκινικό, αλλά και με το σύστημα στο οποίο ανήκει. Έχουν ενοχοποιηθεί αρκετοί παράγοντες όπως το κάπνισμα, τοξικές και φαρμακευτικές ουσίες, η παχυσαρκία, η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, οι ακτίνες X, οι διατροφικές συνήθειες, η κληρονομικότητα αλλά και η εξασθένηση του ανοσολογικού συστήματος. Στη συνέχεια με την αύξηση του αριθμού των νεοπλασματικών κυττάρων η νόσος είτε διαγιγνώσκεται με τη βοήθεια των προσυμπτωματικών μεθόδων ελέγχου είτε με τη συμπτωματολογία, ανάλογα με την εντόπιση [Perez CA and Brady L.W. 2013].

Η διάγνωση ενός όγκου σε πρώιμο στάδιο παρά την πρόοδο της επιστήμης και των μέσων παραμένει αίνιγμα προς επίλυση για τους εμπλεκόμενους επιστήμονες. Σημαντικά βήματα έχουν επιτευχθεί και πλήθος επιστημόνων εργάζονται προς αυτή την κατεύθυνση παγκοσμίως. Η κλινική εικόνα, ο ιστολογικός τύπος, οι απεικονιστικές μελέτες και ο εργαστηριακός έλεγχος είναι συνήθως τα εργαλεία για την διάγνωση ενός όγκου. Εφόσον έχει γίνει η διάγνωση και πριν αποφασιστεί η θεραπεία ένα ακόμη βήμα

είναι συνήθως απαραίτητο, η ταξινόμηση και η σταδιοποίηση του όγκου. Σκοπός είναι η καλύτερη θεραπευτική διαδικασία, η πιο ακριβής αρχική πρόγνωση, η παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας και η συλλογή πληροφοριών για μελλοντική επεξεργασία από ειδικούς στον χώρο.

1.1 Ταξινόμηση των όγκων

Η κατηγοριοποίηση των όγκων γίνεται ανάλογα με το είδος του ιστού που προσβάλλεται, ανάλογα με τον τρόπο πολλαπλασιασμού των κυττάρων και ανάλογα με τον τρόπο που θα επιλεγεί η θεραπεία.

Ανάλογα με το είδος ιστού που αναπτύσσονται, διακρίνονται σε: καρκινώματα που αναπτύσσονται στους ιστούς που καλύπτουν την επιφάνεια ή την εσωτερική μεμβράνη των οργάνων και το επιθήλιο, σαρκώματα που αποτελούν τους όγκους των μαλακών ιστών ή των οστών και τα λεμφώματα και οι λευχαιμίες που αναπτύσσονται στους λεμφαδένες ή στα αιμοποιητικά κύτταρα του μυελού των οστών.

Επίσης οι όγκοι ταξινομούνται ανάλογα με το ρυθμό ανάπτυξης τους από όγκους καλής διαφοροποίησης, όπου τα καρκινικά κύτταρα δείχνουν να μοιάζουν πολύ με τα κύτταρα του φυσιολογικού ιστού από τον οποίο προέρχονται, μέτριας και χαμηλής διαφοροποίησης, ενώ αδιαφοροποίητοι όγκοι είναι οι όγκοι που δεν μοιάζουν καθόλου με τον φυσιολογικό ιστό από τον οποίο προέρχονται.

Η τρίτη ταξινόμηση χρησιμοποιείται για να δοθεί η θεραπευτική αγωγή του καρκίνου, που ονομάζεται σύστημα σταδιοποίησης [Perez C and Brady LW, 2013]. Η σταδιοποίηση εξυπηρετεί πολλούς σκοπούς: Είναι ένας πρακτικός τρόπος για να καθοριστεί η έκταση του όγκου (το μέγεθος, ο βαθμός ανάπτυξης και η διασπορά του). Η θεραπευτική απόφαση για την αντιμετώπιση του καρκίνου εξαρτάται από το στάδιο της νόσου. Επίσης προσφέρει μία κοινή και γενικά αποδεκτή γνώση της επέκτασης του ίδιου του όγκου αλλά και του τρόπου διασποράς του, στους επιχώριους λεμφαδένες καθώς και σε άλλα όργανα, με τη βοήθεια της σταδιοποίησης οι περισσότεροι γιατροί σε όλο τον κόσμο έχουν τη δυνατότητα να διαπιστώσουν αν μία θεραπεία έχει καλύτερα αποτελέσματα από κάποια άλλη. Το **T** δηλώνει το μέγεθος του όγκου, το **N** το βαθμό διασποράς του στους λεμφαδένες και το **M** την παρουσία μετάστασης. Σε κάθε γράμμα προστίθεται και ένας αριθμός που δείχνει το βαθμό του μεγέθους και της διασποράς. Tis σημαίνει ότι ο όγκος είναι εν τη γένεση του. T1 σημαίνει το μικρότερο μέγεθος όγκου, T2, T3, T4 σημαίνουν μεγαλύτερα μεγέθη όγκων με ανάπτυξη στους

γύρω ιστούς. N0 σημαίνει ότι οι γειτονικοί λεμφαδένες δεν έχουν προσβληθεί από καρκίνο. N1, N2 και N3 σημαίνουν αυξημένη προσβολή των επιχωρίων λεμφαδένων. M0 σημαίνει ότι δε βρέθηκαν απομακρυσμένες μεταστάσεις (καρκινικά κύτταρα σε άλλα όργανα εκτός του ιστού που προσβλήθηκε από τη νόσο). Αν υπήρχαν μεταστάσεις σημαίνει ότι ο καρκίνος θα ήταν στο Στάδιο M1. Η ταξινόμηση καθορίζεται διαφορετικά για κάθε είδος καρκίνου [Wittekind C 2006].

Συγκεκριμένα για τον καρκίνο του μαστού η σταδιοποίηση παρατίθεται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1: Σταδιοποίηση καρκίνου του μαστού

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ	
Στάδιο 0	Καρκίνωμα του πόρου "in situ"(DCIS): χαρακτηρίζεται από την παρουσία παθολογικών κυττάρων στο επιθήλιο των μαστικών πόρων.
	Καρκίνωμα λοβιδίων "in situ" (LCIS): χαρακτηρίζεται από την παρουσία παθολογικών κυττάρων στα λοβίδια των μαστών. Σπάνια εξελίσσεται σε διηθητικό καρκίνωμα, αλλά η παρουσία καρκινώματος των λοβιδίων in situ σε ένα μαστό αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου σε κάθε μαστό.
Στάδιο IA	Στάδιο IA: Ο όγκος έχει μέγεθος 2 εκατοστά ή μικρότερο (T1) και δεν έχει επεκταθεί στους λεμφαδένες (N0).
Στάδιο IB	Στάδιο IB: Ο όγκος έχει μέγεθος 2 εκατοστά ή λιγότερο ή δεν εντοπίζεται (T0 ή T1). Υπάρχουν μικρομεταστάσεις σε 1 ή 3 λεμφαδένες στη μασχάλη (το καρκίνωμα στους λεμφαδένες δεν είναι μεγαλύτερο από 2 χιλιοστά
Στάδιο IIA	<p>Στάδιο IIA: Ισχύει ένα από τα παρακάτω:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ο όγκος έχει μέγεθος 2 εκατοστά ή μικρότερο -ή δεν εντοπίζεται (T1 ή T0) και ισχύει ένα από τα παρακάτω: <ul style="list-style-type: none"> - Έχει επεκταθεί σε 1 ή 3 μασχαλιαίους λεμφαδένες > 2 χιλ. - Θετικοί έσω μαστικοί λεμφαδένες (N1b) - Έχει επεκταθεί σε 1 έως 3 μασχαλιαίους και έσω μαστικούς λεμφαδένες (N1c) • Ο όγκος είναι μεγαλύτερος από 2 εκατοστά και μικρότερος από 5 εκατοστά (T2), αλλά δεν έχει επεκταθεί στους λεμφαδένες (N0)
Στάδιο IIB	<p>Στάδιο IIB: Ισχύει ένα από τα παρακάτω:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ο όγκος είναι μεγαλύτερος από 2 εκατοστά και μικρότερος από 5 εκατοστά (T2), και έχει επεκταθεί σε 1 έως 3 μασχαλιαίους λεμφαδένες και / ή θετικοί οι έσω μαστικοί λεμφαδένες (N1), ή • Ο όγκος είναι μεγαλύτερος από 5 εκατοστά, αλλά δεν έχει διεισδύσει στο θωρακικό τοίχωμα ή στο δέρμα και δεν έχει εξαπλωθεί στους λεμφαδένες (T3). <p>Στάδιο IIIA: Ισχύει ένα από τα παρακάτω:</p>
Στάδιο IIIA	<ul style="list-style-type: none"> • Ο όγκος δεν είναι μεγαλύτερος από 5 εκατοστά -ή δεν εντοπίζεται (T0 ή T2), έχει επεκταθεί σε 4 έως 9 μασχαλιαίους λεμφαδένες ή έχει προκαλέσει διόγκωση των έσω μαστικών λεμφαδένων (N2), ή • Ο όγκος είναι μεγαλύτερος από 5 εκατοστά, αλλά δεν έχει διεισδύσει στο θωρακικό τοίχωμα ή το δέρμα (T3). Έχει επεκταθεί σε 1 έως 9 μασχαλιαίους λεμφαδένες ή στους έσω μαστικούς λεμφαδένες (N1 ή N2).
Στάδιο IIIB	<p>Στάδιο IIIB: Ο όγκος έχει διεισδύσει στο θωρακικό τοίχωμα ή το δέρμα (T4) και ισχύει ένα από τα παρακάτω:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Δεν έχει επεκταθεί στους λεμφαδένες (N0) - Έχει επεκταθεί σε 1 έως 3 λεμφαδένες και / ή η βιοψία του φρουρού λεμφαδένων αποκαλύπτει μικρά καρκινώματα στους έσω μαστικούς λεμφαδένες (N1) - Έχει επεκταθεί σε 4 έως 9 μασχαλιαίους λεμφαδένες ή έχει προκαλέσει διόγκωση των έσω μαστικών λεμφαδένων (N2).
Στάδιο IV	Μεταστατικός καρκίνος: ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος, όπως οι πνεύμονες, τα οστά ή το ήπαρ

1.2 Επιδημιολογία του καρκίνου

Όσον αφορά την επίπτωση του καρκίνου στην Ευρώπη για το 2012, περισσότερες από 3,4 εκατ. νέες περιπτώσεις διαγιγνώσκονται, 53% (1.8εκατ) σε άντρες και 47%

(1.6εκατ) στις γυναίκες. Οι πιο συχνές εντοπίσεις της νόσου είναι ο καρκίνος του μαστού (464,000 περιπτώσεις, 13.5% όλων των καρκίνων), ακολουθούμενος από τον καρκίνο του εντέρου (447,000, 13.0%), του προστάτη (417,000, 12.1%) και του πνεύμονα (410,000, 11.9%). Αυτοί οι 4 τύποι καρκίνου αποτελούν (50.5%) την εκτιμώμενη συνολικά επιβάρυνση του καρκίνου στην Ευρώπη το 2012 [Farley 2012]. Για τους άντρες οι πιο συχνές εντοπίσεις είναι ο προστάτης (22.8% του συνόλου των καρκίνων), ο πνεύμονας (291,000, 15.9%), ο κολοορθικός καρκίνος (242,000, 13.2%) και ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης (118,000, 6.5%). Στις γυναίκες ο πιο συχνός καρκίνος είναι ο μαστός με μεγάλη διάφορα από τους άλλους τύπους (28.8% του συνόλου των καρκίνων), ακολουθούμενος από τον κολοορθικό (205,000, 12.7%), του πνεύμονα (119,000, 7.4%) και του τραχήλου της μήτρας (99,000, 6.1%). Το σύνολο των θανάτων στην Ευρώπη το 2012 από τον καρκίνο ήταν 1,75 εκατ, εκ των οποίων το 56% (976,000) ήταν άντρες και το 44% (779,000) γυναίκες. Με τον καρκίνο του πνεύμονα (353,000, 20%) να αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου και τον καρκίνο του μαστού την τρίτη (131,000, 7.5%) Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου για τις γυναίκες (131,000, 16.8%). [Ferlay 2014, Ferlay 2010].

Στον **πίνακα 2** απεικονίζονται ο αριθμός των νέων περιπτώσεων καρκίνου στην Ευρώπη για το 2012.

Πίνακας 2: Αριθμός νέων περιστατικών καρκίνου στην Ευρώπη το 2012

Νέες περιπτώσεις καρκίνου 2012			
Άντρες	Αριθμός	Γυναίκες	Αριθμός
Πνεύμονας	1.241.600	Μαστός	1.676.600
Προστάτης	1.111.700	Κολοορθικός	614.300
Κολοορθικός	746.300	Πνεύμονας	583.100
Στόμαχος	631.300	Τραχ. Μήτρας	527.600
Ήπαρ	554.400	Στόμαχος	320.300
Ουροδόχος Κύστη	323.00	Ενδομητρίου	319.600
Οισοφάγος	217.600	Ωοθηκών	238.700
Non-Hodgkin λέμφωμα	217.600	Θυρεοειδούς	229.900
Νεφρός	213.900	Ήπαρ	228.100
Λευχαιμία	200.700	Non-Hodgkin λέμφωμα	168.100
Άλλοι Τύποι	7.427.100	Άλλοι Τύποι	6.663.000

Υπάρχουν διαφορές στην επίπτωση των διαφόρων τύπου καρκίνου μεταξύ των ευρωπαϊκών χωρών και αυτό αντικατοπτρίζει τη πολυποικιλότητα των διαφορετικών συστημάτων υγείας καθώς και τις πολιτικές που ακολουθούνται από το κάθε κράτος όσον αφορά την υγεία. Για παράδειγμα αντικατοπτρίζει ποσό οργανωμένος είναι ο προσυμπτωματικός έλεγχος που αφορά τον καρκίνο του μαστού, τον καρκίνο του προστάτη, τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας καθώς και τον κολοορθρικό καρκίνο. Επίσης σημαντικό ρόλο παίζουν και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες καθώς και ανισότητες αναμεσα στην οικονομική ανάπτυξη των χωρών, άρα και στην εφαρμογή πολιτικών προαγωγής υγείας καθώς και στην αποτελεσματική υλοποίηση μέτρων για την αντιμετώπιση του καρκίνου.

Όσον αφορά την Κύπρο, επειδή δεν υπάρχει πληθώρα δημοσιευμένων μελετών υπολογίζεται σύμφωνα με τα δεδομένα του Εθνικού Αρχείου Καρκίνου ότι ο τύπος καρκίνου με τη μεγαλύτερη επίπτωση στους άντρες είναι ο καρκίνος του προστάτη και του πνεύμονα και ακολουθεί ο κολοορθρικός καρκίνος ενώ για τις γυναίκες είναι ο καρκίνος του μαστού, ο κολοορθρικός και του πνεύμονα. Ο αριθμός των νέων περιστατικών που διαγιγνώσκονται με καρκίνο είναι 104 άτομα ανά 100.000 πληθυσμού και η θνητότητα είναι 26 άτομα ανά 100000 πληθυσμού [Ferlay 2014, Ferlay 2010].

Όσον αφορά τον καρκίνο του μαστού γενικά είναι ο πιο συχνός στις γυναίκες σε όλη την Ευρώπη για το 2012. Υπάρχει διαφορετική κατανομή στις διάφορες χώρες της Ευρώπης από 49-148 ανά 100.000 κάτοικους με ξεκάθαρη γεωγραφική κατανομή. Υψηλή επίπτωση εμφανίζεται στη Δυτική Ευρώπη, καθώς και στη Βόρεια Ευρώπη σε αντίθεση στην Ανατολική Ευρώπη το ποσοστό εμφάνισης είναι πολύ μικρότερο. [Ferlay 2014, Ferlay 2010]. Στον πίνακα 3 απεικονίζεται ο αριθμός των νέων περιπτώσεων καρκίνου μαστού στην Ευρώπη για το 2012.

Πίνακας 3: Αριθμός νεών περιστατικών καρκίνου του μαστού για το 2012

Επίπτωση του Καρκίνου του Μαστού στην Ευρώπη για το 2012	
Χώρες	Αριθμός
Βέλγιο	147
Δανία	142,8
Γαλλία	137
Ισλανδία	131
Ολλανδία	131,3
Ηνωμ. Βασίλειο	129
Γερμανία	122.0
Φιλανδία	121
Ιταλία	118.0
Σουηδία	108.2
Κύπρος	104.3
Νορβηγία	98.4
Σερβία	92.3
Αυστρία	90.7
Ρωσία	60.7
Ελλάδα	58.6
Ουκρανία	54.0

Η επίπτωση του καρκίνου μαστού στη Κύπρο είναι αρκετά υψηλή συγκριτικά με τα δεδομένα άλλων χωρών όπως φαίνεται από τον **Πίνακα 3**, αποτελεί το συχνότερο καρκίνο στις γυναίκες με ποσοστό εμφάνισης 104,3 ανά 100.000 πληθυσμού για το 2012. Η θνητότητα είναι αρκετά μικρή 21,4 ανά 100000 για το 2012. Να αναφέρουμε ότι τα ανωτέρω στοιχεία είναι η εκτίμηση για τη χώρα για το 2012 σύμφωνα με διεθνείς πηγές [Ferlay J 2014]. Οι διάφορες που παρατηρούνται στην επίπτωση του καρκίνου του μαστού ανάμεσα στις Ευρωπαϊκές χώρες μπορεί να οφείλεται σε πολλούς παράγοντες που σχετίζονται με την έκταση και το είδος του προσυμπτωματικού ελέγχου, διάφορες στη επικράτηση και κατανομή γνωστών παραγόντων κίνδυνου [Ferlay 2012].

Εκτός από την επίπτωση εκείνο που εξετάζεται είναι και το ποσοστό θνητότητας το οποίο είναι υψηλότερο στις χώρες Βόρειας και της Νότιας Ευρώπης. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από την υψηλή επίπτωση της νόσου στις χώρες της Βόρειας Ευρώπης, ενώ στις Νότιες να αποτελεί μια ένδειξη δυσμενούς επιβίωσης και πιο επιθετικών τύπων καρκίνου του μαστού. Μείωση της θνητότητας στην Ευρώπη σε σχέση με τα ποσοστά στην αρχή της δεκαετίας του 1990 που αναφέρεται σε πολλές μελέτες μπορεί να οφείλεται στη χρήση της μαστογραφίας, στην ευαισθητοποίηση του κοινού [Ferlay,

2012] αλλά και στη βελτίωση των θεραπειών [De Santis C 2011, Ferlay J, 2010, Key TJ 2001].

Όσον αφορά την Κύπρο η μειωμένη θνητότητα σε σχέση με την αυξημένη επίπτωση του αριθμού των περιστατικών μπορεί να οφείλεται στην καλή οργάνωση του προσυμπτωματικού ελέγχου. Το πρόγραμμα ξεκίνησε το 2004 στη Λευκωσία και αναπτύχθηκε σε όλη τη χώρα μέχρι το 2007, και προσφέρει μαστογραφία σε όλες τις γυναίκες ηλικίας 50-69 ετών [Farazi PA 2012]. Επίσης τριπλασιάστηκε ο αριθμός των περιστατικών ζήτησης μαστογραφίας τα τελευταία χρόνια στα νοσοκομεία από 8174 το 2000 αυξήθηκε σε 24,643 το 2010. Η θνητότητα από το 2004 έως το 2010 δεν έδειξε σημαντική μείωση από 15,1 το 2004 διαμορφώθηκε το 2010 στο 13,1 ανά 100000 πληθυσμού. Το ποσοστό της θνητότητας ανά 100000 για το 2012 είναι 21, 2 ανά 100000 για το 2012, σύμφωνα με διεθνή μελέτη [Farazi PA 2012]. Η έγκαιρη διάγνωση καρκίνου του μαστού, σε συνδυασμό με την εφαρμογή σύγχρονων τεχνικών προσυμπτωματικού ελέγχου, προηγμένων θεραπειών έχουν συμβάλει στη σημαντική μείωση της θνησιμότητας στις αναπτυγμένες χώρες.

1.3 Αιτιοπαθογένεια

Τα αίτια του καρκίνου δεν είναι γνωστά υπάρχουν όμως πολλοί παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί [Perou CM 2000]. Στους μείζονες παράγοντες κινδύνου καταγράφονται οι κάτωθι:

Φύλο: γνωρίζουμε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου είναι 100σταπλάσιος στα θήλεα άτομα.

Ηλικία: Η επίπτωση αυξάνει με την ηλικία, διπλασιάζεται κάθε δεκαετία μέχρι την εμμηνόπαυση, όπου μετά παρατηρείται μείωση της συχνότητας εμφάνισης [Willett WC 2000, Brinton LA] .

Γεωγραφική επίπτωση: Η εμφάνιση της νόσου μεταξύ των χωρών διαφέρει, συγκεκριμένα έχει παρατηρηθεί ότι η επίπτωση της νόσου στις δυτικές χώρες είναι πενταπλάσια σε σχέση με τις ανατολικές χώρες. Είναι χαρακτηριστικό το παράδειγμα που αναφέρεται στη βιβλιογραφία για γυναίκες που μετανάστευσαν από τη Χαβάη στην Ιαπωνία, και στη δεύτερη και τρίτη γενιά, η πιθανότητα εμφάνισης του καρκίνου του μαστού ήταν μικρότερη από των γυναικών της χώρας προέλευσης τους καταδεικνύοντας ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι σημαντικότεροι από τους γενετικούς παράγοντες [Willett WC 2000]

Ηλικία στην πρώτη εγκυμοσύνη: Η μη γονιμότητα και η μεγάλη ηλικία πρώτης εγκυμοσύνης αυξάνει τον κίνδυνο για ΚΜ. Το μεγαλύτερο κίνδυνο διατρέχουν οι γυναίκες που τεκνοποιούν μετά την ηλικία των 35 ετών, που είναι περίπου ίδιος με τις άτεκνες [Willett WC 2000].

Γενετικοί παράγοντες: που σχετίζονται με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΚΜ έχει αποδειχτεί ότι οφείλονται σε κληρονομικές βλάβες στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA και κυρίως στα γονίδια BRCA1 –BRCA2 και σχετίζονται σημαντικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Περίπου 10% του ΚΜ στις δυτικές χώρες οφείλεται στη γενετική προδιάθεση. Δεν είναι γνωστός ακόμη ο αριθμός των γονιδίων που μπορεί να συμμετέχουν στην ανάπτυξη ΚΜ. Έχουν αναγνωρισθεί δυο γονίδια, τα BRCA1 και BRCA2, τα οποία βρίσκονται στα χρωμοσώματα 17 και 13 αντιστοίχως, καθώς εκφράζονται σε σημαντική αναλογία σε οικογένειες υψηλού κινδύνου- οικογένειες που έχουν 4 ή περισσότερα μέλη με ΚΜ. Τα γονίδια αυτά θεωρούνται υπεύθυνα για το ήμισυ των περιπτώσεων του κληρονομούμενου καρκίνου μαστού και ωοθηκών. Οι περισσότερες περιπτώσεις που είναι φορείς των μεταλλάξεων εμφανίζονται πριν την ηλικία των 65 ετών [Graeser MK 2009, Black DM 1994].

Οικογενής καρκίνος μαστού: Τα κριτήρια εντόπισης ατόμων με αυξημένο κίνδυνο είναι ένας ή περισσότεροι συγγενείς 1ου ή 2ου βαθμού που εκδήλωσαν ΚΜ σε νεαρή ηλικία, άρρεν συγγενής 1ου βαθμού με ΚΜ, δύο ή περισσότεροι συγγενείς που εμφάνισαν ΚΜ σε οποιαδήποτε ηλικία. Οι κατηγορίες αυτές καθορίζουν τις γυναίκες που έχουν τρεις ή περισσότερες φορές αυξημένο κίνδυνο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό [Graeser MK 2009].

Ιστολογικοί παράγοντες: Γυναίκες με προηγούμενη καλοήγη επιθηλιακή υπερπλασία στο μαστό έχουν αυξημένο κίνδυνο 4 με 5 φορές για ΚΜ. Γυναίκες με κύστεις, ινοαδενώματα, θηλώματα και επιθηλιακή υπερπλασία έχουν αυξημένο κίνδυνο (1.5-3 φορές περισσότερο) σε σχέση με τις γυναίκες που δεν παρουσιάζουν αυτές τις αλλαγές. Ακτινοβολία: Διπλάσιος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού παρατηρήθηκε σε γυναίκες που εκτέθηκαν στην ακτινοβολία στη διάρκεια του δεύτερου παγκοσμίου πολέμου. Η έκθεση στην ακτινοβολία αυξάνει το κίνδυνο ανάπτυξης ΚΜ, ιδιαίτερα όταν η έκθεση πραγματοποιείται κατά τη ανάπτυξη του μαστικού αδένου.

Στους ελάσσονες παράγοντες κινδύνου εντάσσονται οι εξής:

Αναπαραγωγικό ιστορικό: Οι γυναίκες που έχουν πρώιμη εμμηναρχή και όψιμη εμμηνόπαυση έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού (εμμηναρχή πριν από την ηλικία των 12 χρόνων και εμμηνόπαυση μετά τα 55 έτη).

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μετά την εμμηνόπαυση: Είναι αξιοσημείωτη η παρατηρούμενη μείωση ΚΜ και της θνησιμότητας στις ΗΠΑ την τελευταία δεκαετία. Η μείωση παρατηρήθηκε στις γυναίκες άνω των 50 ετών και αφορούσε κυρίως σε καρκίνους με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς (ER+ και/ή PR+). Η μείωση αυτή συσχετίζεται με την ταυτόχρονη μείωση της χρήσης της ορμονικής υποκατάστασης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [Yager JD, 2006].

Διατροφικοί παράγοντες –τρόπος ζωής: Παχυσαρκία, έλλειψη άσκησης, κάπνισμα και κατανάλωση οινοπνεύματος [de Batlle J 2014]

Συγκεκριμένα όσον αφορά τον Κυπριακό πληθυσμό οι πιο συχνοί παράγοντες κινδύνου αιτίες που έχουν μελετηθεί και ενοχοποιούνται είναι το οικογενειακό ιστορικό, ενώ η καθυστερημένη εμμηναρχή και ο θηλασμός αποτελούν παράγοντες προστασίας για τις Κύπριες [Farazi, 2012].

1.4Θεραπευτική αντιμετώπιση Καρκίνου του Μαστού

Οι γυναίκες που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του μαστού πρέπει να αντιμετωπίζονται εξατομικευμένα, ανάλογα με τις ανάγκες τους και τις εμπειρίες τους και με ολιστικό τρόπο σε αυτό το κρίσιμο σημείο της ζωής τους. Η θεραπεία του ΚΜ είναι περιπλοκή και πρέπει να λαμβάνει υπόψη τις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές ανάλογα με το στάδιο της νόσου, τις επιπλοκές αλλά και τα αναμενόμενα αποτελέσματα από τη θεραπεία. Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας εξαρτάται από το κλινικό στάδιο της νόσου, τον ιστολογικό τύπο του νεοπλάσματος και την ορμονική δραστηριότητα τόσο της ασθενούς όσο και του νεοπλάσματος. Η ασθενής επιβάλλεται να ενημερώνεται για τη λήψη των θεραπευτικών αποφάσεων και να λαμβάνει ενεργά μέρος στην επιλογή της θεραπείας της. Σήμερα στις περισσότερες χώρες της Ευρώπης, αλλά και στην Κύπρο υπάρχουν οργανωμένες πολυδύναμες ομάδες πολλών ειδικοτήτων που σχεδιάζουν την προτεινόμενη θεραπεία της ασθενούς και αποτελούνται από: το χειρουργό, τον παθολόγο- ογκολόγο, τον ακτινοθεραπευτή-ογκολόγο, τον παθολογοανατόμο, τον πλαστικό χειρουργό, τον ψυχολόγο, το γενετιστή και γιατρούς που ασχολούνται με τη γονιμότητα, όσον αφορά τις νεαρές γυναίκες, και έχουν ως

στόχο την παροχή της καλύτερης επιστημονικά θεραπείας. Μελέτες επιβεβαιώνουν ότι όταν η αντιμετώπιση καθώς και η θεραπευτική απόφαση λαμβάνονται από τις οργανωμένες μονάδες ειδικών το θεραπευτικό αποτέλεσμα είναι το καλύτερο για την ασθενή [Ingram DM 2005, Spilsbury K 2005].

Οι θεραπείες για τα αρχικά στάδια περιλαμβάνουν τα εξής: τη χειρουργική επέμβαση, την ακτινοθεραπεία και την ορμονοθεραπεία καθώς και τη χορήγηση βιολογικών παραγόντων. Η χειρουργική θεραπεία του μαστού περιλαμβάνει τη διατήρηση του μαστού, ονομάζεται ογκεκτομή ή ευρεία εκτομή και είναι η θεραπεία που προτιμάται για το 70% των γυναικών αρχικού σταδίου (στάδιο I και II) [Spilsbury K 2005]. Η χειρουργική εξαίρεση τμήματος του μαστού ακολουθείται από ακτινοθεραπεία γιατί με αυτό τον τρόπο αυξάνεται ο τοπικός έλεγχος κατά 30% και αποφεύγεται η τοπική υποτροπή της νόσου, ιδιαίτερα σε ασθενείς με θετικά χειρουργικά όρια [Fisher B 2002]. Επίσης η ΑΚΘ αυξάνει την επιβίωση εξαιτίας της μείωσης του ποσοστού των τοπικών υποτροπών [Shukla HS 1999, Vinh-Hung V 2004]. Η ασθενής καλό είναι να υποβληθεί σε ΑΚΘ 4 έως 12 εβδομάδες μετά τη χειρουργική εξαίρεση. Εάν μετά το χειρουργείο ακολουθήσει η χημειοθεραπεία τότε η ακτινοθεραπεία ακολουθεί σε διάστημα 4 εβδομάδων. Βέβαια αρκετές ασθενείς δεν προτιμούν τη διατήρηση του μαστού μαζί με την ΑΚΘ και υποβάλλονται σε μαστεκτομή. Η διατήρησή του μαστού γενικά αντενδείκνυται όταν : οι γυναίκες έχουν μεγάλο μέγεθος όγκου σε σχέση με το μέγεθος του μαζικού αδένου, πολυεστιακή νόσο (πολλαπλούς όγκους σε όλο το μαζικό αδένου), ή τοπική υποτροπή μετά από προηγηθείσα ΑΚΘ στην περιοχή του θωρακικού τοιχώματος. Επίσης σχετική ένδειξη της μαστεκτομής είναι οι νόσοι του κολλαγόνου ιστού ή αγγειακές διαταραχές γιατί η ΑΚΘ σε αυτές τις περιπτώσεις δεν έχει το αναμενόμενο κοσμητικό αποτέλεσμα.

Μαστεκτομή (+/- ΑΚΘ/αποκατάσταση του μαστού) μπορεί να γίνει σε ασθενείς που η διατήρηση του μαστού είναι αδύνατη ή μη επιθυμητή. Συγκεκριμένα: Προτίμηση της ασθενούς, μεγάλο μέγεθος όγκου σε σχέση με το μέγεθος του μαστού που οδηγεί σε άσχημο αισθητικό αποτέλεσμα, πολυκεντρική νόσος: δυο ή περισσότεροι όγκοι σε διαφορετικά τεταρτημόρια, υποτροπή της νόσου για την οποία είχε επακολουθήσει ΑΚΘ στο μαστό, εγκυμοσύνη (δευτερο και πρώτο τρίμηνο) που δεν μπορεί να γίνει ΑΚΘ, όταν η ΑΚΘ είναι σε μη προσβάσιμη γεωγραφική περιοχή για την ασθενή. Αξίζει να σημειωθεί ότι πολλές γυναίκες μετά τη μαστεκτομή υποβάλλονται σε αποκατάσταση του μαστού, η οποία μπορεί να γίνει ταυτόχρονα με τη μαστεκτομή, αλλά και σε δεύτερο χρόνο [Jagsi R 2015]. Γενικά οι γυναίκες αρχικού σταδίου που θα

υποβληθούν σε μαστεκτομή μπορεί να μη χρειάζεται να κάνουν μετεγχειρητική ΑΚΘ [Overgaard, 1997]. Η μετεγχειρητική ΑΚΘ στο θωρακικό τοίχωμα συνίσταται σε ασθενείς με όγκους μεγαλύτερους από 5 εκ ή όταν περισσότεροι από 4 λεμφαδένες της μασχάλης έχουν διήθηση από καρκινικά κύτταρα. Υπάρχει όμως και η ένδειξη ότι η μετεγχειρητική ΑΚΘ της μασχάλης αυξάνει την επιβίωση ακόμη και όταν 1 έως 3 ΛΜΦ είναι διηθημένοι [Pierce L, 2000].

Οι προτεινόμενες θεραπείες των μασχαλαίων λεμφαδένων είναι: η βιοψία λεμφαδένα φρουρού, καθαρισμός των λεμφαδένων της μασχάλης είναι η παραδοσιακή μέθοδος χειρουργείου όπου έχει τα εξής πλεονεκτήματα: σταδιοποιείται πλήρως η μασχάλη αφαιρείται το επίπεδο I και II των ΛΜΦ και είμαστε γνώστες της κατάστασης στη μασχάλη και είναι χρήσιμο ειδικά όταν υπάρχει μεγάλο φορτίο νόσου ή συνδυασμός των ανωτέρω τεχνικών, σε μερικές ασθενείς πιο μεγάλης ηλικίας παρακολούθηση ή ακτινοθεραπεία της μασχάλης. [National Breast Cancer Centre Early Breast 2001, Silberman AW 2004, Bentzen SM 2000]. Τα μειονέκτημα από το λεμφαδενικό καθαρισμό είναι ότι το 20-25% των ασθενών εμφανίζουν λεμφοίδημα (μετρίου ή σοβαρού βαθμού). Επίσης αιμωδίες του άνω άκρου και δυσκολία στην κίνηση του ώμου [Krang 2007, Morrow M 2002]. Η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού σε πολλές γυναίκες αποτελεί τη συνήθη θεραπευτική τακτική ειδικά σε αυτές που έχουν μικρό μέγεθος όγκου. Σήμερα γνωρίζουμε ότι οι ασθενείς με αρνητικό το ΛΜΦ φρουρό δεν έχουν διηθημένους τους υπόλοιπους ΛΜΦ άρα δε χρειάζεται να υποβληθούν σε περαιτέρω λεμφαδενικό καθαρισμό της μασχάλης. Έτσι σήμερα έχει μειωθεί το ποσοστό των γυναικών που υποβάλλονται σε λεμφαδενικό καθαρισμό. Η ΑΚΘ της μασχάλης έχει τις ακόλουθες ενδείξεις:

- σε ασθενείς που έχουν άσχημη κλινική εικόνα και δεν μπορούν να είναι υποψήφιοι για χειρουργείο στη μασχάλη
- όταν είναι θετικός ο ΛΜΦ φρουρός και χρειάζεται δεύτερη εγχείρηση για ΛΜΦ καθαρισμό και η ασθενής δεν το επιθυμεί
- ακολουθεί το ΛΜΦ καθαρισμό όταν υπάρχει επέκταση της νόσου στη μασχάλη.

Η θεραπεία της μασχάλης: είναι σημαντικό σημείο της αντιμετώπισης του ΚΜ και προσφέρει σημαντικές πληροφορίες γιατί σχετίζεται με τη σταδιοποίηση. Επίσης αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για την επιβίωση ανεξάρτητο από το στάδιο της νόσου, το μέγεθος του όγκου, αλλά και τη διαφοροποίηση του [Fisher B

1983]. Επίσης η κατάσταση των ΛΜΦ είναι καθοριστικός παράγοντας για το εάν θα δοθεί ή όχι η ΧΜΘ [Shukla HS 1999].

Συστημική θεραπεία: παρόλη την τοπική θεραπεία πάντα παραμένει ο κίνδυνος της μεταστατικής νόσου, ο οποίος σχετίζεται με τα χαρακτηριστικά του όγκου όπως το μέγεθος και τη διαφοροποίηση και με την ύπαρξη ή όχι θετικών λεμφαδένων. Περιλαμβάνει την ορμονοθεραπεία με ταμοξιφαίνη ή αναστολέα αρωματάσης και καταστολή των ωοθηκών, και τη χημειοθεραπεία δηλαδή τη χορήγηση φαρμάκων που καταστρέφουν οποιαδήποτε νεοπλασματικά κύτταρα που μπορεί να έχουν εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματός, χωρίς να μπορούν να ανιχνευθούν. Η λήψη ορμονοθεραπείας μειώνει τον κίνδυνο της υποτροπής και αυξάνει την επιβίωση.[Clarke 2008, Osborne 1998, Forbes 2008, Gray 2008].

Η χημειοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί πριν από το χειρουργείο με στόχο την εξάλειψη του όγκου ή τη σμίκρυνση του για να είναι εφικτή η χειρουργική παρέμβαση. Για να δοθεί η κυτταροτοξική θεραπεία λαμβάνονται υπόψη παράγοντες της ασθενούς όπως η ηλικία, η εμμηνοπαυσιακή κατάσταση, οι προτιμήσεις της ασθενούς, στοιχεία της ιστοπαθολογικής –όγκου όπως το μέγεθος του όγκου, η κατάσταση των λεμφαδένων, η διαφοροποίηση του όγκου και η κατάσταση των ορμονουποδοχέων. Αλλά και οι παράγοντες θεραπείας όπως η εγγύτητα των υπηρεσιών υγείας. Υπάρχουν τρεις μεγάλες μελέτες που δείχνουν ότι η χορήγηση χημειοθεραπείας επί ενδείξεων (όταν το ποσοστό αύξησης στην επιβίωση είναι περισσότερο από 5%) αυξάνει την επιβίωση και μειώνει τη μεταστατική νόσο. Η ΧΜΘ: μπορεί να είναι επικουρική μετά το χειρουργείο η νέο-επικουρική πριν το χειρουργείο [EBCTCG 2005, Popart 2008, Jones 2006, Goldstein 2008, Hutchins 2005, Powles TJ 1998]. Πολλοί συνδυασμοί χημειοθεραπευτικών φαρμάκων έχουν χρησιμοποιηθεί. Σήμερα προτιμώνται τα σχήματα με τις ταξάνες και τις ανθρακυκλίνες. Όλα τα φάρμακα έχουν σοβαρές παρενέργειες όπως ναυτία και εμέτους, αλωπεκία και μυελοκαταστολή. Ειδικά στις γυναίκες πριν τα σαράντα οδηγούν σε πρόωρη εμμηνόπαυση και μη γονιμότητα,.

Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται οι στοχευμένες θεραπείες: όπου το φάρμακο στοχεύει σε κάποιο υποδοχέα του όγκου. Ο πιο γνωστός ονομάζεται Trastuzumab (Herceptin®), είναι ένα μονόκλωνο αντίσωμα που καταστέλλει τον υποδοχέα του EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) Περίπου το 20% των ασθενών εκφράζει αυτόν τον υποδοχέα [Winer EP 2005, Piccart – Gebhatr MJ 2005].

1.5 Ο ρόλος της Ακτινοθεραπείας

Με την εισαγωγή των σύγχρονων μηχανημάτων (γραμμικοί επιταχυντές) αλλά και τη χρήση νέων τεχνικών επήλθε επανάσταση στην ακτινοθεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού. Οι νέες τεχνικές χρησιμοποίησαν τους ηλεκτρονικούς υπολογιστές αλλά και την ιατρική απεικόνιση. Με αυτό τον τρόπο είναι εφικτό να προφυλάσσονται κρίσιμα όργανα κατά την ακτινοθεραπεία του μαστικού αδένου όπως η καρδιά, ο πνεύμονας, το βραχιόνιο πλέγμα και η κεφαλή του βραχιονίου οστού [Perez C and Brady L. 2000, Burstein H, 2011]. Οι νέες τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν είναι η τεχνική της τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας (3-D conformal radiotherapy, 3D-CRT), που περιορίζει τη δόση στην καρδιά και στους πνεύμονες, ενώ παρέχει καλύτερη κατανομή της δόσης στον ακτινοβολούμενο όγκο (-μαζικός αδένου). Αυτό επιτυγχάνεται με τη χρήση εξατομικευμένων εκμαγείων διαμόρφωσης της δέσμης ακτινοβολίας ή ακόμη και πολύφυλλων διαφραγμάτων (multi leaf collimator, MLC). Έτσι την εποχή των συμβατικών τετράγωνων ή παραλληλόγραμμων δεσμών, διαδέχεται η εποχή όπου η ακτινοβολία προσαρμόζεται γύρω από την περιοχή του όγκου-στόχου. Όμως, σημαντικό τμήμα της καρδιάς και του πνευμονικού ιστού εξακολουθεί να συμπεριλαμβάνεται στην περιοχή ακτινοβολίας, με επακόλουθο την συνέχιση της εμφάνισης επίπονων παρενεργειών. Παρά την αποτελεσματικότητα της και την μεθοδολογική εξέλιξη της, η ακτινοθεραπεία δεν καθιερώνεται ως βασικό σκέλος της θεραπευτικής αντιμετώπισης του καρκίνου του μαστού έως την τελευταία εικοσαετία [Hoppe R 2010, Perez 2008].

Τέλος, στις αρχές της τρέχουσας δεκαετίας εμφανίζεται η μεταβαλλόμενη ένταση ακτινοβολία, [Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT)]. Πρόκειται για προηγμένο τρόπο ακτινοθεραπείας, όπου η δόση ακτινοβολίας προσαρμόζεται στην τρισδιάστατη (3D) μορφή του όγκου, μεταβάλλοντας και ελέγχοντας την ένταση της δέσμης ακτινοβολίας, με σκοπό την εναπόθεση υψηλής δόσης στον όγκο-στόχο, και ελαχιστοποιώντας την έκθεση στην ακτινοβολία των γειτονικών φυσιολογικών ιστών. Σήμερα, εφαρμόζεται και η θεραπεία όπου η ακτινοθεραπεία καθοδηγείται από την απεικόνιση [Image Guided Radiation Therapy (IGRT)], η οποία αποτελεί ακτινοθεραπεία υψηλής γεωμετρικής ακρίβειας που επιτρέπει την παρατήρηση των αλλαγών των διαστάσεων, της θέσης και του σχήματος της περιοχής ενδιαφέροντος κατά τη διάρκεια της ακτινοβολίας. Μια ακόμη επιπλέον βοήθεια στην ακτινοθεραπεία του ΚΜ είναι και το σύστημα που βοηθά τον συγχρονισμό της ακτινοβολίας με την αναπνοή του ασθενή (Respiratory Gated Radiotherapy) ώστε η

ακτινοβολία να προσπίπτει πάντα στον όγκο στόχο, ανεξάρτητα από τις κινήσεις που προκαλούνται από την αναπνοή. Τέλος, από τις τελευταίες τεχνολογικές εφευρέσεις στο χώρο της ακτινοθεραπείας είναι η διαμορφούμενης έντασης ακτινοθεραπεία τόξου [Arc Modulated Radiation Therapy AMRT)], που δίδει μια τρισδιάστατη κατανομή δόσης με υψηλή ακρίβεια σε μια μόνο περιστροφή 360 μοιρών του γραμμικού επιταχυντή, κατά την οποία διαμορφώνεται σε κάθε γωνία-πεδίο το σχήμα του προς ακτινοβολία όγκου, και αυξομειώνεται η ακτινοθεραπευτική δόση σε πολύ μικρότερο χρόνο από εκείνο των λοιπών τεχνικών.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης η δυνατότητα της μερικής ακτινοβολήσης του μαστού που περιλαμβάνει τη βραχυθεραπεία, την τρισδιάστατη σύμμορφη εξωτερική ακτινοθεραπεία (IMRT) ή τη διεγχειρητική ακτινοθεραπεία [Liebel 2008, Perez 2008]. Παρόλα τα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα, τα πιο πρόσφατα δεδομένα προτείνουν τη μερική ακτινοβολήση μόνο στα πλαίσια κλινικών μελετών, έως ότου προκύψουν αποτελέσματα μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών.

Όλες αυτές οι εξελίξεις στην καθοδηγούμενη θεραπεία του ΚΜ έχουν σκοπό τη χορήγηση υψηλότερων και αποτελεσματικότερων δόσεων ακτινοβολίας με ταυτόχρονη προστασία των φυσιολογικών ιστών. Όταν εφαρμόζονται σωστά όλες οι τεχνικές προσφέρουν μεγάλη ακρίβεια, συμβάλλουν στη βελτίωση της κατανομής της δόσης και μειώνουν την εμφάνιση και τη σοβαρότητα των επιπλοκών στο αναπνευστικό και το καρδιαγγειακό σύστημα. Αναμένεται ότι πρόοδος θα εξακολουθήσει να σημειώνεται με τη δημιουργία νέων, ασφαλέστερων και βελτιωμένων ακτινοθεραπευτικών τεχνικών και το συνδυασμό τους με τη συστηματική θεραπεία [Hoppe R 2010, Perez 2008].

1.6 Ενδείξεις για την εφαρμογή ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του μαστού

Δεκαετίες εφαρμογών καθιέρωσαν πλέον τον ρόλο της ακτινοθεραπείας ως μία από τις κύριες θεραπείες στην τοπικοπεριοχική θεραπεία του ΚΜ. Βάσει των πιο πρόσφατων δεδομένων, οι ενδείξεις της ακτινοθεραπείας στο νεοδιαγνωσθέν, μη μεταστατικό καρκίνο του μαστού είναι:

Η μετεγχειρητική ΑΚΘ είναι η συχνότερα εφαρμοζόμενη. Έχει το πλεονέκτημα ότι ακολουθεί την εγχείρηση και σταδιοποιείται με ακρίβεια η κακοήθεια και εκτιμάται λεπτομερώς η μακροσκοπική και η μικροσκοπική εικόνα της νόσου, μέσω της παθολογοανατομικής έκθεσης. Η ΑΚΘ καταστρέφει τις υποκλινικές εστίες των

κακοήθων κυττάρων που παραμένουν μετά τη χειρουργική επέμβαση, συμπεριλαμβανομένων και των λεμφαδενικών μεταστάσεων, όταν ακτινοβολούνται. Εφαρμόζεται όταν υπάρχει υπολειπόμενη νόσος ή η νόσος είναι κοντά στα χειρουργικά όρια (συμπληρωματική ΑΚΘ στην κοίτη) και όταν αυξάνεται η πιθανότητα υποτροπής της νόσου στην κοίτη του όγκου ή στην ευρύτερη περιοχή, οι οποίες επιβεβαιώνονται από τα παθολογοανατομικά ευρήματα (επικουρική ή προφυλακτική ΑΚΘ).

Η ΑΚΘ χορηγείται μετά από :

- Συντηρητική επέμβαση στο μαστό τόσο σε μη διηθητικό όσο και σε διηθητικό καρκίνο.
- Μαστεκτομή σε T3/T4 νόσο, διήθηση ≥ 4 μασχαλιαίων λεμφαδένων, διήθηση των χειρουργικών ορίων ή/και του θωρακικού μυός.
- Σε ανεγχείρητους όγκους [Horpe R 2010, Perez 2008].

1.7 Υποκλασματοποιημένη ΑΚΘ στον καρκίνο του μαστού

Η επικουρική ακτινοθεραπεία χρησιμοποιήθηκε από το 1920 μετά από συντηρητικό χειρουργείο του μαστού [Keynes G 1937]. Η μελέτη National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) trial B06 έδειξε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντικό όφελος όσον αφορά τον τοπικό έλεγχο με τη χρήση της ΑΚΘ μετά από συντηρητικό χειρουργείο σε σχέση με το χειρουργείο από μόνο του (14.3% vs 39.2%; $P < .001$) [Fisher B 2002] το πρωτόκολλο που καθιερώθηκε για την ακτινοβολήση ολόκληρου του μαστού (WBI) ήταν 45–50 Gy, με ημερήσια κλάσματα 1.8–2.0 Gy και η διάρκεια 5-6 εβδομάδες, χωρίς την προσθήκη επιπλέον δόσης στην κοίτη του όγκου (10-16 Gy).

1.8 Βιολογικό υπόβαθρο της υποκλασματοποίησης

Μέτρο της θεραπείας είναι η δόση της ακτινοβολίας. Συνήθως η δόση δεν δίνεται εφάπαξ αλλά κατανέμεται σε ισόποσα κλάσματα –δόσεις ακτινοθεραπείας κάθε μέρα. Αυτό καλείται κλασματοποίησης ή κερματισμός της δόσης. Στην αρχή της χρήσης της ΑΚΘ, παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση μεγάλης δόσης ΑΚΘ με ένα μόνο κλάσμα –δόση προκαλούσε σημαντική τοξικότητα στους φυσιολογικούς ιστούς με φτωχό αποτέλεσμα όσον αφορά την αντιμετώπιση του όγκου. [Douglas BG 1976]

Η χορήγηση μικρότερων κλασμάτων- δόσεων για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα θεραπείας μείωσε την τοξικότητα του δέρματος και αύξησε τον τοπικό έλεγχο. Σα μια

απόδειξη της παραπάνω θεραπευτικής τακτικής ήταν το πείραμα του Regaud's που χρησιμοποίησε τους όρχεις από λαγούς ως ένα μοντέλο που έδειχνε ότι μόνο με τη χρήση πολλαπλών μικρών δόσεων ΑΚΘ είναι δυνατό να προκληθεί στειρώση χωρίς να προκαλείται τραυματισμός στο όσχεο. Ο Regaud πίστευε ότι η συνέχης αναπαραγωγή του σπέρματος μιμείται τη συμπεριφορά των κακοήθων όγκων και το δέρμα του οσχέου μοιάζει να αντιπροσωπεύει τους φυσιολογικούς ιστούς και τον κίνδυνο καταστροφής τους από την ΑΚΘ [Regaud C 1906]. Με αυτό τον τρόπο η χορήγηση της ακτινοθεραπείας σε μικρότερα και πολλαπλά κλάσματα έγινε η καινούργια θεραπευτική τακτική. Η κατανομή της συνολικής δόσης σε ημερήσια κλάσματα έχει σκοπό τη μείωση των ακτινικών αντιδράσεων στους υγιείς ιστούς ώστε να τους δοθεί ο χρόνος να ανανήψουν. Η κλασματοποίηση έχει όμως και το αντίθετο αποτέλεσμα όσον αφορά τα καρκινικά κύτταρα που είναι ο επαναποικισμός του όγκου αλλά και την ανάνηψη μέρους των καρκινικών κυττάρων που υπέστησαν βλάβη από την ακτινοβολία όπου λαμβάνουμε υπόψη το βραχυχρόνιο σχήμα ΑΚΘ διάστημα μεταξύ των κλασμάτων.

Ο συνήθης κερματισμός ή κλασική κλασματοποίηση της δόσης αφορά ημερήσιες δόσεις των 180-200cGy, 5 ημέρες την εβδομάδα. Όλοι οι καρκίνοι δεν έχουν τον ίδιο χρόνο πολλαπλασιασμού των κυττάρων, έτσι διαφέρει μεταξύ τους τόσο η ημερήσια δόση που θα επιφέρει τον κυτταρικό θάνατο αλλά και ο χρόνος θεραπείας. Σύμφωνα με μελέτες σε διαφορετικούς τύπους καρκίνου, το θεραπευτικό αποτέλεσμα της ακτινοθεραπείας και η ισορροπία μεταξύ θανάτου καρκινικών κυττάρων – βλάβης υγιών ιστών επηρεάζονται από τη δόση ανά συνεδρία, τη συνολική χορηγούμενη δόση και σε ορισμένες περιπτώσεις από το συνολικό χρόνο θεραπείας [Πλατανιώτης ΓΑ 2000, Perez 2008, Hobbes 2010].

Έτσι δημιουργήθηκαν και εφαρμόστηκαν σχήματα ΑΚΘ στα οποία αυξήθηκε σημαντικά η ημερησία δόση-κλάσμα και μειώθηκε σημαντικά ο χρόνος της θεραπείας σε ημέρες. Όσον αφορά τον ΚΜ του μαστού, στα αρχικά στάδια το πιο διαδεδομένο σχήμα ακτινοθεραπείας, σύμφωνα με τα παγκόσμια δεδομένα, συνίσταται σε χορήγηση ολικής δόσης σε όλο το μαστό, 50Gy με ημερήσια κλάσματα των 2.0 Gy σε 25 συνεδρίες για 5 εβδομάδες και χορήγηση συμπληρωματικής δόσης 10 Gy στην κοίτη του όγκου. Υπάρχει επιστημονική απόδειξη ότι η δόση που χρειάζεται ο όγκος όσον αφορά τον καρκίνο του μαστού είναι χαμηλότερη από ότι στους περισσότερους όγκους, έτσι μικρές δόσεις ανά θεραπεία μπορεί να μην οδηγήσουν σε ικανοποιητικό θεραπευτικό αποτέλεσμα και η χορήγηση υψηλότερων δόσεων ανά θεραπεία να

προσφέρουν καλύτερη ανταπόκριση του όγκου, με την προϋπόθεση ότι η συνολική δόση θα είναι μικρότερη της κανονικής για να αντισταθμίσει τις απότερες παρενέργειες [Qi XS 2011]

Επίσης είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι αυτά τα μειωμένα σχήματα άρχισαν να εφαρμόζονται από τη στιγμή που αρκετοί ασθενείς αδυνατούν να παραμείνουν όλο το διάστημα ΑΚΘ μακριά από τη μόνιμή τους κατοικία, ενώ για όλους το εμπόδιο είναι η γενική κατάσταση και οι συννοσηρότητες που δεν επιτρέπουν πολυήμερες θεραπείες. Για να καλυφθούν αυτές οι ανάγκες διαμορφώθηκαν σχήματα ακτινοθεραπείας τα οποία είναι ραδιοβιολογικά ισοδύναμα με την κλασική κλασματοποίηση.

Έτσι έχουν εφαρμοστεί σχήματα ακτινοθεραπείας που χορηγούν μικρότερη συνολική δόση (ραδιοβιολογικά ισοδύναμη της δόσης των 50Gy) στο μαστό με κλάσματα μεγαλύτερης ημερήσιας δόσης (>2.0Gy) χορηγούμενα σε λιγότερες συνεδρίες. Οι δόσεις για την ακτινοθεραπεία μαστού και του θωρακικού τοιχώματος που έχουν δοκιμαστεί σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με καλά αποτελέσματα είναι: 40Gy σε 15 ημερήσιες συνεδρίες των 2,67 Gy σε 3 εβδομάδες, 42.5 Gy σε 16 ημερήσιες συνεδρίες των 2,66 Gy σε 3,5 εβδομάδες και 50 Gy σε 25 ημερήσιες συνεδρίες των 2 Gy σε 5 εβδομάδες. Όλα τα σχήματα θεραπείας χορηγούνται πέντε ημέρες την εβδομάδα. Η διακοπή της θεραπείας για 2 ημέρες (σαββατοκύριακο) επιτρέπει στα κύτταρα των φυσιολογικών ιστών την επιδιόρθωση των μη θανατηφόρων και δυνητικά θανατηφόρων βλαβών. Για τις περιπτώσεις in situ KM (DCIS), χορηγούνται οι ίδιες δόσεις καθώς δεν υπάρχουν στοιχεία διαφοροποίησης στην ακτινοευαισθησία, έναντι των διηθητικών καρκίνων (υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία) [Whelan TJ 2008, Bentzen SM 2008, Bentzen SM 2008, Yarnold J 2005].

Η ακτινοβολούμενη περιοχή περιλαμβάνει το μαστό, το υποκείμενο θωρακικό τοίχωμα, και αναγκαστικά τμήμα του υποκείμενου πνεύμονα αλλά και της καρδιάς, εάν ακτινοβολείται ο αριστερός μαζικός αδένας.

1.9 Ανεπιθύμητες ενέργειες της ακτινοθεραπείας στον ΚΜ

Μακροχρόνια το συνολικό όφελος της ακτινοθεραπείας επηρεάζεται σημαντικά από εξατομικευμένους παράγοντες κινδύνου και από την ποιότητα της ακτινοθεραπείας που χορηγείται. Για την επίτευξη του υψηλότερου δυνατού ποσοστού επιβίωσης επιβάλλεται ο μέγιστος τοπικο-περιοχικός έλεγχος της νόσου χωρίς όμως, να προκληθεί βλάβη στον ασθενή. Συνεπώς, το κλινικό αποτέλεσμα της ακτινοθεραπείας

είναι αναγκαίο να εξισορροπείται με τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

Στην προσπάθεια μείωσης της πιθανότητας εμφάνισης επιπλοκών, ποικίλες σύγχρονες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη. Υπολογίζεται ότι 83% των ασθενών που πάσχουν από καρκίνο του μαστού θα υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία. Περισσότερο από 70% θα υποβληθούν σε συντηρητική επέμβαση και ακτινοθεραπεία. Δεδομένου ότι, μεγάλο ποσοστό των ασθενών θα έχει νεαρή ηλικία και καλή πρόγνωση, άρα μεγάλο προσδόκιμο επιβίωσης, η νοσηρότητα η προκαλούμενη από την ακτινοθεραπεία είναι εξαιρετικά σημαντική καθώς θα πρέπει να αποφεύγεται [Hoobes 2010, Perez 2008].

Όπως συμβαίνει με κάθε θεραπεία, έτσι και η ακτινοθεραπεία είναι δυνατόν να προκαλέσει ανεπιθύμητες παρενέργειες. Οι παρενέργειες, οι οποίες περιορίζουν συχνά τη χορηγούμενη δόση ακτινοβολήσης, διακρίνονται σε άμεσες και απώτερες. Οι 90 ημέρες μετά την έναρξη της ακτινοθεραπείας είναι το κρίσιμο διάστημα που διαχωρίζει χρονικά τις άμεσες-οξείες από τις απώτερες παρενέργειες.

Οι άμεσες παρενέργειες, παρατηρούνται κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά το τέλος της ακτινοθεραπείας. Αν και υποχωρούν μόνες τους μπορεί να διαρκέσουν μερικές εβδομάδες. Αυτές περιλαμβάνουν: γενική καταβολή (50%), δερματικό ερύθημα (100%), υγρή απολέπιση στην υπομαστική πτυχή ή στην κοιλότητα της μασχάλης (>10%, σε μεγάλο μαστό ή μετά χημειοθεραπείας), λεμφοίδημα του σύστοιχου άκρου, τραυματισμός του βραχιονίου (>7%), καρδιοτοξικότητα και ακτινική πνευμονοπάθεια (<1%). Η ακτινική πνευμονοπάθεια είναι η πιο σοβαρή παρενέργεια της ακτινοθεραπείας προκαλείται λόγω του ότι συμπεριλαμβάνεται στο πεδίο θεραπείας περιοχή του πνεύμονα (οφείλεται στην αναπνευστική κίνηση), βέβαια το ποσοστό εμφάνισης είναι περίπου 1-2% και μπορεί να εμφανιστεί σε χρονικό διάστημα από 6 εβδομάδες έως 6 μήνες μετά την ΑΚΘ. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν συνήθως δύσπνοια και βήχα, και μπορεί όμως να αντιμετωπιστεί με αντιβιοτικά και υψηλές δόσεις κορτιζόνης.

Σε κάθε περίπτωση, ο κίνδυνος μετακτινικής τοξικότητας επηρεάζεται από το διάγραμμα της ακτινοθεραπείας (συνολική δόση όγκου και κλασματοποίηση της δόσης), τον ακτινοβολούμενο όγκο, τη χορήγηση χημειοθεραπείας και κυρίως στην περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης ορμονοθεραπείας, το φύλο, την ηλικία, το κάπνισμα καθώς και τα εξατομικευμένα χαρακτηριστικά του ασθενούς (γενετική

προδιάθεση, αυτοάνοσα νοσήματα ή άλλες συννοσηρότητες) [Hoobes 2010, Perez 2008].

Η ακτινοθεραπεία είναι μια από τις σημαντικές θεραπείες για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού, προσφέρεται σε ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού που νοσεί και για αυτό καλό είναι να εκτιμηθεί το κόστος της σε σχέση με το αποδεδειγμένο όφελος, καθώς και να εξεταστεί εάν υπάρχουν τρόποι να μειωθεί το κόστος αυτής της θεραπείας.

Σήμερα γίνονται πολλές συζητήσεις για το κόστος των διαφόρων θεραπειών ιδιαίτερα στις περιπτώσεις του καρκίνου γιατί το κόστος είναι πολύ υψηλό και οι πόροι αρκετά περιορισμένοι ιδιαίτερα λόγω της γενικότερης οικονομικής κρίσης. Γι' αυτό οι οικονομολόγοι εφαρμόζουν διάφορα μοντέλα για να εκτιμήσουν ποια θεραπεία είναι πιο συμφέρουσα από οικονομικής άποψης αλλά ταυτόχρονα ασφαλής για τους ασθενείς και με τα ίδια ή και καλύτερα αποτελέσματα για την υγεία τους. Έτσι χρησιμοποιούνται οικονομικοί όροι για να καθορίσουν το κόστος και να διευκολύνουν την εκτίμηση των εξόδων από τις θεραπείες.

1.10 Οικονομική Αξιολόγηση-Κόστος

Τα τελευταία χρόνια λόγω της γενικευμένης οικονομικής κρίσης το ενδιαφέρον των οικονομολόγων υγείας επικεντρώθηκε στην παροχή υψηλού επιπέδου υπηρεσιών υγείας που θα καλύπτουν τις ανάγκες του πληθυσμού με ένα λογικό κόστος. Αυτό σημαίνει ότι αναζητούνται θεραπευτικές παρεμβάσεις-τεχνικές ή και νέες μορφές θεραπείας με χαμηλότερο κόστος από τις ήδη εφαρμοζόμενες. Βέβαια για να γίνει αποδεκτή οποιαδήποτε παρέμβαση πρέπει να υπάρχει αποδεδειγμένη κλινική ένδειξη εφαρμογής της και να πληρούνται τα κριτήρια για την ασφάλεια των ασθενών, ή να καθορίζονται οι ομάδες στις οποίες μπορεί να εφαρμοστεί.

Οι θεραπείες που εφαρμόζονται στον ογκολογικό ασθενή είναι παρεμβάσεις που συνοδεύονται από σοβαρές τοξικότητες και παρενέργειες, αφού τις περισσότερες φορές χρησιμοποιούνται συνδυασμοί κυτταροτοξικών φαρμάκων ή θεραπειών όπως για παράδειγμα η ταυτόχρονη ή διαδοχική χρήση της χημειοθεραπείας με την ακτινοθεραπεία. Οι παρενέργειες έχουν διαφορετική συχνότητα εμφάνισης για τον κάθε ασθενή αλλά και σε διαφορετικό βαθμό σοβαρότητας. Άρα για το ποια θεραπεία θα είναι πιο αποτελεσματική δεν είναι απλά μια σύγκριση τιμών, ούτε μόνο η σύγκριση

της αποτελεσματικότητας μεταξύ τους αλλά πόσο ασφαλείς μπορεί να είναι για τον ασθενή, γεγονός που αποδεικνύεται μέσα από κλινικές μελέτες και μετααναλύσεις.

Μορφές –κατηγορίες Κόστους

Για να μπορέσουν να συγκριθούν οι θεραπείες μεταξύ τους όσον αφορά το κόστος τους θα πρέπει να γίνει διάκριση μεταξύ των διαφορετικών μορφών κόστους που χρησιμοποιούνται από την επιστήμη των οικονομικών της υγείας, και διακρίνονται συνήθως σε άμεσα ιατρικά κόστη, άμεσα μη ιατρικά κόστη, έμμεσα κόστη, απροσδιόριστα και μελλοντικά κόστη.

Άμεσο ιατρικό κόστος ορίζεται ως οι άμεσες δαπάνες που χρησιμοποιούνται από τους προμηθευτές της υγείας και αφορούν τους οικονομικούς πόρους που ξοδεύονται για την παρακολούθηση, τη θεραπεία, τις διαγνωστικές εξετάσεις, τα φάρμακα κτλ των ασθενών για την αντιμετώπιση της νόσου.

Άμεσα μη ιατρικά κόστη είναι οι πόροι που δαπανώνται ανά ασθενή ως αποτέλεσμα της νόσου και της θεραπείας του. Παραδείγματα μπορεί να είναι η μεταφορά των ασθενών από και προς το νοσοκομείο, δαπάνες για ειδική διατροφή και φροντίδα, υπηρεσίες της κοινότητας και φροντίδα από τους συγγενείς. Το τελευταίο είναι πολύ σημαντικό γιατί τα μέλη της οικογένειας ενδέχεται να μειώσουν οι ίδιοι τις ώρες εργασίας τους για να φροντίσουν τον ασθενή.

Έμμεσο κόστος, δε σχετίζεται με το κόστος παροχής της θεραπείας και ορίζεται ως οι οικονομικές απώλειες που προκύπτουν από την απουσία του ασθενή από την εργασία ή η μειωμένη παραγωγικότητα που καταγράφεται με την αξία των αγαθών που θα μπορούσε να παράγει ο ασθενής εάν δεν είχε νοσήσει. Στο έμμεσο κόστος συγκαταλέγεται η απόφαση των ασθενών για πρόωρη σύνταξη.

Απροσδιόριστα ή άορατα κόστη είναι οι δαπάνες των ιδίων των ασθενών αλλά και του συστήματος υγείας για την αντιμετώπιση των παρενεργειών της θεραπείας ή τις επιπτώσεις από την εξέλιξη της νόσου. Δεν είναι εύκολο να υπολογιστούν γιατί δεν είναι μετρήσιμες. Παραδείγματα είναι οι πόροι που καταναλώνονται για την αντιμετώπιση του πόνου και την υποβάθμιση της ποιότητας ζωής, συγκαταλέγονται επίσης οι κοινωνικές και οι ηθικές επιπτώσεις της νόσου στους ίδιους τους ασθενείς, στον οικογενειακό και κοινωνικό τους περίγυρο [Drummond M 2005, Karlson G 1996].

Μελλοντικά κόστη καθορίζονται ως η διαφορά στην κατανάλωση και στην παραγωγή για τα χρόνια της αύξησης της επιβίωσης. Το μέγεθος του κόστους εξαρτάται από την

ηλικία του κάθε ατόμου για παράδειγμα οι πιο μεγάλοι σε ηλικία ξοδεύουν περισσότερα και παράγουν λιγότερα. Για να υπολογιστούν χρησιμοποιείται ο όρος κόστος του προστιθέμενου χρόνου ζωής [Drummond M 2005, Weinstein MC 1996].

Πως αποτιμώνται οι οικονομικές συνέπειες από τις θεραπευτικές παρεμβάσεις;

Οι έννοιες του κόστους μας διευκολύνουν να αποτιμήσουμε τους πόρους που καταναλώνονται κατά τη διάρκεια μιας θεραπείας αλλά και μετά από αυτή, αφού οι θεραπευτικές παρεμβάσεις επηρεάζουν όχι μόνο το σύστημα υγείας, τον ίδιο τον ασθενή καθώς και την κοινωνία στην οποία ζει και προσφέρει ο ίδιος τις υπηρεσίες του.

Χρησιμοποιώντας τις έννοιες του κόστους αξιολογείται μέσα από οικονομικές αναλύσεις η παροχή υπηρεσιών υγείας και είναι εφικτό να γίνει σύγκριση μεταξύ της υπάρχουσας θεραπευτικής παρέμβασης με δυο ή περισσότερες εναλλακτικές-νέες θεραπείες. Επίσης καταγράφεται κατά πόσο βελτιώνεται η υγεία, η ποιότητα ζωής αλλά και αν η κάθε θεραπεία εξασφαλίζει την ασφάλεια των ασθενών.

Είδη Οικονομικών Αναλύσεων

Οι κυριότερες μορφές οικονομικής αξιολόγησης που αναλύουν δύο ή περισσότερα εναλλακτικά προγράμματα υγείας είναι: α) η Ανάλυση κόστους-οφέλους (cost-benefit analysis), β) η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (cost-effectiveness analysis), γ) η ανάλυση κόστους-χρησιμότητας (cost-utility analysis), δ) η ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους (cost-minimisation analysis) [Drummond M 2005, Kobelt G 2002].

α. Ανάλυση κόστους – οφέλους (CBA) ορίζεται ως η οικονομοτεχνική ανάλυση που αξιολογεί τη βελτίωση μιας κατάστασης από την εφαρμογή ενός προγράμματος υγείας. Τόσο το κόστος όσο και η ωφέλεια-συνέπειες (αποτελέσματα) αποτιμώνται σε νομισματικές μονάδες. Με αυτό τον τρόπο αξιολογούνται οι πόροι που καταναλίσκονται από το σύστημα υγείας και η ωφέλεια από τη σύγκριση των θεραπειών με στόχο να αποτυπωθεί μία χρηματική εξίσωση τόσο του οικονομικού κόστους, όσο και του κοινωνικού οφέλους, όπου αν το κοινωνικό όφελος είναι μεγαλύτερο σε απλούς νομισματικούς όρους, τότε υιοθετείται αυτή η λύση για την επίτευξη του προσδιορισμένου στόχου, που στην προκειμένη περίπτωση είναι η θεραπεία. Είναι η περισσότερο διαδεδομένη μορφή οικονομικής αξιολόγησης που εφαρμόζεται για κάθε επενδυτικό πρόγραμμα όχι μόνο στο πλαίσιο της υγείας αλλά για όλους τους τομείς δραστηριοτήτων της κοινωνίας.

β . Ανάλυση κόστους – αποτελεσματικότητας (CEA) ορίζεται ως η οικονομική αποτίμηση δυο η περισσότερων θεραπευτικών παρεμβάσεων όπου αξιολογείται και συγκρίνεται τόσο το κόστος όσο και τα αποτελέσματα τους. Τα οφέλη από τη θεραπεία εκτιμώνται σε φυσικούς όρους, όπως αριθμός περιπτώσεων που αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς ή χρόνια ζωής που κερδήθηκαν, ενώ τα αποτελέσματα καταγράφονται σε χρηματικές μονάδες. Αυτός ο τύπος ανάλυσης αξιολογεί τη σπουδαιότητα του συγκεκριμένου αντικειμένου μελέτης εκτιμώντας την αποδοτικότητα για την επίτευξη ενός συγκεκριμένου στόχου, μέσα στα όρια ενός συγκεκριμένου προϋπολογισμού. Συγκρίνει, δηλαδή θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπου με περιορισμένους πόρους είναι δυνατό να παράγουν αποτελέσματα που εκτιμώνται σε όρους υγείας, με γνώμονα την ασφάλεια των ασθενών και τη μεγιστοποίηση του κοινωνικού οφέλους [Weinstein 1996, Karlsson and Johannesson, 1996].

γ. Η ανάλυση κόστους- χρησιμότητας (CUA) είναι μια πολυπαραγοντική ανάλυση που συνδυάζει την επιβίωση με τα Ποιοτικά Σταθμισμένα Χρόνια Ζωής (QALYs), αποτυπώνοντας όλες τις συνέπειες μιας θεραπείας. Χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της αποδοτικότητας μεταξύ προγραμμάτων στον τομέα της υγείας, χωρίς να επιτρέπει συγκρίσεις μεταξύ των προγραμμάτων διαφορετικών τομέων της υγείας. Καταμετρά την ποιότητα προσαρμοσμένη σε χρόνια ζωής. Με τις αναλύσεις κόστους - χρησιμότητας μπορεί να συγκριθούν θεραπευτικές παρεμβάσεις μεταξύ διαφορετικών ασθενειών αλλά και μεταξύ διαφορετικών ομάδων ασθενών [Drummond M 2005].

δ. Ανάλυση Ελαχιστοποίησης Κόστους ορίζεται η ανάλυση κατά την οποία θεωρείται δεδομένο ότι οι δυο θεραπείες είναι το ίδιο αποτελεσματικές και συγκρίνεται μόνο το κόστος για την κάθε θεραπευτική παρέμβαση. Με τον τρόπο αυτό αξιολογείται μόνο το κόστος χωρίς να καταλήγει σε συμπέρασμα σχετικά με την απόδοση και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Η ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους χρησιμοποιείται μόνο στην περίπτωση όπου τα εναλλακτικά προγράμματα υγείας καταλήγουν στα ίδια ή παρόμοια αποτελέσματα. Τα αποτελέσματα εκφράζονται σε μια κατεύθυνση με μη νομισματικές μονάδες, είτε ως ειδικά προς τη νόσο ή ως χρόνια ζωής που κερδήθηκαν [Kobelt G 2002, Weinstein MC 1996].

Πίνακας 4: Συνοπτική αξιολόγηση των οικονομοτεχνικών μελετών

Κόστους -οφέλους	Οποιαδήποτε νομισματική αξία π.χ.ευρώ	Μία ή περισσότερες θεραπευτικές επιλογές με διαφορετικά αποτελέσματα	Χρηματοοικονομικό όφελος
Κόστους -αποτελεσματικότητα	Οποιαδήποτε νομισματική αξία π.χ.ευρώ	Διαφορετική αποτελεσματικότητα κάθε θεραπευτικής τεχνικής. Μέτρηση της αποτελεσματικότητας με ένα θεραπευτικό δείκτη	Κόστος ανά μονάδα οφέλους π.χ. χρόνια ζωής. Χρήση κλινικών μεταβλητών
Κόστους -χρησιμότητας	Οποιαδήποτε νομισματική αξία π.χ.ευρώ	Διαφορετική αποτελεσματικότητα κάθε θεραπευτικής τεχνικής. Μέτρηση της αποτελεσματικότητας με σύνθετο θεραπευτικό δείκτη	Μέτρηση ποιότητας ζωής σε έτη ζωής (QALYs)
Ανάλυση ελαχιστοποίησης του κόστους	Οποιαδήποτε νομισματική αξία π.χ.ευρώ	Αποτελεσματικότητα ίδια για κάθε θεραπευτική τεχνική	Καμία επικέντρωση στο κόστος

1.11 Κατηγορίες Μέτρων Αποτελεσματικότητας

Είναι αξιοσημείωτο ότι η αξιολόγηση ενός υγειονομικού προγράμματος εξαρτάται περισσότερο από τη ποιότητα των δεδομένων περί αποτελεσματικότητας στα οποία έχει βασιστεί μία οικονομική αξιολόγηση παρά από τα στοιχεία που αφορούν στο κόστος.

Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας στις οικονομικές μελέτες γίνεται με τη χρήση δεικτών ή ευρημάτων ιατρικών εξετάσεων που εκφράζουν τη νόσο π.χ. παρατήρηση κλινικών συμπτωμάτων όπως ο πόνος σε ένα ογκολογικό ασθενή ή η λειτουργικότητα του ατόμου [Bowling A 1996]. Στις περιπτώσεις αυτές, η οικονομική αξιολόγηση εκτιμά το κόστος αποφυγής ενός τέτοιου συμβάντος, με δεδομένο βέβαια ότι υπάρχουν επιδημιολογικές μελέτες που στηρίζουν τη σχέση του ενδιάμεσου δείκτη με την αντίστοιχη νόσο [Kobelt G 2002]. Ο δείκτης θα πρέπει να σχετίζεται με τη νόσο, αλλά να επιτρέπει και τη σύγκριση εκβάσεων μεταξύ διαφορετικών νόσων, καθώς επίσης να εκφράζει το συνολικό αποτέλεσμα υγείας [Drummond M 2005]. Επιπλέον, είναι απαραίτητο να λαμβάνονται υπόψη όχι μόνο το θεραπευτικό αποτέλεσμα, αλλά και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν από την ιατρική παρέμβαση.

Υπάρχουν δείκτες που καταγράφουν το αποτέλεσμα σε φυσικές μονάδες όπως η αιμοσφαιρίνη ή αριθμός των λευκών, αλλά και δείκτες που αξιολογούν την επιβίωση και εκτιμώνται με τον αριθμό των χρόνων ζωής που κερδήθηκαν από τη συγκεκριμένη θεραπευτική παρέμβαση, είτε με την ποιότητα ζωής [Kobelt G 2002]. Ένας από αυτούς είναι τα Ποιοτικά Σταθμισμένα Χρόνια Ζωής (Quality Adjusted Life Years – QALYs). Αυτός ο δείκτης περιλαμβάνει το σύνολο των επιπτώσεων μιας ασθένειας στην ανθρώπινη ζωή και αποτυπώνει τη συνολική επίδραση της νόσου στις διάφορες διαστάσεις της ποιότητας ζωής του ατόμου. Το μέτρο αυτό εκτιμά τόσο τον αριθμό των χρόνων ζωής που κερδήθηκαν από την εφαρμογή μιας συγκεκριμένης αγωγής, όσο και την επίπτωση στην ποιότητα ζωής [Kobelt G 2002]. Τα QALYs υπολογίζονται σταθμίζοντας τον αριθμό χρόνων ζωής με έναν δείκτη που εκφράζει την ποιότητα / αξία της ζωής που κερδήθηκε μετρημένη σε μία κλίμακα από το 0 (θάνατος) έως το 1 (κατάσταση πλήρους υγείας). Η αξία της ζωής μετρείται με τεχνικές της επιστήμης ανάλυσης αποφάσεων [Gold 2002]. Με τη χρήση των QALYs ως έκβαση, είναι δυνατή η σύγκριση των αποτελεσμάτων θεραπειών σε διαφορετικές νόσους. Έτσι, θεραπείες που επιμηκύνουν τη διάρκεια ζωής μπορούν να εκτιμηθούν στην ίδια βάση με εκείνες που βελτιώνουν την ποιότητα ζωής. Η χρήση των QALYs στον τομέα της υγείας ενθαρρύνει την επιλογή προγραμμάτων / θεραπειών που μεγιστοποιούν τον αριθμό των QALYs με όσο το δυνατόν μικρότερο κόστος (συνεπώς επιλέγονται τα προγράμματα εκείνα που εμφανίζουν το μικρότερο λόγο κόστος / QALY) [Drummond 2005]. Με τη χρήση των QALYs γίνεται διάκριση κατά των ηλικιωμένων και των ανάπηρων, επειδή η διάρκεια ζωής των πρώτων και η ποιότητα ζωής των δεύτερων υποεκτιμάται στα πλαίσια μιας ανάλυσης. Ένας άλλος τρόπος εκτίμησης της αποτελεσματικότητας και του κόστους είναι η έκφραση των αποτελεσμάτων σε χρηματικούς όρους που έχει βρει εφαρμογή στην ανάλυση κόστους – οφέλους. Στην ανάλυση αυτή, το αποτέλεσμα της παρέμβασης μετρείται με την επιθυμία των ατόμων ή της κοινωνίας να το αγοράσουν. Το είδος αυτό της μελέτης έχει αντιμετωπιστεί με πολύ σκεπτικισμό από την υγειονομική κοινότητα [Kobelt G 2002]. Ένας τρίτος τρόπος είναι τα αποτελέσματα βασισμένα στον ασθενή (Patient reported outcomes). Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αυξημένο ενδιαφέρον για την έκφραση των αποτελεσμάτων υγείας με βάση την υποκειμενική κρίση του ασθενή για τον τρόπο που βιώνει τις μεταβολές στη σωματική, πνευματική και κοινωνική λειτουργικότητά του, από την εφαρμογή παρεμβάσεων υγείας [Drummond M 2005].

1.12 Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας μέσα από μελέτες

Πριν γίνει οποιαδήποτε μελέτη οικονομικής αξιολόγησης είναι απαραίτητο να εκτιμάται με ακρίβεια η αξιοπιστία της κάθε ιατρικής παρέμβασης. Υπάρχουν πηγές με τις οποίες μπορούμε να εκτιμήσουμε την αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας η κάθε μια από τις οποίες συνδέεται με διαφορετικά μειονεκτήματα και πλεονεκτήματα. Οι πηγές αυτές προέρχονται από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας και το είδος της κάθε πηγής αντανακλά εν μέρει την αξιοπιστία των δεδομένων που θα συλλεχθούν και συνεπώς την ποιότητα των αποτελεσμάτων της ανάλυσης.

Τα είδη των μελετών που υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία κατατάσσονται ανάλογα με την αξιοπιστία τους ως εξής: Η καλύτερα ελεγχόμενη μελέτη, με τον μικρότερο κίνδυνο μεροληψίας, είναι η τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (randomized controlled trial), στην οποία τα κριτήρια εισαγωγής των ασθενών είναι πολύ αυστηρά και η καταγραφή των αποτελεσμάτων θεωρείται αξιόπιστη. Ακολουθούν οι μελέτες παρατήρησης (observational studies), όπως για παράδειγμα, οι μελέτες ομάδων (cohort studies), οι μελέτες ασθενών μαρτύρων (case control studies) και οι αλληλουχίες περιπτώσεων (case series). Επίσης αξιόπιστα αποτελέσματα μπορούμε να λάβουμε μέσω της μετα-ανάλυσης, η οποία είναι μια στατιστική τεχνική που αναλύει τα δεδομένα των κλινικών μελετών. Δεν αποτελεί πρωτογενή έρευνα αλλά αντλεί τα στοιχεία με βάση τα δεδομένα του πληθυσμού και περιλαμβάνει στατιστικά σημαντικό αριθμό μελετών, αρά και ασθενών [Burns P 2011]. Οι ιατρικοί φάκελοι είναι αρχεία που διατηρούνται από τους θεράποντες ιατρούς για θεραπευτικούς ή επιστημονικούς σκοπούς και καταγράφουν τα αληθινά δεδομένα των ασθενών και όχι υποθέσεις σχετικά με τη χορήγηση φαρμάκων ή θεραπειών και μειώνοντας την αβεβαιότητα και παρέχοντας αξιόπιστες πληροφορίες. Αντιλαμβανόμαστε ότι όταν αναφερόμαστε σε αποτελεσματικότητα πρέπει τα αποτελέσματα μας να συγκρίνονται και η έρευνα μας να στηρίζεται σε τυχαιοποιημένες μελέτες ή μετα-αναλύσεις.

1.13 Το κόστος των θεραπειών για την αντιμετώπιση του Καρκίνου του Μαστού

Το εκτιμώμενο κόστος για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του ΚΜ διαφέρει ανάλογα με τη χρησιμοποιούμενη μεθοδολογία, τον πληθυσμό των ασθενών και το χρονικό ορίζοντα. Οι συγκρίσεις ανάμεσα στους διάφορους πληθυσμούς αλλά και στις διάφορες χώρες σχετίζονται με τα διαφορετικά χαρακτηριστικά των πληθυσμών αλλά και των χωρών. Αυτές οι διάφορες μετρήθηκαν και από άλλους μελετητές και στις

ανεπτυγμένες χώρες το κόστος ήταν τουλάχιστον κατά 5% μεγαλύτερο από ότι στις λιγότερο ανεπτυγμένες [Allen 2010, Vera-Ionch1 2011].

Σε κάποιες χώρες είναι εύκολο να υπολογιστεί το κόστος των θεραπειών ειδικά όταν χρησιμοποιούνται οι ομοειδείς διαγνωστικές ομάδες όπως είναι το Ηνωμένο Βασίλειο και η Γερμανία. Η θεραπεία περιλαμβάνει το χειρουργείο, τη ΧΜΘ, την ΑΚΘ, την ορμονοθεραπεία και την υποστηρικτική αγωγή αλλά και τα χρήματα που καταβάλλουν οι ιδίες οι ασθενείς (off-pocket money) για την αγορά φαρμάκων ή ακόμη και τα έξοδα μεταφοράς τους στο κέντρο παροχής των υπηρεσιών υγείας. Ο καρκίνος του μαστού είναι ο τρίτος πιο ακριβός καρκίνος και υπολογίζεται για τις ΗΠΑ ότι ξοδεύονται παγκοσμίως περίπου € 88 εκατ. το χρόνο [American cancer group].

Στα έμμεσα κόστη που είναι περίπλοκα και είναι δύσκολο να καθοριστούν γιατί σχετίζονται με την ποιότητα ζωής, την απώλεια ετών ζωής, την απώλεια εργασίας, τις πληρωμές των φόρων, την απώλεια εργατικού δυναμικού, τη μη πληρωμή κοινωνικών ασφαλίσεων, αλλά και χρήματα που δίνονται από πολλούς για την εναλλακτική ιατρική, για τους φροντιστές, περούκες για την αλωπεκία, έξοδα μεταφοράς ασθενών, αλλά και αισθητικής [Barron 2008, Campel 2009, Allen 2010, Vera-Ionch1 2011]. Έχει υπολογιστεί ότι για τον καρκίνο του μαστού τα έμμεσα κόστη είναι πιο ψηλά από τα άμεσα μάλιστα κατά 3 φορές περισσότερο [Chirikos 2001].

Αναφέροντας κάποια παραδείγματα : για τη Γερμανία το κόστος για τον ΚΜ το 2002 υπολογίστηκε € 1,564 εκατ [Giersiepen K 2012], καθώς επίσης υπολογίζεται για την ίδια χώρα ότι το 2008 το κόστος αυτό θα είναι αυξημένο κατά 26%. Στη Γαλλία το μέσο κόστος για τον καρκίνο του μαστού για κάθε ασθενή σε μία πενταετία είναι \$10,744 [Lilliu H 2002]. Ο Groot και συν. υπολόγισαν το κόστος για τις θεραπείες σε διαφορετικές χώρες για μια δεκαετία για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού αντίστοιχα για την Αφρική, την Ασία και τις ΗΠΑ το 2000 \$602, \$356, και \$8 εκ δολάρια [Groot MT 2006].

Το κόστος των διάφορων χειρουργικών παρεμβάσεων ήταν περίπου το ίδιο όσον αφορά τη σύγκριση μεταξύ ενός συντηρητικού χειρουργείου διατήρησης του μαστού και της μαστεκτομής. Ενώ σε κάποιες άλλες χώρες για παράδειγμα στο Ηνωμένο Βασίλειο (Η.Β.) το κόστος για το χειρουργείο του μαστού ήταν από £1,261 για τη διατήρηση του μαστού και πιο αυξημένο για τη μαστεκτομή £2,073 [Karnon J 2007]. Επίσης η χρήση προθεμάτων για την αποκατάσταση μετά από μαστεκτομή είναι πιο οικονομική κατά 90% και το ίδιο αποτελεσματική μέθοδος σε σχέση με την άμεση αποκατάσταση [Ihbe-Heffinger A 2011].

Ακόμη το κόστος των φαρμακευτικών σκευασμάτων έχει αυξηθεί κατά τις τελευταίες δεκαετίες [Bach PB 2009]. Σε πολλές χώρες το κόστος κάποιων φαρμάκων δεν υποστηρίζεται από τον κρατικό προϋπολογισμό αλλά από τους ίδιους τους ασθενείς (Regulation of Vietnamese) και πολλοί ασθενείς ζούνε σε χώρες με χαμηλά εισοδήματα και δεν μπορούν να πληρώσουν αυτό το ποσό για να λάβουν την κατάλληλη θεραπεία τους [Elzawawy A 2008, El Saghir NS 2008]. Το 2005 για τις ΗΠΑ το κόστος για τη ΧΜΘ σε μια γυναίκα με αρχικό στάδιο ΚΜ είναι \$23,019. Η ποικιλία των ΧΜΘ φαρμάκων εξηγεί και τις μεγάλες διαφορές στο κόστος αυτής της θεραπείας ιδιαίτερα με τη χρήση νέων φαρμάκων που αύξησαν κατά πολύ την επιβίωση καθώς και με τη χρήση υποστηρικτικών παραγόντων θεραπείας [Mittmann N 2010]. Παραδείγματα μελετών που έχουν αξιολογήσει το κόστος σε σύγκριση με το θεραπευτικό αποτέλεσμα είναι μελέτες που συνέκριναν τα διάφορα σχήματα ΧΜΘ [Jacobs VR 2005], και αποδείχθηκε ότι η χρήση γενόσιμων φαρμάκων είχε την ίδια αποτελεσματικότητα με μειωμένο κόστος [Jacobs VR 2011], Επίσης μελετήθηκε η εκτίμηση βιοδεικτών για την αποφυγή της ΧΜΘ, όπου σε ασθενείς με μέσο κίνδυνο τοπικής υποτροπής, μείωθηκε το κόστος αφού περιορίστηκε ο αριθμός των θεραπειών που δε θα συνέβαλλαν σε αύξηση της επιβίωσης [Jacobs 2012].

Ακόμη έχει αποδειχθεί ότι σε γυναίκες που διαγιγνώσκονται στα αρχικά στάδια της νόσου το κόστος για τη θεραπεία τους είναι μικρότερο από τις γυναίκες που διαγιγνώσκονται σε μεταστατικό στάδιο [Anderson BO 2008]. Πολλές μελέτες επιβεβαίωσαν ότι το κόστος ήταν πιο αυξημένο για τα προχωρημένα στάδια της νόσου και μειωμένο όσον αυξανόταν η ηλικία διάγνωσης. Το ερώτημα που παραμένει για τις γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας είναι εάν το χαμηλότερο κόστος για τις θεραπείες τους μειώνει την ποιότητα ζωής τους. Επίσης πρέπει να αξιολογηθεί και να εκτιμηθεί το κόστος ανάλογα με το στάδιο, την ηλικία και το χρόνο θεραπείας (αρχική, συνεχιζόμενη και τελικού σταδίου) [Campbell JD 2009].

Επίσης ενδιαφέρον στοιχείο αποτελούν και τα χρήματα που ξοδεύονται από τις ίδιες τις ασθενείς και είναι ένα επιπλέον οικονομικό φορτίο ιδιαίτερα για τις ασθενείς με χαμηλά εισοδήματα όπου τα έξοδα για τη νόσο μπορεί να αποτελούν και το 75% του οικογενειακού προϋπολογισμού συγκρινόμενο με το 8% των πιο εύπορων ασθενών [Pisu M 2010].

Η μείωση του κόστους των θεραπειών για τον καρκίνο του μαστού είναι επιβεβλημένη και σε αυτό θα συμβάλει η σωστή διαχείριση σε κλινικό επίπεδο με τη χρήση των διεθνών οδηγιών [Jacobs VR 2012]. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω ο καρκίνος του

μαστού έχει πολύ υψηλό κόστος θεραπείας από τη στιγμή της διάγνωσης ως την αποθεραπεία. Πολλές μελέτες έχουν γίνει για να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα σε σχέση με το κόστος των θεραπειών, για να βρεθούν οι πιο οικονομικές λύσεις χωρίς όμως να τίθεται σε κίνδυνο η υγεία των ασθενών. Σε αυτή τη μελέτη ο σκοπός είναι να διερευνήσουμε ποιο είναι το οικονομικό όφελος από την υποκλασματοποιημένη ΑΚΘ στον καρκίνο του μαστού, και αν η αποτελεσματικότητα των δυο τεχνικών ακτινοθεραπείας συμβατικής και υποκλασματοποίησης είναι η ίδια όσον αφορά την ασφάλεια των ασθενών. Έτσι σε όλες τις μελέτες με τις οποίες συγκρίνεται η υποκλασματοποιημένη θεραπεία με το συμβατικό σχήμα εξετάζεται ο τοπικός έλεγχος και η επιβίωση, γίνεται σύγκριση του κοσμητικού αποτελέσματος, των παρενεργειών όσον αφορά την καρδιακή τοξικότητα και την πνευμονική τοξικότητα. Επίσης εξετάζεται η ποιότητα ζωής των ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας αλλά και ποιο μπορεί να είναι το οικονομικό όφελος για τους ίδιους τους ασθενείς με τις λιγότερες μέρες θεραπείας [Bentzen SM 2008, Bentzen SM 2008, Whelan T 2010].

1.14 Βασικά ερευνητικά ερωτήματα

Ο στόχος της παρούσας διατριβής είναι διττός. Αρχικά ο προσδιορισμός της αποτελεσματικότητας της υποκλασματοποιημένης ΑΚΘ στον καρκίνο του μαστού. Σε δεύτερο επίπεδο, υπολογίστηκε το άμεσο κόστος που απαιτείται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση γυναικών που έχουν ένδειξη για να λάβουν ΑΚΘ σύμφωνα με τα υποκλασματοποιημένα σχήματα. Αναλύθηκε ενδελεχώς εάν σύμφωνα με το κόστος θεραπείας μπορεί η συγκεκριμένη τεχνική να συμβάλει στην αύξηση ή την αντίστοιχη μείωση του κόστους.

1.15 Αναγκαιότητα και σπουδαιότητα έρευνας

Είναι η πρώτη έρευνα στην Κύπρο που ασχολείται με τον υπολογισμό του κόστους της ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του μαστού συγκρίνοντας τη συμβατική με την υποκλασματοποιημένη τεχνική ακτινοβολήσης ολόκληρου του μαστού. Επίσης μέσω ερωτηματολογίων εξετάστηκε εάν η υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία είναι μία θεραπεία αποδεκτή από τους ακτινοθεραπευτές-ογκολόγους που εργάζονται στην Κύπρο. Η διατριβή έχει ως στόχο να συμβάλει στη διεύρυνση της γνώσης, τόσο στο τομέα της κοστολόγησης της ΑΚΘ του μαστού, όσο και γενικότερα στο τομέα των

Οικονομικών της Υγείας, ώστε να εμπλουτίσει την ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία και να καλύψει τα όποια κενά υπάρχουν, εξετάζοντας συγκεκριμένους ιατρογενείς παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν άμεσα το λειτουργικό κόστος των Νοσοκομείων. Το βασικότερο συμπέρασμα, το οποίο προκύπτει από τη παρούσα διατριβή, είναι το γεγονός ότι πλέον τόσο η διοίκηση του Υπουργείου Υγείας, άλλα και οι διάφορες διοικήσεις των Νοσοκομείων είναι σε θέση να προσδιορίσουν το λειτουργικό κόστος όσον αφορά την ΑΚΘ του μαστού. Επίσης, έχουν την δυνατότητα της άμεσης πληροφόρησης για τους παράγοντες που επηρεάζουν το κόστος και με τους απαραίτητους χειρισμούς και τις κατάλληλες αποφάσεις, να προβούν σε μειώσεις του κόστους αυτού. Τα αποτελέσματα που εξήχθησαν ίσως ληφθούν υπόψη από τις διοικήσεις των νοσηλευτικών ιδρυμάτων της Κύπρου με σκοπό να μειωθεί το λειτουργικό κόστος των Νοσοκομείων όσον αφορά τουλάχιστον το κομμάτι της ΑΚΘ του μαστού, άρα και ένα σημαντικό κομμάτι των δημοσίων δαπανών της Κύπρου. Όλα τα παραπάνω θα αποφέρουν θετικό αποτέλεσμα στον τομέα της υγείας. Η ραγδαία αύξηση του κόστους για την αντιμετώπιση του καρκίνου μαστού και η συμβολή της αύξησης αυτής στο δημοσιονομικό εκτροχιασμό των χωρών σε παγκόσμιο επίπεδο, οδηγεί στην ανάγκη για μείωση του κόστους θεραπείας χωρίς όμως αυτό να συνεπάγεται ελάττωση της ποιότητας των υπηρεσιών υγείας που θα θέτει σε κίνδυνο τη ζωή των ασθενών. Σε ένα περιβάλλον οικονομικής κρίσης, ύφεσης, αλλά και περικοπής των δημοσίων δαπανών, επιτακτική είναι η ανάγκη περιορισμού του κόστους σε όλους τους δημόσιους φορείς.

Άξονες:

1. Στο πρώτο μέρος πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας όσον αφορά τη χρήση της υποκλασματοποίησης στον καρκίνο του μαστού. Αποτελεί το θεωρητικό μέρος και περιλαμβάνει αναζήτηση της βιβλιογραφίας από τις βάσεις δεδομένων της Cochrane database, pubmed και τη βάση δεδομένων από το Ανοικτό πανεπιστήμιο Κύπρου. Με τη μέθοδο διερεύνησης δεδομένων, αναζητήθηκαν οι ενδείξεις της υποκλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του μαστού. Επιπρόσθετα, παρουσιάστηκαν οι κύριοι πυλώνες στους οποίους βασίστηκε για να δημιουργηθεί αυτή η τεχνική. Επίσης περιλαμβάνει παρουσίαση των μελετών με τα αποτελέσματα αυτής της τεχνικής σε σύγκριση με τη συμβατική ακτινοθεραπεία όσον αφορά το κοσμητικό αποτέλεσμα, την τοπική υποτροπή και την ολική επιβίωση των ασθενών που ακολούθησαν τη συγκεκριμένη θεραπεία, καθώς και την ποιότητα ζωής τους.

Ακολούθως αναφέρονται οι μελέτες που παρουσιάζουν το οικονομικό όφελος από τη συγκεκριμένη τεχνική.

2. Στο πρώτο ερώτημα έγινε η αξιολόγηση των ασθενών με καρκίνο του μαστού που θα μπορούσαν να λάβουν υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία. Έγινε αναζήτηση από το Εθνικό Αρχείο Καρκίνου του αριθμού των ασθενών με ιστολογική επιβεβαίωση καρκίνου του μαστού για τα έτη 2010 και 2011. Ειδικότερα, έγινε αναδρομική μελέτη των ιστολογικών εκθέσεων από το ηλεκτρονικό αρχείο-βάση δεδομένων του Υπουργείου Υγείας της Κύπρου των ασθενών που έχουν ιστολογική επιβεβαίωση για καρκίνο του μαστού και έχουν υποβληθεί σε ογκεκτομή ή μαστεκτομή, λεμφαδένα φρουρό ή λεμφαδενικό καθαρισμό. Από το συνολικό αριθμό ασθενών διαχωρίστηκε η ομάδα που είναι κατάλληλη για να λάβει σύμφωνα με τις διεθνείς ενδείξεις την υποκλασματοποιημένη ΑΚΘ. Με αυτό τον τρόπο είναι δυνατό να υιοθετηθεί μια ομοιογενής διαγνωστική κατηγορία (Diagnostic Related Groups, DRG), στην οποία ομαδοποιούνταν οι ασθενείς, με βάση τα κοινά τους νοσολογικά χαρακτηριστικά και στις οποίες στο μέλλον ίσως να δοθεί το υποκλασματοποιημένο σχήμα θεραπείας.

3. Υπολογίστηκε το άμεσο κόστος για τη λήψη της Ακτινοθεραπείας για τη συμβατική και την υποκλασματοποιημένη τεχνική και έγινε σύγκριση με τη μέθοδο του κόστους-οφέλους. Η οικονομική κοστολόγηση έγινε σύμφωνα με τις τιμές που χρησιμοποιούνται στα ευρωπαϊκά κράτη και την Ελλάδα για τις αντίστοιχες θεραπευτικές πράξεις (κοστολόγηση της διαδικασίας θεραπείας αλλά και το κόστος για την κάθε συνεδρία). Υπολογίστηκε για την ίδια ομάδα ασθενών το άμεσο κόστος για όλη τη θεραπεία και συγκρίθηκε για τις δύο ομάδες η διαφορά στην κοστολόγηση, με την προϋπόθεση ότι το εναλλακτικό σχήμα θα προσφερόταν στην Κύπρο και οι ασθενείς επιθυμούσαν να το λάβουν. Όσον αφορά την ανάλυση κόστους-οφέλους έχει αποδειχτεί από τις μελέτες ότι το όφελος είναι το ίδιο για τις δύο τεχνικές. Η διαφορά στην κοστολόγηση αξιολογήθηκε για τα δύο έτη που είχαμε στη διάθεση μας ως στοιχεία (έτος 2010 και 2011).

4. Συμπληρωματικά ερωτήθηκαν οι ακτινοθεραπευτές- ογκολόγοι των Δημοσίων Νοσοκομείων της Κύπρου εάν συμφωνούν με αυτή την τεχνική και εάν ήταν εφικτό να χρησιμοποιηθεί. Ερωτήθηκε η εκτίμηση τους όσον αφορά τις παρενέργειες της εναλλακτικής θεραπείας σε σύγκριση με τη συμβατική, εάν συμβάλλει στην ποιότητα ζωής, εάν είναι ασφαλής τεχνική για τις ασθενείς, εάν υπάρχουν τεχνικές δυσκολίες στην εφαρμογή της στην Κύπρο, εάν πιστεύουν ότι η παροχή υπηρεσιών υγείας θα βελτιωνόταν αφού θα ήταν λιγότερες οι μέρες θεραπείας. Επιπρόσθετα, ενδιαφέρον

παρουσιάζει η διερεύνηση των απόψεων που έχουν οι ιατροί σχετικά με τη σύνθεση του κόστους.

5. Με την ανάλυση των δεδομένων επιδιώκεται να τεκμηριωθεί αφενός η αποτελεσματικότητα της θεραπείας αλλά και το χαμηλότερο κόστος αυτής της τεχνικής ακτινοθεραπείας για συγκεκριμένο αριθμό ασθενών με καρκίνο του μαστού, δεδομένου ότι η ακτινοθεραπεία αποτελεί θεραπευτική επιλογή για το 70% των καρκινοπαθών και ότι η εισαγωγή νεότερων τεχνικών έχει αυξήσει κατά πολύ το κόστος σε σχέση με άλλες αντινεοπλασματικές θεραπείες.

Ειδικό Μέρος

2. Εισαγωγή Ειδικού Μέρους

2.1 Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας όσον αφορά τις σημαντικότερες μελέτες για την υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία στον καρκίνο του μαστού

Αν και από το 1920 η επικουρική ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται μετά από συντηρητικό χειρουργείο του μαστού [Keynes G 1937], το 2005 ουσιαστικά αποδείχθηκε ότι η χρήση της ΑΚΘ μετά από συντηρητικό χειρουργείο, αλλά και μετά από μαστεκτομή, αύξησε στατιστικά σημαντικά το όφελος όσον αφορά τον τοπικό έλεγχο αλλά και την επιβίωση, πιθανότατα λόγω του τοπικού ελέγχου [Fisher B 2005]. Το πρωτόκολλο που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη ήταν η ακτινοβόληση ολόκληρου του μαστού (WBI) με 45–50 Gy, με ημερήσια κλάσματα 1.8–2.0 Gy και η διάρκεια 5-6 εβδομάδες, δηλαδή το συμβατικό σχήμα ακτινοθεραπείας.

Όσον αφορά την υποκλασματοποίηση, από τη δεκαετία του 1990, διενεργήθηκαν αρκετές μη τυχαιοποιημένες προοπτικές και αναδρομικές μελέτες για τη χρήση υποκλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του μαστού που έδειξαν εξαιρετικό τοπικό έλεγχο, καλό κοσμητικό αποτέλεσμα και όμοια συννοσηρότητα ή τη θνητότητα με το συμβατικό σχήμα [Ash DV 1995, Olivotto IA 1996, Shelley W 2000, Yamada Y 1999]. Στηριζόμενοι σε αυτά τα αποτελέσματα αυτών των μελετών, πρώτα στον Καναδά και μετά και στο Ηνωμένο Βασίλειο (HB) διεξήχθησαν τυχαιοποιημένες μελέτες που έδειξαν ότι τα βραχύχρονα σχήματα είχαν την ίδια αποτελεσματικότητα και τοξικότητα, καθώς δεν ήταν κατώτερα συγκρινόμενα με την καθιερωμένη θεραπεία [Whelan T 2002, Whelan TJ 2010, Yarnold J2005, Owen JR2006, Bentzen SM2008, Haviland JS 2010].

Αναλυτικά οι μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες μελέτες που παρουσιάστηκαν:

Η πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη διεξήχθη στο Οντάριο από την Ομάδα Κλινικής Ογκολογίας (OEOA) στον Καναδά. [Whelan T 2002]. Η μελέτη περιελάμβανε 1.234 γυναίκες με καρκίνο του μαστού. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε συντηρητικό χειρουργείο για τον καρκίνο του μαστού και λεμφαδενικό καθαρισμό επιπέδου I και II. Οι ασθενείς που μπορούσαν να συμμετέχουν στη μελέτη είχαν αρνητικά χειρουργικά όρια, και οι λεμφαδένες ήταν αρνητικοί για κακοήθεια, επίσης όλες οι ασθενείς είχαν μικρό ή μεσαίο

μέγεθος μαζικού αδένου. Συγκρίθηκαν δυο ομάδες ασθενών, μία έλαβε το συμβατικό σχήμα και η δεύτερη την υποκλασματοποιημένη ΑΚΘ (βραχυχρόνιο σχήμα). Η ακτινοθεραπεία δινόταν τρεις ημέρες την εβδομάδα για πέντε εβδομάδες. Έγινε χρήση ταμοξιφαίνης από το 41% των ασθενών καθώς το 11% έλαβε ΧΜΘ. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 12 έτη και το συμπέρασμα που καταγράφηκε ήταν ότι το βραχυχρόνιο σχήμα ακτινοθεραπείας δεν είχε καμία διαφορά όσον αφορά τον τοπικό έλεγχο της νόσου. Το μέσο διάστημα παρακολούθησης ήταν τα 10 έτη και ο κίνδυνος για τοπική υποτροπή στο σκέλος της υποκλασματοποίησης ήταν 6,2%, ενώ για τη συμβατική ήταν 6,7% [Whelan T 2010]. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές όσον αφορά τη συνολική επιβίωση, τη θνησιμότητα την οφειλόμενη στη νόσο ή στη θνητότητα που οφειλόταν σε παρενέργειες από την ΑΚΘ όπως η καρδιοτοξικότητα. Εκείνο που τονίστηκε στη μελέτη ήταν ότι παρατηρήθηκαν και καταμετρήθηκαν λιγότερες τοπικές υποτροπές στο σκέλος της υποκλασματοποίησης. Μετά τη μελέτη του Καναδά διεξήχθη μια τυχαιοποιημένη μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο στα Νοσοκομεία του Royal Marsden και στο Ογκολογικό Κέντρο του Gloucester [Owen JR 2006]. Σε αυτή τη μελέτη συγκρίθηκαν τρία σχήματα: το συμβατικό σχήμα που είναι 25 ημέρες (5 εβδομάδες) και δυο υποκλασματοποιημένα σχήματα που περιλάμβαναν τις εξής συνολικές δόσεις 42,9 Gy σε 15 κλάσματα –θεραπείες και 39 Gy, σε 13 ίσα κλάσματα-θεραπείες. Στα 10 χρόνια παρακολούθησης των ασθενών το ποσοστό τοπικής υποτροπής ήταν 9,6% για το σκέλος της υποκλασματοποίησης με δόση 42.9-Gy (P = 0,027), σε σύγκριση με 12,1% για το σκέλος με τη συμβατική θεραπεία και 14,8% για το 39-Gy. Η μελέτη ονομάστηκε START A, απέδειξε ότι ήταν και ασφαλής θεραπεία αλλά και αποτελεσματική για τους ασθενείς [Bentzen SM 2008, Bentzen SM 2008-START B, Haviland JS 2013]. Μετά από αυτή τη μελέτη διεξήχθη μια νέα, παρόμοια με την προηγούμενη στο Ηνωμένο Βασίλειο, αλλά η δόση μειώθηκε από 42,9 Gy σε 41,6 Gy στο σκέλος της υποκλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας. Η δεύτερη μελέτη ονομάστηκε START B, χορηγήθηκαν 40 Gy σε 15 κλάσματα-θεραπείες σε 3 εβδομάδες. Τα ποσοστά της τοπικό -περιοχικής υποτροπής στα 5 και 10 χρόνια για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν στη υποκλασματοποίηση ήταν από 2,2% έως 5,2% και 4,3% έως 8,8%, αντίστοιχα. Αυτά είναι παρόμοια με τα ποσοστά για τα 5- και 10-χρόνια στο σκέλος της συμβατικής κλασματοποίησης 3,3% -3,6% και 5,5% -7,4%.

Για τη μελέτη START A μετά από 10 χρόνια η τοπική υποτροπή και η θνησιμότητα από τη νόσο δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με το συμβατικό σχήμα. Όσον αφορά τη μελέτη START B, υπήρχε μια μικρή αλλά σημαντική βελτίωση των

ποσοστών της τοπικής υποτροπής, την επιβίωση ελεύθερη νόσου και τη συνολική επιβίωση για το σκέλος της υποκλασματοποίησης 40Gy σε σύγκριση με τους ασθενείς στο σκέλος θεραπείας των 50 Gy συμβατικής θεραπείας. [Haviland JS 2013]

Με βάση την προηγούμενη εμπειρία με τη χρήση της υποκλασματοποιημένης θεραπείας, [Fletcher GH 1991], υπήρχε ανησυχία ότι η προσέγγιση αυτή θα μπορούσε να οδηγήσει σε υψηλά ποσοστά οξείας και απώτερης τοξικότητας. Ωστόσο, οι τέσσερις τυχαίοποιημένες μελέτες έχουν αποδείξει ότι υποκλασματοποίηση μπορεί να χορηγηθεί χωρίς να αυξήσει την τοξικότητα σε σύγκριση με τη συμβατική θεραπεία .Ακόμη αποδείχθηκε ότι τα αποτελέσματα δεν ήταν κατώτερα σε σχέση με τη συμβατική κλασματοποίηση όσον αφορά τις οξείες αλλά και τις απώτερες παρενέργειες [Whelan T 2002, Whelan TJ 2010, Yarnold J2005, Owen JR2006, Bentzen SM2008, Haviland JS 2010].

Το 2010 έγινε μια μετανάλυση με στοιχεία από τη βάση δεδομένων της Cochrane, που δε συμπεριέλαβε όμως, τα τελικά αποτελέσματα 10ετίας από τις δυο μελέτες της START [Haviland JS 2010]. Τα συμπεράσματα της μετανάλυσης ήταν ότι η υποκλασματοποίηση είναι απίθανο να είναι επιβλαβής-επιζήμια θεραπεία όταν χρησιμοποιείται σε μια προσεκτικά σχεδιασμένη ομάδα ασθενών. Τα χαρακτηριστικά από τις 7,095 ασθενείς που συμμετείχαν στις μελέτες περιλάμβαναν γυναίκες με μικρούς όγκους κάτω των 3 εκ (89.8% < 3 cm), αρνητικούς λεμφαδένες (79%), μικρούς ή μεσαίου μεγέθους μαστούς (87%), που υποβλήθηκαν σε συντηρητικό χειρουργείο και επιτευχθήκαν αρνητικά χειρουργικά όρια. Η τοπική υποτροπή (risk ratio 0.97;P= .78) και 5-ετης επιβίωση (relative risk 0.89;P= .16) μετά από την υποκλασματοποιημένη ΑΚΘ δεν ήταν στατιστικά σημαντική όταν συγκρίθηκε με τη συμβατική θεραπεία για όλους τους παράγοντες [James ML 2010].

Πίνακας 5: Αναφέρονται συνοπτικά οι μελέτες

ΜΕΛΕΤΗ	ΣΧΗΜΑ ΚΛΑΣΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΣΤΑΔΙΟ	ΔΙΑΜΕΣΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ	ΤΟΠΙΚΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ	ΕΠΙΒΙΩΣΗ
PMH/GOC 1986-1998	50/25/2Gy	470	T1-3	9,7 έτη	12%	Δεν αναφέρεται
	41.6/13/3.2 Gy	466	N0-1		10%	
	39/13/3Gy	474			15%	
Canadian 1993-1996	50/25/2Gy	612	p T1-2	12 έτη	8%	84%
	42.5/16/2,66 Gy	622	N0-1		7%	85%
START A 1998-2002	50/25/2Gy	749	p T1-3a	9,3 έτη	7%	80%
	50/25/2Gy	750	pN0-1		6%	82%
	39/13/3Gy	737			9%	80%
START B	50/25/2Gy	1105	p T1-3a	9,9 έτη	6%	81%
	40/15/2.67Gy	1110	pN0-1		4%	84%

Πίνακας 6: Αναφέρονται τα χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετείχαν στις μελέτες

ΜΕΛΕΤΗ	ΣΧΗΜΑ ΚΛΑΣΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗΣ	Ηλικία<50 ετών	Grade III	Θετικοί ΛΜΦ	ΧΜΘ	Τοπική ΑΚΘ στους ΛΜΦ	ΑΚΘ κοίτης του όγκου	ΑΚΘ μαστεκτομή
PMH/GOC 1986-1998	50/25/2Gy	30% n=423	δεν αναφέρεται	33% n=274	14% n=196	21% n=290	75% n=1051	0% n=0
	41.6/13/3.2 Gy							
	39/13/3Gy							
Canadian 1993-1996	50/25/2Gy	25% n=305	19% n=233	0% n=0	11% n=136	0% n=0	0% n=0	0% n=0
	42.5/16/2,66 Gy							
START A 1998-2002	50/25/2Gy	23% n=509	28% n=629	29% n=643	35% n=793	14% n=318	61% n=1152	15% n=336
	50/25/2Gy							
	39/13/3Gy							
START B	50/25/2Gy	21% n=457	23% n=509	23% n=504	22% n=491	7% n=161	43% n=868	8% n=177
	40/15/2.67Gy							

Πίνακας 7: Αναφέρονται συνοπτικά οι παρενέργειες από τη χρήση της υποκλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας στις παραπάνω μελέτες

ΜΕΛΕΤΗ	ΣΧΗΜΑ ΚΛΑΣΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗΣ	ΟΞΕΙΑ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ	μετρια/ασχημο κοσμικο αποτελεσμα(10 έτη)	Τοξικότητα Δέρματος(10ετη)	Τοξικότητα του Υποδορίου ιστού (10 έτη)	Σμίκρυνση του μαστού
PMH/GOC 1986-1998	50/25/2Gy	Δεν αναφέρεται	71%	18%	36%	64%
	41.6/13/3.2 Gy		74%	18%	51%	66%
	39/13/3Gy		58%	12%	28%	56%
Canadian 1993-1996	50/25/2Gy	Δεν αναφέρεται	29%	8%	10%	Δεν αναφέρεται
	42.5/16/2,66 Gy		30%	9%	12%	
START A 1998-2002	50/25/2Gy	0,30%	δεν αναφέρεται	7%	27%	34%
	50/25/2Gy	0%		7%	28%	31%
	39/13/3Gy	0%		3%	22%	30%
START B	50/25/2Gy	1,20%	δεν αναφέρεται	6%	17%	31%
	40/15/2.67Gy	0,30%		4%	14%	26%

2.2 Διαφωνίες σχετικά με την υποκλασματοποίηση στην Ακτινοθεραπεία ολόκληρου του μαστού μετά από συντηρητικό χειρουργείο

Παρά τον εξαιρετικά τοπικό έλεγχο και τα κοσμητικά αποτελέσματα των ανωτέρω περιγραφόμενων μελετών, εξακολουθεί να υπάρχει συζήτηση σχετικά με τη χρήση της υποκλασματοποίησης σε ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια στις παραπάνω έρευνες (Πίνακας 8).

Η ομάδα ακτινοθεραπευτών της Αμερικανικής Οργάνωσης Ακτινοθεραπείας (ASTRO) το 2011 καθόρισε προτάσεις για την κατάλληλη χρήση της υποκλασματοποίησης. Οι κατάλληλοι υποψήφιοι περιλαμβάνουν γυναίκες > 50 ετών που υποβλήθηκαν σε συντηρητικό χειρουργείο εκτομής του όγκου, δεν έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία, με αρνητικούς λεμφαδένες και το μέγεθος του όγκου να είναι <5 εκατοστά. Η επιτροπή προτίμησε το σχήμα της καναδικής μελέτης να χορηγείται δηλαδή υποκλασματοποιημένη ΑΚΘ σε 16 κλάσματα/θεραπείες σε μια συνολική δόση των 42,5 Gy. Ένα άλλο ζητούμενο είναι η ομοιογένεια της δόσης κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας (αποδεκτή ανομοιογένεια \pm 7%) και το πεδίο θεραπείας θα πρέπει να μη συμπεριλαμβάνει την καρδιά. Δεν δόθηκαν οδηγίες για την επιπλέον χρήση ακτινοβολίας στην κοίτη του όγκου, ενώ συμπεριελήφθη το σχόλιο ότι

οι ακτινοθεραπευτές-ογκολόγοι μπορούν να χρησιμοποιήσουν την υποκλασματοποίηση και σε ομάδες που υποεκπροσωπούνται στις δοκιμές [Smith BD 2011]. Δεδομένου ότι τα αποτελέσματα της δεκαετίας δημοσιεύθηκαν αργότερα από τις κατευθυντήριες οδηγίες της ASTRO, αξίζει κανείς να σκεφτεί την εφαρμογή της ακτινοβόλησης ολόκληρου του μαστού ακόμη και σε αμφισβητούμενες περιπτώσεις, δηλαδή ασθενών <50 ετών, με υψηλού βαθμού κακοήθειας όγκους (χαμηλή διαφοροποίηση), πορογενές καρκίνωμα in situ (DCIS), ή θετικούς λεμφαδένες ή ακόμη και σε ασθενείς με μεγάλο μαζικό αδένιο που πληροί όμως τις προϋποθέσεις για ομοιογενή κατανομή της δόσης. Επιπλέον, ο Jagsi R, σε δυο μελέτες με επιλεγμένους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ογκεκτομή έλεγξε σε ποιο βαθμό είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί η συγκεκριμένη θεραπεία και αν η χρήση της πρέπει να βασίζεται σε κάποια χαρακτηριστικά των ασθενών όπως η ηλικία, η χημειοθεραπεία, η εντόπιση της νόσου. Σχολιάζει ότι η χρήση της υποκλασματοποίησης έχει αυξηθεί στις ηλικιωμένες ασθενείς, μετά την απόδειξη από τις τυχαιοποιημένες μελέτες. Αλλά η χρήση της υποκλασματοποίησης δεν είναι ευρεία παρόλο που το κόστος αυτής της τεχνικής είναι χαμηλότερο.

Η πλειοψηφία των ασθενών σε τυχαιοποιημένες μελέτες ήταν ηλικίας 50 ετών ή μεγαλύτερης ηλικίας, είχαν νόσο Σταδίου pT1-2 PN0, δεν λαμβάνουν χημειοθεραπεία, και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μια δόση ακτινοβολίας ομοιογένεια εντός $\pm 7\%$ στο κεντρικό άξονα. Αυτοί οι ασθενείς παρουσίασαν ισοδύναμο αποτελέσματα είτε με Υ ΑΚΘ ή Σ ΑΚΘ. Οι ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια αυτά ήταν σχετικά υποεκπροσωπούνται, και μερικές από τις δοκιμές αναλύσεις που αναφέρονται ως υποομάδα. Τα στοιχεία ήταν επαρκή για να υποστηρίξουν τη χρήση της Υ ΑΚΘ για ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού σταδίου οι οποίοι πληρούν όλα τα ανωτέρω κριτήρια. Τα τελευταία χρόνια υπάρχει αύξηση του ενδιαφέροντος όσον αφορά τα βραχυχρόνια σχήματα, γιατί οδηγούν σε αύξηση της ποιότητας ζωής των ασθενών και ταυτόχρονα μειώνουν το φόρτο εργασίας των ακτινοθεραπευτικών τμημάτων. Παρόλο που υπάρχουν αποδείξεις για τη χρήση της σε επιλεγμένους ασθενείς ακόμη δεν μπορεί να θεωρηθεί το σχήμα που αποτελεί η θεραπευτική τακτική για όλες τις γυναίκες.

Ενώ οι μελέτες που έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα παρέχουν ισχυρές αποδείξεις κλινικών στοιχείων που αποδεικνύουν αποδεκτά αποτελέσματα με Υ ΑΚΘ σχήματα, εξακολουθούν να υπάρχουν πολλά αναπάντητα ερωτήματα. Κάποιοι ερευνητές

εκφράζουν τις ανησυχίες τους ότι τα Υ ΑΚΘ σχήματα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών που υποβάλλονται σε επέμβαση διατήρησης του μαστού. Ωστόσο, αυτή η μέθοδος θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μεταστάσεις στους λεμφαδένες, μεγάλο μαζικό αδένα, που λαμβάνουν χημειοθεραπεία ή τραστοζουμάμπη, ή εκείνες κάτω των 50 ετών [Kacprowska A 2012, Khan A 2010, Marta GN, 2011].

Ηλικία <50 χρόνια

Οι γυναίκες ηλικίας κάτω των 50 ετών έχουν υψηλότερο κίνδυνο τοπικής υποτροπής σε σύγκριση με τις ηλικιωμένες ασθενείς. Το παραπάνω αποδείχθηκε από τη μετα-ανάλυση για τον πρώιμο καρκίνο μαστού EBCTCG που έδειξε ότι οι γυναίκες <50 ετών που υποβάλλονται σε συντηρητικό χειρουργείο εκτομής του όγκου έχουν πιθανότητα τοπικής υποτροπής από 20% έως 35% της στα 10 χρόνια παρακολούθησης και συστήθηκε η επιπλέον χορήγηση δόσης στην κοίτη του όγκου για τη μείωση της τοπικής υποτροπής [EBCTCG 2011].

Στην καναδική μελέτη έγινε σύγκριση ανάλογα με την ηλικία στις δυο ομάδες. Δεν ανιχνεύθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην υποτροπή του όγκου στο σύστημα μαστό μεταξύ των ομάδων που έλαβαν ακτινοθεραπεία με υποκλασματοποίηση σε σύγκριση με τη συμβατική για τους ασθενείς, είτε ήταν νεαρότερες είτε μεγαλύτερες των 50 ετών [Whelan TJ 2010]. Επίσης αξίζει να αναφερθεί ότι στην καναδική μελέτη δεν χορηγήθηκε επιπλέον δόση στην κοίτη του όγκου, η οποία έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τον τοπικό έλεγχο, ειδικά στις νεότερες γυναίκες [Bartelink H 2007]. Ωστόσο, επειδή ήταν λίγοι οι ασθενείς κάτω των 50 ετών στην ανωτέρω μελέτη, το 2011 οι κατευθυντήριες οδηγίες από την ASTRO καταγράφουν ότι δεν συνιστάται η χρήση της υποκλασματοποίησης για ασθενείς ηλικίας κάτω των 50 ετών [Smith BD 2011]. Τα αποτελέσματα δεκαετίας της μελέτης START B, η οποία περιελάμβανε 1.389 γυναίκες ηλικίας κάτω των 50 ετών, δημοσιεύτηκαν μετά τις κατευθυντήριες γραμμές ASTRO, δείχνοντας ότι οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 50 ετών δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο τοπικής υποτροπής με την υποκλασματοποίηση. Στην πραγματικότητα, υπήρχε μια τάση που αύξανε το όφελος για τις νεαρότερες γυναίκες [Haviland JS 2013]. Έτσι, τα πιο πρόσφατα στοιχεία από την START B μελέτη υποστήριξαν ότι είναι ασφαλής η χορήγηση του βραχυχρόνιου σχήματος για τις γυναίκες κάτω των 50 ετών.

Όγκοι χαμηλής διαφοροποίησης

Οι όγκοι χαμηλής διαφοροποίησης έχει αποδειχτεί ότι ενέχουν αυξημένο κίνδυνο για τοπική υποτροπή μετά την ακτινοβολία (με ποσοστό 28,6%) γεγονός που αποδείχθηκε από τη μετα-ανάλυση EBCTCG [EBCTCG 2011]. Η μελέτη απέδειξε ότι η ακτινοβόληση της κοίτης του όγκου EORTC επέδειξε όφελος για ασθενείς με όγκους υψηλού βαθμού κακοήθειας. [Jones HA 2009] Έτσι, η χρήση επιπλέον δόσης στην κοίτη του όγκου επιβάλλεται να χορηγείται σε ασθενείς με όγκους χαμηλής διαφοροποίησης. Σε ανάλυση που πραγματοποιήθηκε στην Καναδική μελέτη στην υποομάδα 233 ασθενών με όγκους χαμηλής διαφοροποίησης φάνηκε ότι το ποσοστό της τοπικής υποτροπής στο σκέλος της υποκλασματοποίησης ήταν 15,6%, σε σύγκριση με το 4,7% στη χορήγηση συμβατικής ακτινοθεραπείας ([HR] = 3,08 P = 0,01) [Whelan TJ 2010]. Πιο πρόσφατα, τα δεκαετή αποτελέσματα των μελετών START που ανέλυσαν τα ποσοστά υποτροπής σε 1.272 ασθενείς με όγκους χαμηλής διαφοροποίησης, δε βρέθηκε καμία διαφορά στην τοπική υποτροπή μεταξύ της συμβατικής και της βραχυχρόνιας θεραπείας [Haviland JS 2013]. Μια πιθανή εξήγηση για τη διαφορά στην τοπική υποτροπή είναι ότι η ακτινοβολία στην κοίτη του όγκου παραλήφθηκε στην καναδική μελέτη αλλά όχι στις μελέτες START A και B.

DCIS (Πορογενές καρκίνωμα in situ)

Δεν υπάρχει προοπτική μελέτη που να υποστηρίζει τη χρήση της υποκλασματοποίησης για τη θεραπεία του DCIS, αλλά πολλαπλές αναδρομικές μελέτες που έχουν δείξει καλό τοπικό έλεγχο [Ciervide R 2012, Hathout L2013, Williamson D2010]. Η μελέτη στο Princess Margaret Hospital στον Καναδά πραγματοποίησε κατά ζεύγος ανάλυση των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με συμβατικό ή υποκλασματοποιημένο σχήμα [Williamson D 2010]. Η διάμεση παρακολούθηση ήταν 4 χρόνια, και δεν υπήρχε διαφορά στην αναλογία στο σύστοιχο ποσοστό υποτροπής του μαστού μεταξύ των δύο ομάδων (με 7% υποτροπή με την υποκλασματοποίηση έναντι 6% στην ομάδα με τη συμβατική ΑΚΘ) [Williamson D 2010]

Η βιολογική λογική για τη θεραπεία του DCIS με υποκλασματοποίηση είναι αποδεκτή, δεδομένου ότι στα πρώτα στάδια του διηθητικού καρκίνου το κλάσμα α / β είναι χαμηλό, είναι πολύ πιθανό ότι οι λιγότερο επιθετικοί όγκοι όπως το DCIS θα έχουν ένα υψηλότερο κλάσμα α / β , απαιτώντας μια υψηλότερη συνολική δόση. Έτσι, η υποκλασματοποίηση για το DCIS δε θα οδηγήσει σε χειρότερο τοπικό έλεγχο από τη

συμβατική ΑΚΘ. Επειδή δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες για τη χρήση της υποκλασματοποίησης στο DCIS και τα στοιχεία προέρχονται από αναδρομικές μελέτες με σύντομες περιόδους παρακολούθησης, οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρουν ότι η υποκλασματοποίηση είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί για το DCIS.

Ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες που πρέπει να ακτινοβοληθούν στη μασχάλη

Η πλειοψηφία των ασθενών που έλαβαν ακτινοθεραπεία ολόκληρου του μαστού στις τέσσερις τυχαιοποιημένες μελέτες είχαν αρνητικούς λεμφαδένες, και καρκίνο του μαστού σε πρώιμο στάδιο. Έτσι, υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της υποκλασματοποίησης στη θεραπεία ασθενών με θετικούς λεμφαδένες. Δεν υπήρχαν ασθενείς που είχαν θετικούς λεμφαδένες ή έλαβαν ακτινοβολία λεμφαδένων στην канаδική μελέτη [Whelan TJ 2010]. Στη μελέτη START A τα ποσοστά των ασθενών που έλαβαν ακτινοθεραπεία στους λεμφαδένες ήταν αντίστοιχα για το κάθε σκέλος 21%, 14% και 7% [Bentzen SM 2008] (Πίνακας 3). Στη μελέτη START B δεν παρατηρήθηκε τραυματισμός του βραχιονίου πλέγματος με διάμεση παρακολούθηση 9,3 χρόνια [Haviland JS 2013]. Σήμερα γνωρίζουμε ότι η εξέλιξη της βλάβης του βραχιονίου πλέγματος μπορεί να εμφανιστεί μετά από χρονικό διάστημα περίοδο από 19 μέχρι και 30 ετών από τη λήψη της ακτινοθεραπείας για αυτό κάποιο συγγραφείς προτείνουν το χρονικό διάστημα παρακολούθησης για να υπάρχουν ασφαλή συμπεράσματα να είναι παραπάνω από 20 χρόνια [Pierce SM 1992, Johansson S 2000]

2.3 Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη χρήση της υποκλασματοποιημένης Ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του μαστού

Το 2011 η Αμερικανική Οργάνωση Ακτινοθεραπευτών Ογκολόγων (ASTRO) κατέληξε ότι εφόσον η υποκλασματοποίηση σε σχέση με τη συμβατική θεραπεία προσφέρει τον ίδιο έλεγχο νόσου, τις ίδιες παρενέργειες και το ίδιο κοσμικό αποτέλεσμα και όταν χρησιμοποιείται με τρισδιάστατη τεχνική, αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς: ασθενείς άνω των 50 ετών, που έχουν διατηρήσει το μαστό τους, με αρνητικούς του λεμφαδένες, που δεν θα λάβουν χημειοθεραπεία, που είναι ορμονοεξαρτώμενοι όγκοι και αρχικού σταδίου [ASTRO 2013]. Βέβαια αξίζει να επισημάνουμε ότι τα αποτελέσματα των μελετών START A

και Β που δημοσιεύτηκαν αργότερα υποστηρίζουν τη χρήση της υποκλασματοποιημένης ΑΚΘ σε μια πιο διευρυμένη ομάδα των ασθενών. Επίσης αξίζει να αναφέρουμε ότι οι διεθνείς οδηγίες NCCN 2015, αναφέρουν ότι η υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία μπορεί να χορηγείται σε όλες τις γυναίκες ανεξαρτήτως σταδίου. Επίσης οι οδηγίες του Ην. Βασιλείου NICE συμφωνούν με το παραπάνω. Τα ίδια αναφέρεται και στις οδηγίες του St Gallen 2015.

Στην παρούσα μελέτη θα ακολουθήσουμε τις κατευθυντήριες οδηγίες της ASTRO.

Πίνακας 8: Συνοπτικά τα κριτήρια για την υποβολή στην υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία σύμφωνα με τις ανωτέρω μελέτες

Παράγοντες	Απόλυτες	Μη απόλυτες	Μη αποδεκτές
Ασθενής		<50 ετών χωρίς ακτιν στην κοιτη του όγκου	
Ηλικία	>50 ετών		
	<50 ετών με ακτιν στην κοιτη του όγκου		
Παθολογοανατομικοί			
T στάδιο	T1-2	T3	T4
N στάδιο	N0	N1	N2+
Όρια	Αρνητικά		
Διαφοροποίηση	I-II		
	III με ακτιν στην κοιτη του όγκου	III χωρίς ακτιν στην κοιτη του όγκου	
Ορμονοποδοχείς	ER +και PR+/-	Her-2 θετικό	Her-2 θετικό
Ιστολογικός τύπος	Διηθητικός καρκίνος	DCIS	
Θεραπείας			
Χειρουργείο	Συντηρητικό	Μαστεκτομή	Πλαστική αποκατάσταση μαστού
ΧΜΘ	Όχι	ναι	Ταυτόχρονη
Ομοιογένεια της δόσης	<± 7%	<± 7% μέχρι 10%	

3. Ασθενείς και μέθοδος

3.1 Μεθοδολογία για τη συλλογή στοιχείων ασθενών.

Ο σκοπός αυτής της έρευνας είναι να εξετάσουμε από τα στατιστικά δεδομένα που ανασύρθηκαν από το Εθνικό Αρχείο Καρκίνου του Υπουργείου Υγείας της Κύπρου ποιες γυναίκες σύμφωνα με τα διεθνή κριτήρια και τις διεθνείς οδηγίες θα μπορούσαν να λάβουν υποκλασματοποιημένη ΑΚΘ όσον αφορά την ακτινοβόληση ολοκλήρου του μαστού μετά από συντηρητική χειρουργική εξαίρεση του όγκου (διατήρηση του μαστού). Υπολογίστηκε το άμεσο κόστος για τη συμβατική και την υποκλασματοποιημένη τεχνική για την ίδια ομάδα ασθενών και έγινε σύγκριση μεταξύ τους. Τα δεδομένα που μας δόθηκαν ήταν για έτη 2010 και 2011 και αφορούν γυναίκες που έχουν ιστολογική επιβεβαίωση καρκίνου του μαστού. Η βάση δεδομένων καλύπτει όλες τις γυναίκες που χειρουργήθηκαν για καρκίνο του μαστού τόσο στα δημόσια όσο και στα ιδιωτικά νοσηλευτήρια της Κύπρου. Άρα τα στοιχεία όσον αφορά τον πληθυσμό είναι πλήρη και ακριβή.

Στα στοιχεία που λάβαμε από το Εθνικό Αρχείο Καρκίνου δε συμπεριλαμβανόταν τα ονόματα των ασθενών, ούτε ο αριθμός ταυτότητας των ασθενών άρα ήταν αδύνατο να γνωρίζουμε ποιοι ήταν οι ασθενείς και διατηρήθηκε η πλήρη ανωνυμία τους. Τα στοιχεία που λήφθηκαν συμπεριλάμβαναν την ιστολογική επιβεβαίωση της νόσου, συγκεκριμένα του καρκίνου του μαστού. Οι πληροφορίες της ιστολογικής εξέτασης περιλάμβαναν το στάδιο της νόσου, τον ιστολογικό υπότυπο (διηθητικός ή μη καρκίνος, πορογενής ή λοβιακός τύπος) και τη διαφοροποίηση του όγκου. Επίσης αναφερόταν το φύλο, η ηλικία, η επιβεβαίωση για το ποιοι ασθενείς υποβλήθηκαν σε χειρουργική εξαίρεση της νόσου, οι θεραπείες στις οποίες υποβλήθηκαν οι ασθενείς εάν ήταν ορμονοθεραπεία, χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Στα δεδομένα επίσης συμπεριλήφθηκαν και οι ασθενείς στους οποίους η διάγνωση του καρκίνου τέθηκε ως αποτέλεσμα της νεκροτομής ή αναγραφόταν στο πιστοποιητικό θανάτου χωρίς να λάβουν καμία θεραπεία. Το μέγεθος του δείγματος που μας δόθηκε για τα έτη 2010 και 2011 ήταν 1147 άτομα. Για το 2010 τα περιστατικά με διάγνωση καρκίνου του μαστού ήταν 549 εκ των οποίων η διάγνωση τέθηκε στα 24 από το πιστοποιητικό θανάτου και για το 2011 ο αριθμός των νοσούντων από καρκίνο του μαστού ήταν 596 εκ των οποίων τα 33 δείγματα του πληθυσμού διαπιστώθηκαν ως αποτέλεσμα πιστοποιητικών θανάτου. Για τα δυο έτη τα περιστατικά τα οποία μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε για την ερευνά μας ήταν 1090 περιστατικά με ιστολογική επιβεβαίωση του καρκίνου του

μαστού. Μια αρχική παρατήρηση στο δείγμα είναι ότι τα νέα περιστατικά που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του μαστού ανεξαρτήτως σταδίου στην Κύπρο είναι περίπου 550-600 ανά έτος.

Το πρώτο ερώτημα που τέθηκε από τη μελέτη ήταν η χρήση της υποκλασματοποιημένης σε σχέση με τη συμβατική ακτινοβολία ολοκλήρου του μαστού και ο υπολογισμός του άμεσου κόστους των δύο τεχνικών και η σύγκριση μεταξύ τους.

Συμπεριληφθήκαν και εξετάστηκαν τα χαρακτηριστικά των ασθενών, οι κλινικές πληροφορίες και τα δημογραφικά χαρακτηριστικά που περιλαμβάνουν το έτος της θεραπείας, την ηλικία, ιστορικό ΧΜΘ πριν ή και μετά την ογκεκτομή, εάν υπήρχε διήθηση των λεμφαδένων (το οποίο ορίστηκε εάν πραγματοποιήθηκε χειρουργείο για την εξαίρεση λεμφαδένων μεταξύ της διάγνωσης και της ΑΚΘ, και εάν χρησιμοποιήθηκε η τεχνική διαμορφούμενης έντασης πεδίων (IMRT). Η τεχνική IMRT είναι πιο περιπλοκή και πιο ακριβή τεχνική ΑΚΘ που πολλές φορές χρησιμοποιείται για να μειώσει την ετερογένεια της δόσης ή τη δόση στους υγιείς ιστούς σε σχέση με την τρισδιάστατη σύμμορφη ΑΚΘ.

Το κόστος καθορίστηκε για όλη την αλυσίδα της ΑΚΘ που αποτελείται από την πρώτη εκτίμηση από τον ακτινοθεραπευτή- ογκολόγο, προετοιμασία για την ΑΚΘ (Ακινητοποίηση, υπολογιστική τομογραφία, σχεδιασμός, δοσιμετρικός υπολογισμός, εξομοίωση θεραπείας, απεικόνιση για επιβεβαίωση θεραπείας), τη χορήγηση της θεραπείας, της διασφάλισης ποιότητας, τη διαχείριση και την υποστήριξη των ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα παραπάνω αφορούν τα στάδια της ΑΚΘ και γίνονται ανεξάρτητα από το πόσες συνεδρίες θα χορηγηθούν. Το κόστος αυξάνεται ανάλογα με τη διάρκεια αλλά και τη χρήση μοντέρνων τεχνικών θεραπείας. Θα λάβουμε υπόψη μας την αξιολόγηση του κόστους της προετοιμασία πριν τη θεραπεία, το χρόνο για τη χορήγησή της ΑΚΘ που αυξάνεται με τη χρήση συγχρόνων τεχνικών, καθώς και την παρακολούθηση των γυναικών αλλά και τον έλεγχο των ιατρικών φακέλων των ασθενών εβδομαδιαία. Το άμεσο κόστος θα υπολογιστεί με για δυο τεχνικές την τρισδιάστατη σύμμορφη τεχνική (3DCRT) και την τεχνική διαμορφούμενης έντασης (IMRT). Στην ανάλυση μας θα θεωρήσουμε ότι η προετοιμασία της θεραπείας, είναι η ίδια και για τα δύο σχήματα.

Το άμεσο κόστος θα υπολογιστεί με τις τιμές της Ελλάδας μιας και στην Κύπρο δεν υπάρχει ακόμη ακριβής καθορισμός τόσο των τιμών της προετοιμασίας της θεραπείας όσο και της τιμής της κάθε θεραπείας. Οι τιμές έχουν ανασυρθεί από τη νομοθεσία που έχει κατατεθεί από τον ΕΟΠΠΥ για την ακτινοθεραπεία.

Για να αναλυθούν τα περιστατικά και να περιγράψουμε το δείγμα μας χρησιμοποιήσαμε το πακέτο στατιστικής ανάλυσης για τις κοινωνικές επιστήμες SPSS (Chicago, version 17.0). Θα περιγράψουμε αναλυτικά το δείγμα μας για να αξιολογήσουμε ποιες ασθενείς με καρκίνο του μαστού- πληρούν τα κριτήρια για να λάβουν υποκλασματοποιημένη Ακτινοθεραπεία.

Ακολούθως θα δοθούν κάποια στοιχεία του δείγματος και όσον αφορά την περιγραφική τους στατιστική θα παρασχεθούν σε πίνακες.

3.2. Μεθοδολογία Ερωτηματολογίου

Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον των γιατρών επικεντρώνεται στην προσφορά και στην παροχή υπηρεσιών υγείας σε όλους τους ασθενείς ισότιμα αλλά και με στόχο την ίαση ή την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης. Σήμερα ιδιαίτερα με τον καρκίνο πρέπει να αξιολογηθούν η αποτελεσματικότητα της θεραπείας αλλά και η ασφάλεια των ασθενών γιατί ο στόχος δεν είναι η αύξηση της επιβίωσης μόνο αλλά και η ποιότητα ζωής. Επίσης ένας άλλος στόχος είναι οι θεραπείες που προσφέρονται να μπορούν να καλυφθούν από τον προϋπολογισμό των νοσοκομείων, μιας και τα τελευταία χρόνια οι οικονομικοί πόροι έχουν περιοριστεί αρκετά.

Στο ερωτηματολόγιο, η ερευνητική υπόθεση διατυπώνεται ως ακολούθως: σε κάποιες χώρες οι ασθενείς λαμβάνουν υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία ποια είναι η γνώμη σας για την Κύπρο. Τα συμπτώματα και οι επιπλοκές μιας θεραπείας διαμορφώνουν τους περιορισμούς για τη χρήση μιας θεραπευτικής εναλλακτικής πρότασης. Η εικαζόμενη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με τη υποκλασματοποίηση αλλά και η μείωση του κόστους διαμορφώνουν ένα πλαίσιο συνθηκών το οποίο επιτρέπει την υιοθέτηση μιας καινούργιας τεχνικής.

Από την αρχή του ερωτηματολογίου καθορίστηκε η ομάδα των ασθενών που μπορεί να συμπεριληφθεί και να αξιολογηθεί στη μελέτη, δηλαδή ασθενείς σταδίου I-IIa, άνω των 50 ετών, με όγκους < από 5 εκ, με θετικούς ορμονουποδοχείς και αρνητικούς λεμφαδένες μασχάλης.

Το ενδιαφέρον επικεντρώθηκε στα πιο κάτω ερωτήματα:

1.Εαν οι παρενέργειές (καρδιοτοξικότητα, πνευμονική τοξικότητα, τοξικότητα του βραχιονίου πλέγματος, κόπωση) ήταν αυτές που ανησυχούν τους ιατρούς και εάν αισθάνονται ότι αυτή είναι μια ασφαλής τεχνική για τις ασθενείς, που είναι δυνατό να αυξήσει την ποιότητα ζωής τους.

2.Εαν το κόστος είναι ένας σημαντικός παράγοντας για την αποδοχή ή όχι της θεραπείας, τόσο από τους ίδιους τους γιατρούς αλλά και από τον κρατικό μηχανισμό.

3.Εαν υπάρχει ο απαραίτητος τεχνολογικός εξοπλισμός για τη θεραπεία και εάν είναι εύκολη η χρήση της, και εάν θα πρέπει να γίνουν αλλαγές στα ήδη υπάρχοντα πρωτόκολλα θεραπείας.

4. Εάν η ογκολογική κοινότητα της Κύπρου θα μπορούσε να αποδεχτεί αυτή τη θεραπεία και εάν θα υπήρχαν φραγμοί για την αποδοχή της συγκεκριμένης τεχνικής.

Για την ολοκλήρωση της έρευνας το εργαλείο που χρησιμοποιήθηκε ήταν ένα ερωτηματολόγιο με 15 ερωτήσεις κλειστού τύπου. Η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου χρειάζονταν περίπου 10 λεπτά. Η διανομή και συλλογή των ερωτηματολογίων ολοκληρώθηκε μεταξύ 1/3/2015 και 15/4/2015.

Το πρώτο μέρος του ερωτηματολογίου περιλάμβανε (3) ερωτήσεις που αφορούσαν τα βασικά δημογραφικά στοιχεία (φύλο, ηλικία, μορφωτικό επίπεδο).

Στο δεύτερο μέρος του ερωτηματολογίου περιλαμβάνονταν ερωτήσεις σχετικά με την ασφάλεια των ασθενών από τη χρήση της υποκλασματοποίησης, αλλά και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Επίσης περιλαμβανόταν ερωτήσεις σε σχέση με την τεχνική διαδικασία της ακτινοθεραπείας. Στο τρίτο μέρος του ερωτηματολογίου αξιολογήθηκε η έννοια του κόστους όσον αφορά τους ιατρούς, πως οι ίδιοι αντιλαμβάνονται την εξοικονόμηση πόρων για τις ασθενείς αλλά και τον κρατικό μηχανισμό. Επίσης εξετάστηκε η αποδοχή από την ογκολογική κοινότητα της Κύπρου,

αλλά και ποια θα μπορούσαν να είναι τα εμπόδια για την εφαρμογή αυτής της θεραπείας.

Οι ερωτήσεις διαμορφώθηκαν σύμφωνα με την κλίμακα Likert, που χρησιμοποιείται ευρέως στις κοινωνικές επιστήμες με διαδοχικές διαβαθμίσεις για την κάθε ερώτηση από την έννοια 'διαφωνώ απόλυτα', μέχρι 'συμφωνώ απόλυτα', ή από την έννοια 'καθόλου' μέχρι την έννοια 'απόλυτα'. Με αυτό τον τρόπο καταγράφεται η πληροφορία προσπαθώντας να μειωθεί η πιθανότητα να μην εκφραστεί η κάθε άποψη.

Οι κλειστές ερωτήσεις είχαν προκαθορισμένες απαντήσεις, η πλειονότητα των οποίων επέτρεψε συνθέτες εκφράσεις γνώμης ή πολλαπλά επίπεδα εναλλακτικών απαντήσεων από τους ερωτώμενους. Οι κλειστές ερωτήσεις παρείχαν τη δυνατότητα της εύκολης και γρήγορης απάντησης.

Η μέθοδος συλλογής των δεδομένων ανταποκρινόταν στις βασικές προϋποθέσεις συλλογής δεδομένων με ένα δομημένο όργανο. Η δομή του ερωτηματολογίου παρείχε τη δυνατότητα συλλογής των ιδίων πληροφοριών από όλους τους ερωτώμενους με τον ίδιο τρόπο. Οι συμμετέχοντες στην έρευνα απάντησαν στις ίδιες ερωτήσεις.

Το ερωτηματολόγιο επέστρεψε τη συγκέντρωση πληροφοριών με τέτοιο τρόπο ώστε να καταστεί δυνατή η στατιστική ανάλυση των στοιχείων.

Το ερωτηματολόγιο επισυνάπτεται στο τέλος της εργασίας.

Διαδικασία διανομής και συλλογής δεδομένων

Για αποφυγή μεροληψιών, έχουν προσκληθεί να συμμετάσχουν όλοι οι ιατροί των Ογκολογικών τμημάτων των Δημόσιων Νοσοκομείων της Κύπρου, που έχουν την ειδικότητα του Ακτινοθεραπευτή- Ογκολόγου. Η διανομή των ερωτηματολογίων στους ιατρούς των δημόσιων νοσοκομείων ολοκληρώθηκε από την ερευνήτρια. Κατά τη διανομή επεξηγούσε τον σκοπό της έρευνας και διασφάλιζε στους ιατρούς την ανωνυμία των ερωτηματολογίων. Η συλλογή των δεδομένων από τα υποκείμενα που συμμετείχαν στην έρευνα πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο αυτοαναφοράς. Ως μέσο συλλογής των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο, το οποίο συμπλήρωσαν οι ίδιοι οι ιατροί. Η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου έγινε χωρίς την παρουσία κάποιου συνεντευκτή και παρείχε τη δυνατότητα πλήρους ανωνυμίας.

4. Αποτελέσματα

4.1 Αποτελέσματα όσον αφορά τη συλλογή στοιχείων για τις ασθενείς που μπορούν να λάβουν ακτινοθεραπεία

Όσον αφορά το φύλο οι 1083 ήταν γυναίκες και 7 άντρες, αναμενόμενο εάν σκεφτούμε ότι σε κάθε 100 γυναίκες που έχουν νοσήσει με καρκίνο του μαστού αντιστοιχεί ένα άντρας. Σημαντικό είναι το ποσοστό των μη καπνιστριών στην Κύπρο που αποτελεί και καλό προγνωστικό παράγοντα. Αξίζει να αναφέρουμε ότι περισσότερα από τα μισά περιστατικά για τα δύο έτη (2010 και 2011) ήταν αρχικού σταδίου, γεγονός που καταδεικνύει την αποτελεσματικότητα του προσυμπτωματικού ελέγχου καθώς και την καλή ενημέρωση των γυναικών, την προσωπική τους ευαισθητοποίηση, αλλά και την ανταπόκριση του συστήματος υγείας στην Κύπρο όσον αφορά την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού.

Βέβαια θα πρέπει να αναφερθούμε και στις γυναίκες που για αγνώστους λόγους δε γνωρίζουμε εάν έλαβαν ή όχι ΑΚΘ πιθανότατα να είναι γυναίκες που θεραπευτήκαν σε αλλά κέντρα του εξωτερικού. Τα υπόλοιπα στοιχεία παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 9.

Πίνακας 9. Στοιχεία από τα 1090 περιστατικά με καρκίνο μαστού για τα έτη 2010-2011

	Αριθμός	Ποσοστό
Ηλικία		
Μέση	60,8	
Διάμεση	58	
Φύλο		
Γυναίκες	1083	99,40%
Άντρες	7	0,6%
Εθνικότητα		
Ελληνίδες	920	84,40%
Ευρωπαίοι Πολίτες	104	9,50%
Μη Ευρωπαίοι Πολίτες	49	4,50%
Άγνωστο	17	1,60%
Κάπνισμα		
Μη καπνίστριες	496	45,50%
Άγνωστο	450	41,30%
Καπνίστριες	143	13,10%
Εντόπιση		
Δεξιός μαστός	530	48,60%
Αριστερός μαστός	524	48,10%
Αμφότεροι μαστοί	24	2,25%
Άγνωστο	12	1,1,%
Ιστολογικός υποτυπος		
Πορογενές	895	82,10%
Λοβιακό	116	10,60%
Μικτά	19	1,70%
Άλλοι τΥποι	60	5,50%
Συμπεριφορά κακοήθειας		
Διηθητικός	991	90,90%
in situ	99	9,10%
Βαθμός διαφοροποίησης		
I	71	6,50%
II	519	47,70%
III	367	33,70%
Αδιαφοροποίητοι	1	0,01%
Άγνωστο	131	12%
Στάδιο		
Στάδιο Tis	97	8,90%
Στάδιο I	494	45,30%
Στάδιο II	57	5,20%
Στάδιο III	322	29,50%
Στάδιο IV	46	4,20%
Άγνωστο	74	6,80%
Χειρουργείο		
ναι	1008	92,50%
όχι	82	7,50%
Ακτινοθεραπεία		
δε δόθηκε	239	21,90%
δόθηκε	770	70,60%
άγνωστο	81	7,40%
Χημειοθεραπεία		
Δε δόθηκε	439	40,30%
Δόθηκε	553	50,70%
Άγνωστο	98	9%
Ορμονοθεραπεία		
ναι	693	63,60%
όχι	308	28,30%
Άγνωστο	89	8,20%

Τα παραπάνω στοιχεία δείχνουν την ανάλυση του δείγματος που λάβαμε από το εθνικό αρχείο καρκίνου και τελικά διαπιστώσαμε ότι 770 από αυτές λάβανε ΑΚΘ για τον καρκίνο του μαστού. Ο αριθμός των ασθενών που δεν έλαβε ακτινοθεραπεία ήταν 239, γιατί οι γυναίκες υποβλήθηκαν σε μαστεκτομή κατ' επιλογή και είχαν αρχικό στάδιο νόσου άρα η ΑΚΘ δε χρησιμοποιείται σε αυτές τις περιπτώσεις ως επικουρική θεραπεία. Επιπλέον στο δείγμα των ασθενών συμπεριλαμβανόταν 46 περιστατικά που διαγνώστηκαν με μεταστατική νόσο που δεν έχει καμία ένδειξη η ΑΚΘ ολόκληρου του μαστού. Το ποσοστό του 70,6% είναι περίπου το ποσοστό που αναφέρεται διεθνώς για τις ασθενείς που χρειάζονται ακτινοθεραπεία ως επικουρική θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού, και αυτό αντιστοιχεί και στον κυπριακό πληθυσμό.

Άρα για την ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας θα μπορούσαμε να χρησιμοποιήσουμε από το δείγμα των 1090 γυναικών τις 770 που έλαβαν ακτινοθεραπεία για να αξιολογήσουμε ποιες από αυτές θα μπορούσαν να υποβληθούν σε υποκλασματοποιημένη ΑΚΘ σύμφωνα με τις διεθνείς ενδείξεις. Στον πίνακα 9 καταγράφονται τα στοιχεία των ασθενών που έλαβαν ΑΚΘ σύμφωνα με τα δεδομένα από το αρχείο καρκίνου.

Στον Πίνακα 10: Τα στοιχεία των 770 ασθενών που έλαβαν ΑΚΘ

770 Ασθενείς	Αριθμός	Ποσοστό
Ηλικία		
Μέση	56,41	
Διάμεση	56	
min	29	
max	93	
Φύλο		
Γυναίκες	767	99,60%
Άντρες	3	0,40%
Εθνικότητα		
Ελληνίδες	656	85,20%
Ευρωπαίοι πολίτες	80	10,40%
Μη Ευρωπαίοι πολίτες	33	4,30%
Άγνωστο	1	0,10%
Κάπνισμα		
Μη καπνιστρίες	378	49%
Άγνωστο	286	37,20%
καπνιστριες	106	13,80%
Εντόπιση		
Δεξιός μαστός	373	48,40%
Αριστερός μαστός	380	49,40%
Αμφότεροι μαστοί	16	2,10%
Άγνωστο	1	0,10%
Ιστολογικός υποτυπος		
πορογενές	640	83,10%
λοβιακό	78	10,10%
μικτά	12	1,60%
άλλοι τυποι	40	5,20%
Συμπεριφορά κακοήθειας		
δηθητικός	725	94,20%
in situ	45	5,80%
Βαθμός διαφοροποίησης		
I	50	6,50%
II	374	48,50%
III	286	37,10%
Αδιαφοροποίητα	1	0,10%
Άγνωστο	58	7,50%
Στάδιο		
Στάδιο Tis	32	4,20%
Σταδιο I	345	44,80%
Στάδιο II	45	5,80%
Στάδιο III	282	36,60%
Στάδιο IV	23	3%
Άγνωστο	43	5,60%
Χειρουργείο		
ναι	745	96,80%
όχι	25	3,20%
Ακτινοθεραπεία		
δε δόθηκε		
δόθηκε	770	100%
άγνωστο		
Χημειοθεραπεία		
δε δόθηκε	276	35,80%
δόθηκε	479	62,20%
αγνωστο	15	1,90%
Ορμονοθεραπεία		
ναι	552	71,70%
όχι	211	27,40%
άγνωστο	7	0,90%

Από τους ανωτέρω ασθενείς εκείνοι που μπορούν να συμπεριληφθούν στη μελέτη είναι γυναίκες αρχικού σταδίου, με θετικούς ορμονουποδοχείς, ηλικίας άνω των 50 ετών, αρνητικούς μασχالياίους λεμφαδένες. Άρα οι γυναίκες που ουσιαστικά θα μπορούσαν να συμμετέχουν στη μελέτη και να υπολογιστεί το κόστος είναι πολύ λιγότερες από όλες τις γυναίκες που θα λάβουν ακτινοθεραπεία.

Τελικά οι ασθενείς που σύμφωνα με τα διεθνή πρωτόκολλα είναι δυνατό να λάβουν αυτό το σχήμα θεραπείας είναι 138 ασθενείς- τα χαρακτηριστικά τους περιγράφονται στον κάτωθι **πίνακα 11**.

Αναγνωρίσαμε τις ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία και πληρούσαν τα κριτήρια σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες που είναι δυνατό να υποβληθούν σε υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία, αφού αρχικά υποβλήθηκαν σε συντηρητικό χειρουργείο εκτομής του όγκου. Κατηγοριοποιήσαμε τους ασθενείς αρχικού σταδίου με καρκίνο του μαστού εάν θα μπορούσαν να λάβουν υποκλασματοποιημένη ΑΚΘ και την ίδια ομάδα ασθενών τη συγκρίναμε όσον αφορά το κόστος εάν λάμβανε το συμβατικό σχήμα. Τα κριτήρια για να υποβληθούν σε υποκλασματοποιημένη θεραπεία με συμφωνία όλους τους διεθνείς οδηγίες επιτρέπουν σε αυτή την κατηγορία ασθενών να έχουν το ίδιο αποτέλεσμα με τη συμβατική ΑΚΘ (ASTRO 2011). Έτσι σε αυτή την κατηγορία συμπεριληφθήκαν γυναίκες ασθενείς 50 ετών ή μεγαλύτερες, που δεν είχαν λάβει ΧΜΘ πριν την ΑΚΘ, χωρίς διήθηση λεμφαδένων.

Σύμφωνα με τη χρήση των διεθνών οδηγιών οι ασθενείς που θα είναι δυνατό να υποβληθούν στην υποκλασματοποιημένη ΑΚΘ είναι 138 κατά τα στοιχεία που περιγράφονται αναλυτικά στον πίνακα.

Πίνακας 11: Στοιχεία ασθενών που θα μπορούσαν να υποβληθούν σε υποκλασματοποιημένα ΑΚΘ

138 Ασθενείς	Αριθμός	Ποσοστό
Ηλικία		
Μέση	62,9	
Διάμεση	63,5	
Φύλο		
Γυναίκες	138	100%
Εθνικότητα		
ελληνίδες	124	89,90%
Ευρωπαίοι πολίτες	12	8,70%
Μη Ευρωπαίοι πολίτες	2	1,40%
Κάπνισμα		
Μη καπνίστριες	78	56,50%
Άγνωστο	47	34,10%
καπνίστριες	13	9,40%
εντόπιση		
δεξιός μαστός	76	55,10%
αριστερός μαστός	61	44,20%
αμφότεροι μαστοί	0	0%
άγνωστο	1	0,70%
Ιστολογικός υπότυπος		
πορογενές	105	76,10%
λοβιακό	19	13,80%
μικτά	3	2,20%
άλλοι τυποι	11	8%
Συμπεριφορά κακοήθειας		
διηθητικός	138	100%
Βαθμός διαφοροποίησης		
I	28	20,30%
II	104	75,40%
III	6	4,30%
Στάδιο		
Στάδιο I	138	100%
Χειρουργείο		
ναι	138	100%
Ακτινοθεραπεία		
δόθηκε	138	100%
Ορμονοθεραπεία		
ναι	138	100%

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της ευθείας κατανομής κόστους όπως αυτή εισήχθη από τους Drummond et al (1998). Σύμφωνα με αυτή τη μέθοδο ο ερευνητής συλλεγεί όλα τα είδη κόστους από τις διαφορετικές υπηρεσίες του νοσοκομείου και τα επιμερίζει στο υπό μελέτη τμήμα, στην προκειμένη περίπτωση στο

ακτινοθεραπευτικό με την ανάλογη βάση κατανομής των εξόδων αυτών. Στη συνέχεια τα στοιχεία χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό του μεριδίου κόστους με το οποίο επιβαρύνονται οι νοσηλευτικές υπηρεσίες.

Υπάρχουν αρκετές μελέτες στη βιβλιογραφία που υπολόγισαν το κόστος με διαφορετικό τρόπο όσον αφορά τη σύγκριση δύο τεχνικών. Από τις ανωτέρω μελέτες αναφέρεται αναλυτικά το κόστος τόσο όσον αφορά το άμεσο κόστος όσο και το έμμεσο κόστος στον παρακάτω πίνακα αναλυτικά η κοστολόγηση για αρκετές χώρες της Ευρώπης αλλά από τις ΗΠΑ.

Αξιολογήθηκε το άμεσο κόστος από την ακτινοθεραπεία σύμφωνα με τις τιμές που δοθήκαν από το Υπουργείο Υγείας της Ελλάδας καθώς στην Κύπρο δεν υπάρχει απευθείας κοστολόγηση για τις πράξεις της ακτινοθεραπείας. Η ακτινοθεραπεία αποτελείται από μία 'αλυσίδα' όσον αφορά την προετοιμασία της θεραπείας αλλά και τις καθημερινές συνεδρίες/θεραπείες. Αξιολογήσαμε το κόστος σύμφωνα με την τρισδιάστατη σύμμορφη τεχνική αλλά και με τεχνική διαμορφούμενης έντασης που αποτελεί μια πιο σύγχρονη τεχνική. Η προετοιμασία για τη χορήγηση της θεραπείας περιλαμβάνει τον αξονικό σχεδιασμό και την εξομοίωση, το σχεδιασμό της θεραπείας από τον ακτινοθεραπευτή-ογκολόγο, τη δοσιμετρία, τη δημιουργία του πλάνου από το τμήμα ιατρικής φυσικής, τη διασφάλιση ελέγχου ποιότητας της θεραπείας, τον καθημερινό έλεγχο της θεραπείας, το χρόνο για τη χορήγησή της ΑΚΘ που αυξάνεται με τη χρήση συγχρόνων τεχνικών, τη διαχείριση και την υποστήριξη των ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και την παρακολούθηση των γυναικών αλλά και τον έλεγχο των ιατρικών φακέλων των ασθενών εβδομαδιαία. (Ακινητοποίηση, υπολογιστική τομογραφία, σχεδιασμός, υπολογισμός δοσιμετρίας, εξομοίωση θεραπείας, απεικόνιση για επιβεβαίωση θεραπείας, in vivo δοσιμετρία, εφαρμογή θεραπείας).

Στο πίνακα αναγράφονται οι τιμές καθώς και ο υπολογισμός του κόστους για την κάθε γυναίκα αλλά και για τις γυναίκες στο σύνολο τους.

Πίνακας 12. Υπολογισμός κόστους σύμφωνα με την συμβατική τεχνική

Συμβατική ακτινοθεραπεία	Τρισδιάστατη σύμμορφη τεχνική	
Ακίνητοποίηση, υπολογιστική τομογραφία, σχεδιασμός, τρισδιάστατος δοσιμ. Υπολογισμός, εξομοίωση θεραπείας, απεικόνιση για επιβεβαίωση θεραπείας, in vivo δοσιμετρία, εφαρμογή θεραπείας	600 €	75€ /ανα συνεδρία
	Προετοιμασία Θεραπείας	75* 25=1875€/ ανα ασθενή/ αριθμό συνεδριών
	600 €	1875€/ ανα ασθενή
Σύνολο για μία ασθενή	2.475 €	
Σύνολο για 138 ασθενείς	341.550 €	
Συμβατική ακτινοθεραπεία	Τεχνική Διαμορφούμενης εντασης	
Ακίνητοποίηση, υπολογιστική τομογραφία, σύνθετος σχεδιασμός, ανάστροφος τρισδιάστατος δοσιμ. Υπολογισμός, εξομοίωση θεραπείας, απεικόνιση για επιβεβαίωση θεραπείας, in vivo	1.300 €	80€ /ανα συνεδρία
		80* 25=2000€/ ανα ασθενή/ αριθμό συνεδριών
Σύνολο για μία ασθενή	3.300 €	
Σύνολο για 138 ασθενείς	455.400 €	

Πίνακας 13. Υπολογισμός κόστους σύμφωνα με την υποκλασματοποίηση και οι διαφορές στο κόστος

Υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία	Τρισδιάστατη σύμμορφη τεχνική	
Ακίνητοποίηση, υπολογιστική τομογραφία, σχεδιασμός, τρισδιάστατος δοσιμ. Υπολογισμός, εξομοίωση θεραπείας, απεικόνιση για επιβεβαίωση θεραπείας, in vivo δοσιμετρία, εφαρμογή θεραπείας	600 €	75€ /ανα συνεδρία
	Προετοιμασία Θεραπείας	75* 15=1125€/ ανα ασθενή/ αριθμό συνεδριών
	600 €	1125€/ ανα ασθενή
Σύνολο για μία ασθενή	1.725 €	
Σύνολο για 138 ασθενείς	238.050 €	
Διαφορά στο κόστος των 2 τεχνικών	103.500 €	
Υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία	Τεχνική Διαμορφούμενης εντασης	
Ακίνητοποίηση, υπολογιστική τομογραφία, σύνθετος σχεδιασμός, ανάστροφος τρισδιάστατος δοσιμ. Υπολογισμός, εξομοίωση θεραπείας, απεικόνιση για επιβεβαίωση θεραπείας, in vivo	1.300 €	80€ /ανα συνεδρία
		80* 15=1200€/ ανα ασθενή/ αριθμό συνεδριων
Σύνολο για μία ασθενή	2.500 €	
Σύνολο για 138 ασθενείς	345.000 €	
Διαφορά στο Κόστος των 2 τεχνικών	110.400 €	

Από τους παραπάνω υπολογισμούς είναι ξεκάθαρο ότι το κόστος της υποκλασματοποίησης είναι σαφώς μικρότερο και το κέρδος για τον κρατικό μηχανισμό πολύ μεγάλο, σε μια εποχή που υπάρχει οικονομική κρίση και οι πόροι για την υγεία πολύ περιορισμένοι.

Είναι όμως απαραίτητο να σχολιάσουμε ότι ανεξάρτητα από το άμεσο κόστος της θεραπείας αρκετά μεγάλα ποσά ξοδεύονται και από τις ίδιες τις ασθενείς όσον αφορά τα έξοδα για την καθημερινή τους μεταφορά στο ακτινοθεραπευτικό τμήμα, τα έξοδα φαρμακευτικών προϊόντων για τις παρενέργειες, την ειδική δίαιτα, καθώς την απώλεια χρήματων από την απουσία από την εργασία τους.

Αποτελέσματα Ερωτηματολογίου

Ένας από τους βασικούς στόχους της εν λόγω μεταπτυχιακής διατριβής είναι να γίνει ανάλυση των δεδομένων και να διεξαχθούν συμπεράσματα αναφορικά με την καταγραφή των απόψεων των ιατρών των δημόσιων νοσοκομείων όσων αφορά την υποκλασματοποιημένη ΑΚΘ. Για το σκοπό αυτό έχουμε αποστείλει τα ερωτηματολόγια σε όλους τους ακτινοθεραπευτές ογκολόγους. Στείλαμε μέσω ηλεκτρονικού μηνύματος 5 ερωτηματολόγια, συλλέξαμε τα 4 από αυτά.

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης των δεδομένων.

Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε περιγραφική στατιστική ανάλυση. Κατασκευάστηκαν γραφήματα ανάλογα με την περίπτωση. Επειδή το δείγμα ήταν πολύ μικρό υπολογίστηκαν μόνο οι συχνότερες τιμές. Επειδή με το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο γίνεται μόνο καταγραφή απόψεων δεν μπορούν να γίνουν έλεγχοι για να εξακριβωθεί κατά πόσον υπάρχει κάποια εξάρτηση ανάμεσα σε κάποιους παράγοντες των απόψεων που επικρατούν.

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων της έρευνας πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο ανάλυσης κοινωνικών επιστημών (SPSS 17.0). Το ερωτηματολόγιο δόθηκε σε 5 ιατρούς που εργάζονται στο Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας και Λεμεσού. Από αυτούς οι 4 επέστρεψαν συμπληρωμένο το ερωτηματολόγιο. Δηλαδή ανταποκρίθηκαν τα 4/5 (80% ανταπόκριση).

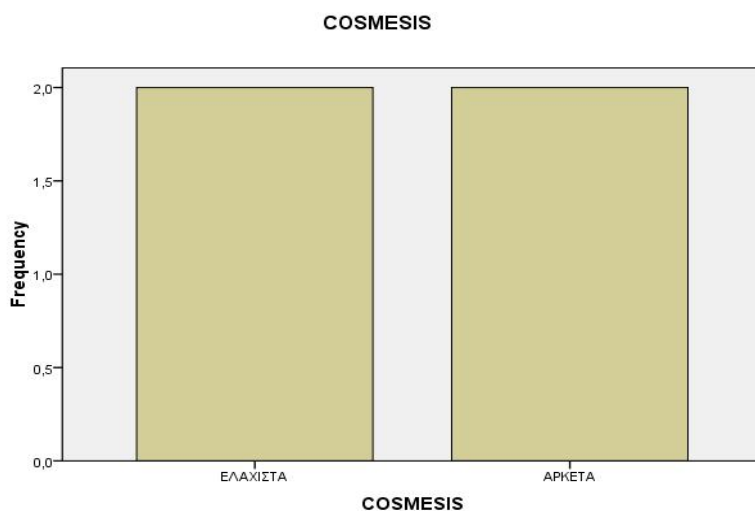
Στον Πίνακα 14 απεικονίζονται τα δημογραφικά στοιχεία του δείγματος

	Αριθμός	Ποσοστό
Φύλο		
Αντρες	2	50%
Γυναίκες	2	50%
Ηλικία		
30-40	1	25%
41-50	0	0%
51-60	3	75%
61-65	0	0%
Μορφωτικό επίπεδο		
Μεταπτυχιακό	1	25%
Διδακτορικό	2	50%

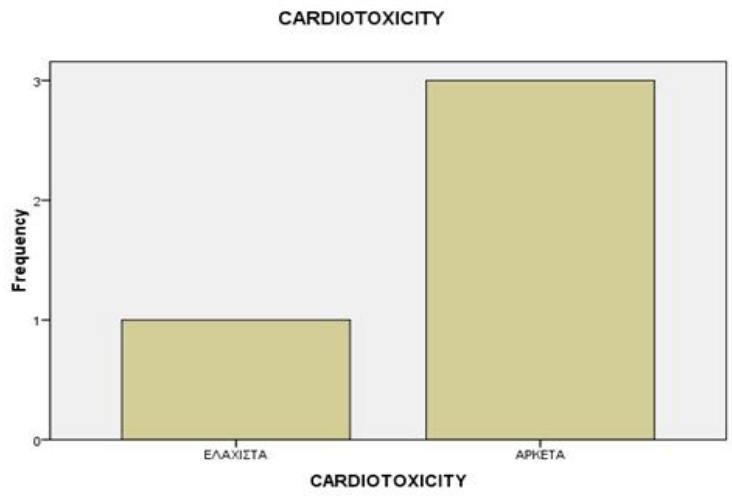
Στα Γραφήματα απεικονίζονται τα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου.

Όσον αφορά τη γνώμη των ειδικών οι δύο πιστεύουν ότι το κοσμητικό αποτέλεσμα δεν θα είναι αποδεκτό και οι άλλοι 2 ότι θα μπορούσε να είναι αποδεκτό. Οι ειδικοί πιστεύουν ότι δεν επηρεάζεται η καρδιακή λειτουργία, η λειτουργικότητα του πνεύμονα καθώς και ότι δεν παρατηρείται τραυματισμός του βραχιονίου πλέγματος από τη χρήση της υποκλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας. Επίσης όσον αφορά την κόπωση που παρατηρείται από την ακτινοθεραπεία είναι αποδεκτή. Επίσης πιστεύουν ότι η ποιότητα ζωής των ασθενών επηρεάζεται θετικά με τις λιγότερες μέρες θεραπείας. Ακόμη δεν θεωρούν ότι η παχυσαρκία δεν αποτελεί εμπόδιο στο σχεδιασμό της θεραπείας. Όσον αφορά τις ερωτήσεις που σχετίζονται με το κόστος πιστεύουν ότι με τη χρήση της υποκλασματοποιημένης θεραπείας θα μειωθεί το κόστος για το νοσοκομείο-ασφαλιστικά ταμεία αλλά και για την ίδια την ασθενή. Αν και αναγνωρίζουν το οικονομικό όφελος από τη συγκεκριμένη θεραπευτική τεχνική δεν πιστεύουν ότι θα ήταν αποδεκτή στην Κύπρο, ίσως ένας σημαντικός παράγοντας είναι ότι δεν υπάρχει ο κατάλληλος τεχνικός εξοπλισμός στα νοσοκομεία.

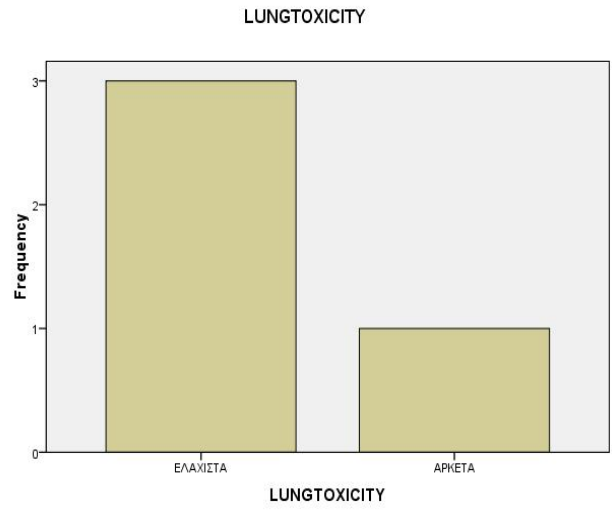
Γράφημα για το κοσμητικό αποτέλεσμα



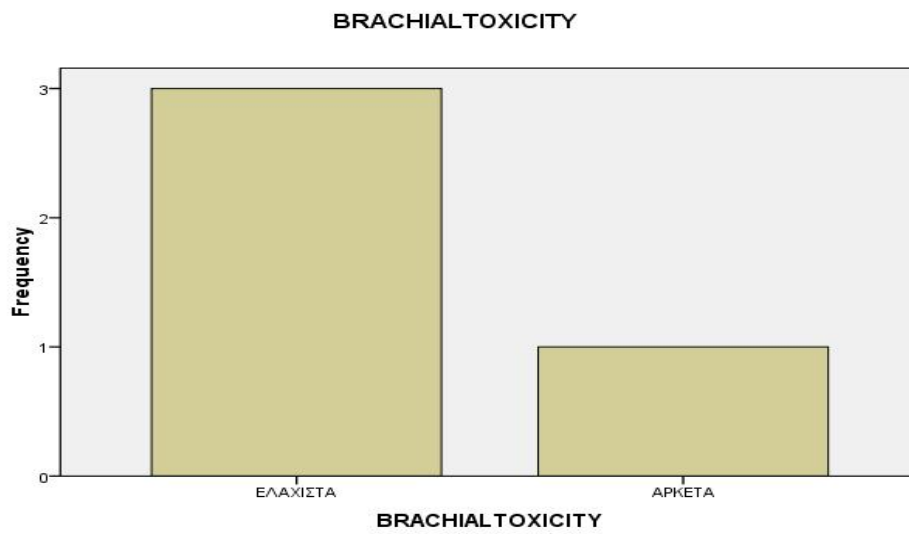
Γράφημα για το εάν επηρεάζει η υποκλασματοποίηση την καρδιακή τοξικότητα



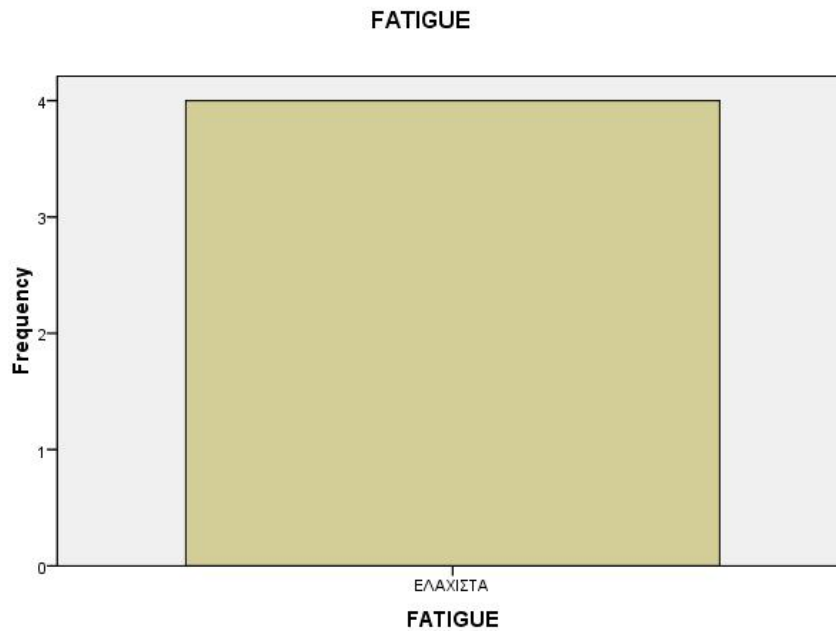
Γράφημα για το πώς θεωρούν οι ειδικοί ότι επηρεάζεται η πνευμονική λειτουργία



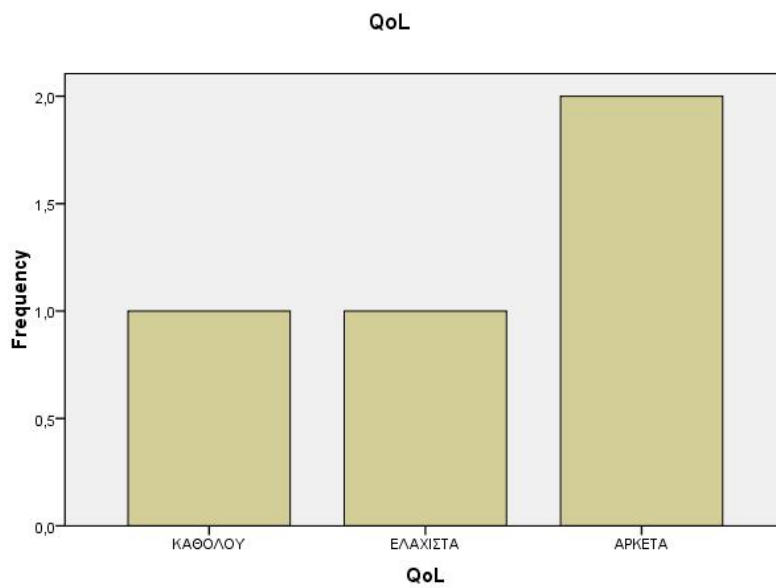
Γράφημα εάν η τοξικότητα του βραχιονίου πλέγματος είναι αποδεκτή



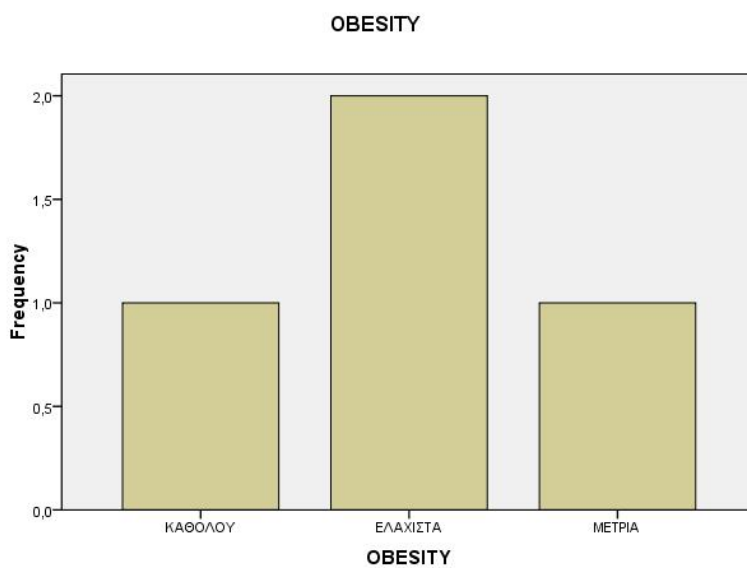
Γράφημα για το εάν το αίσθημα κόπωσης είναι αποδεκτό



Γράφημα για το πόσο επηρεάζεται η ποιότητα ζωής των ασθενών

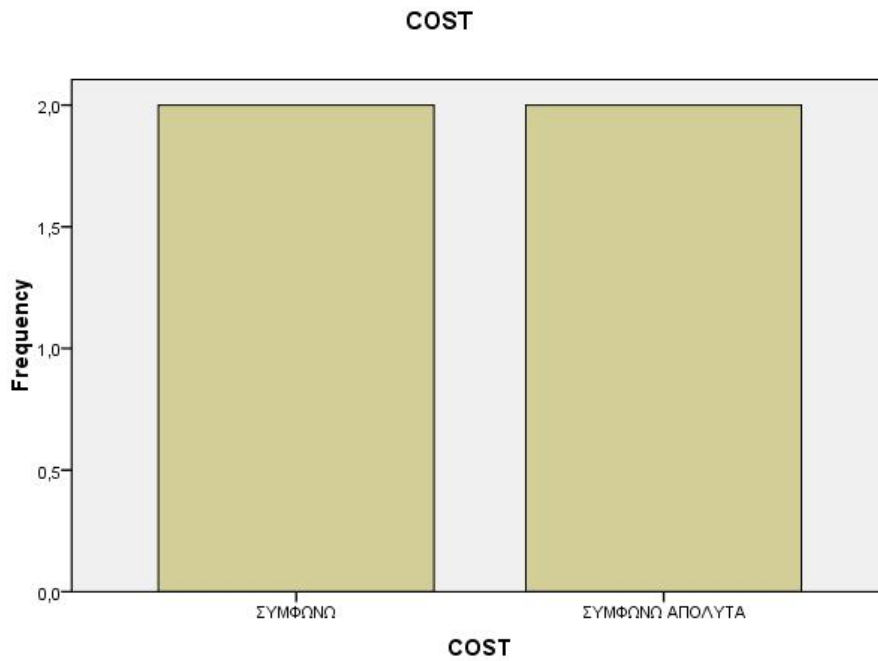


Γράφημα εάν η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα αποτροπής από τη χρήση της υποκλασματοποιημένης ΑΚΘ

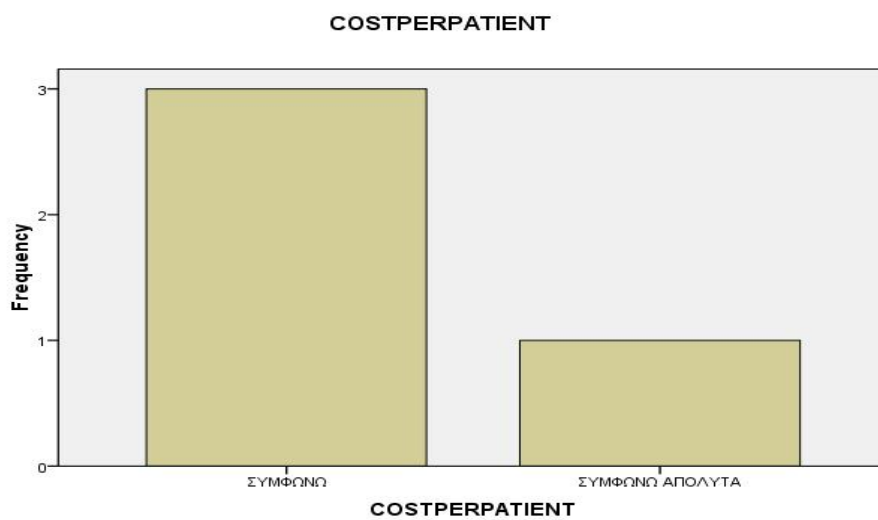


Τα παρακάτω γραφήματα έχουν σχέση με το κόστος

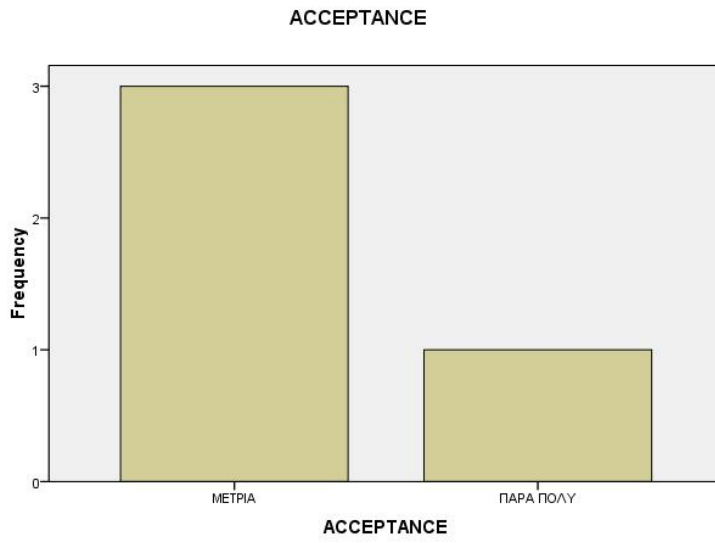
Γράφημα για το εάν μειώνεται το κόστος.



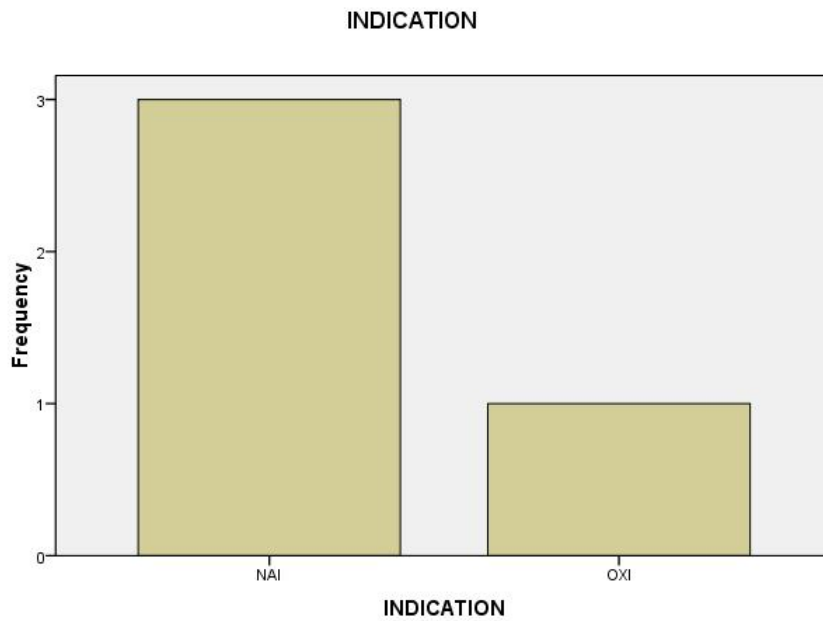
Εάν πιστεύουν ότι το κόστος είναι μικρότερο για τον ασθενή



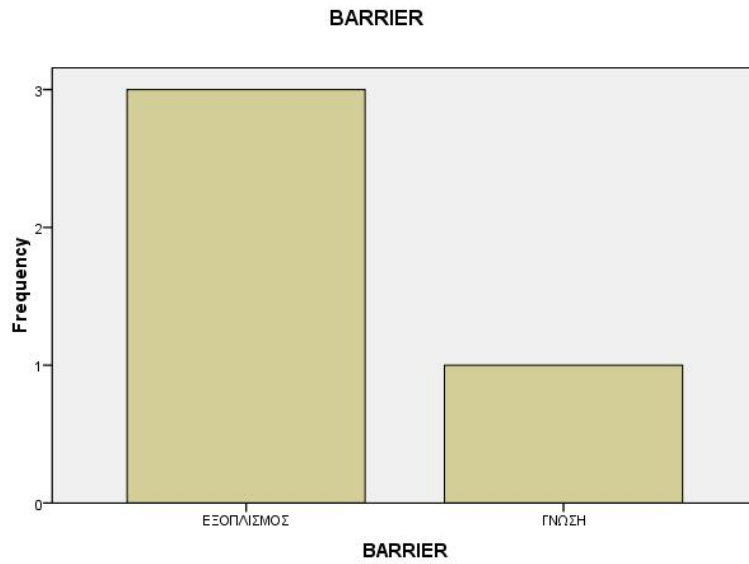
Γράφημα για την αποδοχή του σχήματος της υποκλασματοποιημένης ΑΚΘ



Γράφημα εάν πιστεύουν υπάρχουν ασθενείς με ένδειξη



**Γράφημα για το τι μπορεί να αποτελεί φραγμό για την Κύπρο για αυτή τη
θεραπεία**



5. Συζήτηση

5.1 Συζήτηση για το κόστος

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης με τη χρήση της υποκλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας για την ομάδα των ασθενών που θα μπορούσαν να υποβληθούν σε αυτή τηρώντας τις απολυτές ενδείξεις δηλαδή γυναίκες άνω των 50 ετών, αρχικού σταδίου, χωρίς να έχουν λάβει χημειοθεραπεία, να έχουν θετικούς ορμονουποδοχείς και να έχουν υποβληθεί σε ογκεκτομή-συντηρητικό χειρουργείο διατήρησης τους μαστού, η διαφορά στο άμεσο κόστος είναι αρκετά μεγάλη σε σύγκριση με την κλασματοποιημένη. Θέλοντας να συγκρίνουμε τα αποτελέσματα μας με αυτά που αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία, εντοπίστηκαν όσον αφορά τη δική μας γνώση οι μελέτες που σχολιάζουν και συγκρίνουν το κόστος της υποκλασματοποίησης με τη συμβατική τεχνική ακτινοθεραπείας. Τα αποτελέσματα σχολιάζονται αναλυτικά και περιγράφονται συνοπτικά και στους πίνακες 15 και 16.

Το 2005 έγινε η πρώτη μελέτη που αξιολόγησε το κόστος της συμβατικής σε σύγκριση με την υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία από τον **Suh, και συν** συγκρίνοντας πολλές τεχνικές ακτινοβολίας και παράλληλα καταγράφηκε ο χρόνος που ξοδεύει η κάθε ασθενής κατά τη διάρκεια της θεραπείας της, που ανήκει στο έμμεσο κόστος. Το κόστος για τη κάθε ασθενή δόθηκε από τις ασφαλιστικές εταιρίες. Το συμπέρασμα που βασίστηκε στο όφελος για το κοινωνικό κόστος αναφέρει ότι η υποκλασματοποίηση είναι η προτιμώμενη θεραπευτική προσέγγιση όσον αφορά την ακτινοβολήση ολόκληρου του μαστού, αξιολογώντας το άμεσο κόστος. Όσον αφορά το έμμεσο κόστος, υπολογίστηκε ο αριθμός των ωρών που ήθελαν οι ασθενείς για τη μεταφορά τους στο νοσηλευτικό ίδρυμα και στη συνέχεια πολλαπλασιάστηκε με το μέσο ωρομίσθιο των γυναικών στην Αμερική για τις ηλικίες 55 με 64 ετών. Όπως αναμενόταν τα μη ιατρικά κόστη ξεκάθαρα σχετίστηκαν με τον αριθμό των θεραπειών και ανάλογα των ημερών θεραπείας.

Σε μια άλλη μελέτη που έγινε από την **Lievens Y, το 2010** στο Βέλγιο αξιολογήθηκε το κόστος για όλη την αλυσίδα της ΑΚΘ που αποτελείται από την προετοιμασία για την ΑΚΘ, το χρόνο για τη χορήγησή της ΑΚΘ που αυξάνεται με τη χρήση συγχρόνων τεχνικών, τη διασφάλιση ποιότητας, τη διαχείριση, την υποστήριξη των ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και την παρακολούθηση των γυναικών αλλά και τον έλεγχο των ιατρικών φακέλων των ασθενών εβδομαδιαία. Διαπιστώθηκε ότι το κόστος αυξανόταν ανάλογα με τη διάρκεια της θεραπείας αλλά και τη χρήση μοντέρνων

τεχνικών θεραπειάς. Στη συνέχεια συνέκριναν το συμβατικό σχήμα με τα σχήματα της υποκλασματοποίησης. Υπολόγισαν ότι το κόστος ήταν πιο χαμηλό κατά 60% με τη χρήση λιγότερων κλασμάτων-ημερησίων θεραπειών και ιδιαίτερα εάν δε χρειαζόταν και επιπλέον ακτινοβολία στην κοίτη του όγκου το κόστος ελαττωνόταν κατά 20%. Βέβαια στη μελέτη τονίστηκε ότι το κόστος κατά τη χορήγηση της θεραπείας ήταν λιγότερο λόγω των λιγότερων ημερών θεραπείας, από την άλλη πλευρά αναφέρθηκε ότι αν και το κόστος της προετοιμασίας της θεραπείας αυξήθηκε αναλογικά στην υποκλασματοποίηση, ως τελική τιμή άμεσου κόστους ήταν χαμηλότερο από τη συμβατική θεραπεία.

Επίσης σε μια άλλη μελέτη το 2010 ο Dwer που διεξήχθη στην Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία προσπάθησε να ποσοτικοποιήσει τα οφέλη για τους οικονομικούς πόρους του νοσοκομείου συγκρίνοντας την υποκλασματοποιημένη με τη συμβατική ακτινοθεραπεία. Υπολόγισε ότι το 17% του φόρτου εργασίας των νοσοκομείων ήταν η επικουρική ΑΚΘ του μαστού. Οι μισές από αυτές τις γυναίκες θα μπορούσαν σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες να λάβουν βραχυχρόνια σχήματα θεραπείας, μειώνοντας το χρόνο θεραπείας τους. Οι δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης θα μειωνόταν κατά 24%, εάν λάμβαναν ΑΚΘ με την υποκλασματοποιημένη τεχνική όλες οι δυνητικά υποψήφιος για αυτό το σχήμα θεραπείας. Η μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα ότι λαμβάνοντας υπόψη τα προβλήματα στις αυξημένες λίστες αναμονής, η χρήση της ΥΚΛ.ΑΚΘ μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του χρόνου αναμονής και τη βελτίωση της πρόσβασης σε υπηρεσίες ΑΚΘ για άλλους ασθενείς.

Ο Greenpool, το 2012 αξιολόγησε ποιες τεχνικές ΑΚΘ είναι οι πιο συμφέρουσες οικονομικά για να δοθούν σε γυναίκες μετά από ογκεκτομή, σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες. Έκανε αναγωγή του κόστους ανά 1000 ασθενείς, και προσδιόρισε ότι θα ήταν κατά 43% χαμηλότερο. Συγκεκριμένα το κόστος για την κάθε ασθενή υπολογίστηκε για την ΥΑΚΘ σε US\$9,121.98 και για τη συμβατική σε US\$13,358.37

(λιγότερο κατά US\$4,236.39).

Η Mannino το 2012, σε ανασκόπηση από άρθρα στη βιβλιογραφία σχολιάζοντας το κόστος από τις διάφορες τεχνικές ΑΚΘ καταλήγει ότι πρέπει να ακολουθούνται οι διεθνείς οδηγίες για να καθοριστεί η ομάδα των γυναικών που μπορεί να λάβει το βραχυχρόνιο σχήμα ΑΚΘ. Σχολιάζει ότι οι παρενέργειες έχουν μελετηθεί και είναι αποδέκτες αλλά αναφέρει και διάφορες στο κόστος. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα

είναι για το σχήμα με τα 16 κλάσματα που χρησιμοποιούν στον Καναδά το κόστος είναι \$ 6100, ενώ για τις 25 θεραπείες είναι \$ 8500.

Ο Lanni, το 2013 αναφέρει ότι από όλα τα σχήματα ακτινοθεραπείας το πιο συμφέρον οικονομικά είναι η υποκλασματοποίηση, αλλά σε αυτή τη μελέτη δεν εξετάζονται οι παρενέργειες.

Ο Ehlan MJ, το 2014 αναφέρει ότι η επικουρική ακτινοβόληση του μαστού χρησιμοποιήθηκε ως θεραπεία βασική μετά το συντηρητικό χειρουργείο από τη δεκαετία του 1980. Από εκείνη τη στιγμή, τεχνικές και στρατηγικές θεραπείας έχουν εξελιχθεί, αλλά ένα σημαντικό βήμα είναι η ανάγκη εξισορρόπησης του κόστους, της αποτελεσματικότητας, των επιπλοκών καθώς και τη διευκόλυνση για την ασθενή. Σε μια μελέτη- ανασκόπηση στη βιβλιογραφία αναφέρει χαρακτηριστικά ότι στη σημερινή εποχή της μεταρρύθμισης της υγειονομικής περίθαλψης και της ευαισθητοποίησης του κόστους, η αξιοποίηση της υποκλασματοποίησης πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη, γιατί προσφέρει σημαντική εξοικονόμηση στο σύστημα υγείας τουλάχιστον για μια επιλεγμένη ομάδα ασθενών χωρίς να θέτει σε κίνδυνο την κλινική έκβαση ή την ποιότητα της ζωής τους.

Η Min C, το 2014 σε μια γαλλική προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη που συνέκρινε την Υ. ΑΚΘ με τη συμβατική σε ηλικιωμένες ασθενείς, αν και ο αριθμός ήταν μικρός μόνο 84 ασθενείς συμπέρανε ότι το άμεσο κόστος ήταν μικρότερο και συγκεκριμένα 10.372 δολαρίων για 25 κλάσματα και 8.382 δολάρια για 16 κλάσματα. Συμπέρανε ότι η Υ. ΑΚΘ φαίνεται να είναι μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση, κυρίως για τις ηλικιωμένες γυναίκες που δεν μπορούν να υποβληθούν σε μεγαλύτερης διάρκειας θεραπεία, αλλά έχουν ενδείξεις για ακτινοθεραπεία ολόκληρου του μαστού.

Η μεγαλύτερη μελέτη για τη σύγκριση του κόστους μεταξύ Υ ΑΚΘ και Σ ΑΚΘ έγινε από τον Bekelman JE, το 2014. Έγινε κατηγοριοποίηση τους των ασθενών αρχικού σταδίου σε εκείνες που τελικά έλαβαν ΑΚΘ σύμφωνα τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (συμπεριληφθήκαν γυναίκες ασθενείς 50 ετών ή μεγαλύτερες, που είχαν λάβει ΧΜΘ πριν την ΑΚΘ, χωρίς διήθηση λεμφαδένων). και σε εκείνες που δεν πληρούσαν τα κριτήρια της πρώτης ομάδας για έναν τουλάχιστον από τους παρακάτω λόγους: ηλικία μικρότερη από των 50 ετών, είχε προηγηθεί ΧΜΘ, ή διήθηση των λεμφαδένων. Οι διεθνείς οδηγίες ούτε συμπεριλαμβάνουν, αλλά ούτε και απορρίπτουν την υποκλασματοποιημένη ΑΚΘ σε αυτή την ομάδα. Το πρώτο ερώτημα που τέθηκε από

τη μελέτη ήταν η χρήση της υποκλασματοποιημένης vs συμβατικής ακτινοβολήσης ολοκλήρου του μαστού και συσχέτισαν το κόστος των εξόδων αλλά και τα χρήματα που ξοδεύουν οι ίδιοι οι ασθενείς (out-of-pocket expenses). Καταγράφηκε το άμεσο κόστος της ολικής ακτινοβολήσης του μαστού μετά από συντηρητικό χειρουργείο, εξετάστηκαν τα έξοδα από την ασφαλιστική εταιρεία και τα χρήματα που ξόδεψαν οι ίδιοι οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της πρώτης φάσης νοσηλείας τους, καθοριζόμενα για ένα χρόνο από την ημέρα της διάγνωσης του καρκίνου του μαστού και για 365 μέρες μετά. Υπολογίσθηκε το συνολικό κόστος των εξόδων για τις προσφερόμενες υπηρεσίες ως εξωτερικών ασθενών (συμπεριλαμβανομένου της ΧΜΘ και της ΑΚΘ, διαγνωστικές εξετάσεις, επισκέψεις λόγω επείγοντος περιστατικού, εργαστηριακές εξετάσεις, ενδονοσοκομειακές προσφερόμενες υπηρεσίες (εσωτερικοί ασθενείς και νοσοκόμες) και υπηρεσίες των ιατρών. Υπολογίσθηκαν τα έξοδα που έκαναν οι ίδιες οι ασθενείς. Σε μια δευτερεύουσα ανάλυση αξιολογήθηκαν τα έξοδα που σχετίζονται με την ΑΚΘ κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ προσδιοριζόμενα ως 3.5 μήνες, μετά το πέρας της ΑΚΘ. Υπολογίσθηκαν τα έξοδα σύμφωνα με τις προηγούμενες μεθόδους συμπεριλαμβάνοντας τα έξοδα και το κόστος που είναι απαραίτητα για την εξομοίωση της ΑΚΘ, το πλάνο θεραπείας, τη συμβολή των ακτινοφυσικών τη θεραπεία την ίδια αλλά και το μανάτζμεντ. Το μέσο κόστος των εξόδων των ασθενών που λαμβάνουν υποκλασματοποιημένη ΑΚΘ σε σχέση με εκείνους που χρησιμοποιούν την συμβατική είναι περίπου 10% λιγότερο [Bekelman 2014]. Στη μελέτη βρέθηκε ότι οι ασθενείς είχαν αυξημένα προσωπικά έξοδα γιατί μπορεί τα έξοδα να αυξάνονται κατά τον πρώτο χρόνο της διάγνωσης. Παρόλα αυτά τόσο οι ασθενείς όσο και οι οικογένειες τους μπορεί να έχουν οικονομικά οφέλη έμμεσα που περιλαμβάνουν το μικρότερο χρόνο απομάκρυνσης από τη εργασία. Τα έμμεσα έσοδα αλλά και η παραγωγικότητα του ασθενούς μπορεί να είναι πολύ σημαντικά για την οικονομία [Nicholson S 2006] και μπορεί να κινητοποιήσουν την ιατρική κοινότητα για τη χρήση της υποκλασματοποίησης. Η υποκλασματοποιημένη ΑΚΘ μετά από χειρουργική εξαίρεση είναι η θεραπεία που χρησιμοποιείται περισσότερο. Σχετίζεται με χαμηλότερο κόστος αλλά και λιγότερα έξοδα όσον αφορά την ΑΚΘ. Το 2013 μόνο το 34.5% των γυναικών που πληρούσαν τα κριτήρια έλαβαν αυτό το σχήμα και το 21.2% που δεν πληρούσαν τα κριτήρια.

Πίνακας 15. Περιγραφεί αναλυτικά τα κόστη άμεσα και έμμεσα από κάθε μελέτη

Συγγραφέας	Τίτλος	Έτος	Περιοδικό	Τύπος Άρθρου	Αποτελέσματα	Κόστος
Lievens Y	Hypofractionated breast radiotherapy: financial and economic consequences.	2010	Breast. 2010 Jun;19(3):192-7	Κλινική μελέτη	Η υποκλασματοποίηση φθηνότερη	Άμεσο κόστος
Justin E. Bekelman	Uptake and Costs of Hypofractionated vs Conventional Whole Breast Irradiation After Breast Conserving Surgery in the United States, 2008–2013	2014	JAMA.	Κλινική μελέτη	Η ακτινοθεραπεία σχετίστηκε με χαμηλότερο κόστος όσον αφορά την ίδια τη θεραπεία αλλά και τις παρενέργειες της.	Άμεσο και έμμεσο κόστος
Lanni T	A cost comparison analysis of adjuvant radiation therapy techniques after breast-conserving surgery.	2013	Breast J. 2013 Mar-Apr;19(2):162-7	Κλινική μελέτη	Από όλα τα σχήματα για ολόκληρη την ακτινοβόληση του μαστού η υποκλασματοποίηση είναι η πιο συμφέρουσα	Άμεσο κόστος
Greenup RA	Cost comparison of radiation treatment options after lumpectomy for breast cancer.	2012	Ann Surg Oncol. 2012 Oct;19(10):3275-81	Κλινική μελέτη	Πιο φθηνή η κλασματοποίηση	Άμεσο κόστος
Dwyer P	Hypofractionated whole-breast radiotherapy: impact on departmental waiting times and cost.	2010	J Med Imaging Radiat Oncol 2010 Jun;54(3):229-34		Θα μειωνοταν το κόστος θεραπειας κατά 24% με την υποκλασματοποιηση και μπορεί να θεραπευοταν περισσότεροι ασθενείς	Άμεσο κόστος
Mannino M	Shorter fractionation schedules in breast cancer radiotherapy: clinical and economic implications.	2009	Eur J Cancer. 2009 Mar;45(5):730-1	Ανασκόπηση	Πιο φθηνή η κλασματοποίηση	Άμεσο κόστος
Min C	Hypofractionated radiation therapy for early stage breast cancer: outcomes, toxicities, and cost analysis.	2014	Breast J. 2014 May-Jun;20(3):267-73	Κλινική μελέτη	Πιο φθηνή η κλασματοποίηση	Άμεσο κόστος
Shu W	A cost comparison analysis of partial versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer	2005	Int J Phy Rad oncol	Κλινική μελέτη	Η υποκλασματοποίηση φθηνότερη	Άμεσο και έμμεσο κόστος

Πίνακας 16. Αναλυτικά οι μελέτες

	Άμεσα κόστη		Έμμεσα Κόστη	
	Συμβατική	Υποκλασματοποίηση	Συμβατική	Υποκλασματοποίηση
Shu WW 2000				
Ιατρικό ραντεβού, Εξομίωση, Σχεδιασμός Θεραπείας, Διασφάλιση ποιότητας, Χορήγηση αριθμός θεραπειών	\$6700	\$4900	8-15% του κόστους θεραπείας	
επιπλέον στην κοίτη του όγκου	\$8600			
IMRT		\$16200		
Lievens Y 2010				
Εξομίωση, Σχεδιασμός Θεραπείας, Διασφάλιση ποιότητας, Χορήγηση Αριθμός θεραπειών	3.900 €	2.800 €		
Επιπλέον στην κοίτη του όγκου	4.900 €			
Beckelman JE 2014				
Ιατρικό ραντεβού, Εξομίωση, Σχεδιασμός Θεραπείας, Διασφάλιση ποιότητας, Χορήγηση	\$16 961 (16 358 to 17 585)	\$12622(12053 -13218)	\$746 (668 to 832)	\$617 (536 to 710)
Lanni T 2013				
Έξοδα θεραπείας	\$9,397	\$6,083		
Έξοδα ιατρού	\$1,743	\$2,329		
Dwyer P 2010				
Έξοδα θεραπείας	\$2715.60	\$3482.30		
Επιπλέον στην κοίτη του όγκου	\$3060.60	\$3904.00		
Shu W 2005				
Έξοδα θεραπείας	\$4100	\$5800	χρόνος\$700/μεταφορά\$ 400	χρόνος \$500/μεταφορά\$200
Έξοδα ιατρού	\$1300	\$1600		
Min C 2014				
Έξοδα θεραπείας	\$3,584	\$5,574		
Greenup RA 2012				
Έξοδα θεραπείας	\$9,121	\$13,358		

5.2 Συζήτηση για τα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου

Μετά από αναζήτηση σε βάσεις διεθνούς βιβλιογραφίας εντοπίστηκαν πολλές μη τυχαιοποιημένες προοπτικές, αναδρομικές μελέτες αλλά και τυχαιοποιημένες μελέτες που ξεκίνησαν τη δεκαετία του 1990 για τη χρήση της υποκλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας για τον καρκίνο του μαστού μετά από συντηρητικό χειρουργείο καταδεικνύοντας τους προβληματισμούς της διεθνούς ιατρικής κοινότητας για την αποτελεσματικότητα αλλά και τις πιθανές παρενέργειες της συγκεκριμένης τεχνικής.

Όσον αφορά την καρδιοτοξικότητα, από το ερωτηματολόγιο οι ειδικοί απάντησαν ότι μπορεί να είναι ελάχιστα μέχρι αρκετά αποδεκτή. Υποστηρίζουν ότι η υποκλασματοποίηση μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των καρδιακών συμβαμάτων. Διεξήχθησαν πολλές μελέτες για να διασαφηνίσουν εάν η καρδιακή θνησιμότητα

αυξάνεται με τη χρήση της υποκλασματοποίησης σε σχέση με τη συμβατική τεχνική, ιδιαίτερα όταν οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία έχουν υποβληθεί σε αριστερή μαστεκτομή ή ογκεκτομή. Η πρώτη μελέτη το 2007 από τον MarhinW, ανέφερε ότι δεν υπήρχε αυξημένος κίνδυνος για καρδιακή τοξικότητα σε ασθενείς που έλαβαν Υ ΑΚΘ είτε θα ακτινοβολούταν στον αριστερό είτε στο δεξιό μαστό. Το αποτέλεσμα είναι αξιόπιστο αφού η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 7,9 χρόνια. Επίσης συμπέρανε ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην καρδιακή θνησιμότητα για τις γυναίκες που ήταν πάνω ή κάτω από την ηλικία των 60 ετών, καθώς δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά για τις ασθενείς που έλαβαν Υ ΑΚΘ στον αριστερό μαστό έναντι του δεξιού. Σε μια άλλη προοπτική τυχαίοποιημένη μελέτη αξιολογήθηκαν 30 γυναίκες σε κάθε σκέλος όσον αφορά την υποκλασματοποίηση και τη συμβατική θεραπεία. Το αποτέλεσμα της μελέτης έδειξε ότι η υποκλασματοποιημένη ΑΚΘ παρουσιάζει μειωμένη καρδιακή τοξικότητα, ωστόσο χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά [IbrahimNY 2010]. Αργότερα το 2011 ο Strokesetal, σε έναν αριθμό 4929 γυναικών, με μέσο όρο παρακολούθησης τα 12 έτη, διαπίστωσε ότι δεν αυξήθηκε ο κίνδυνος των θανατηφόρων καρδιακών ή αγγειακών εγκεφαλικών (CCV) επεισοδίων στην υποκλασματοποιημένη τεχνική. Ο Appelt AL το 2013 προσπάθησε να εξηγήσει ραδιοβιολογικά κατά ποσό τραυματίζεται ο καρδιακός ιστός με την υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία και συμπέρανε ότι η απόλυτη δόση που λαμβάνει η καρδιά είναι χαμηλότερη όταν το κλάσμα ημερήσιας δόσης θεραπείας είναι μεγαλύτερο από το κανονικό. Η μεγαλύτερη μελέτη ήταν του ChanEK 2015, που συμπεριελάμβανε 5334 γυναίκες ασθενείς εκ των οποίων οι 2221 έλαβαν υποκλασματοποιημένη θεραπεία και στη 15ετη παρακολούθηση δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων συμβατικής vs υποκλασματοποίησης στη θνητότητα που προέρχεται από τα καρδιακά συμβάματα. Ο ίδιος συγγραφέας σε μια άλλη μελέτη, με 15 έτη παρακολούθησης, αναφερόμενος στην καρδιακή τοξικότητα συμπέρανε ότι δεν υπάρχει καμία διαφορά στη νοσηρότητα που οδηγεί σε νοσηλεία από καρδιακά αίτια, μεταξύ των γυναικών με αρχικό στάδιου καρκίνου του μαστού που έλαβαν Υ ΑΚΘ vs Σ ΑΚΘ [ChanEK 2014].

Αντίθετα αποτελέσματα από τις παραπάνω μελέτες έδειξε ο Tjessem KH, το 2013 οπότε διερεύνησε εάν αυξάνει η υποκλασματοποίηση την επίπτωση της ισχαιμικής καρδιοπάθειας, ιδιαίτερα όταν οι ασθενείς λάμβαναν και ένα επιπλέον παραστερνικό πεδίο ακτινοβολίας. Η μελέτη χρησιμοποίησε διάφορα σχήματα υποκλασματοποίησης

και διαπίστωσε ότι όσο μεγαλύτερο είναι το κλάσμα της δόσης, αλλά και με την προσθήκη παραστερνικής δέσμης φωτονίων αυξήθηκε ηκαρδιακή θνησιμότητα στις ασθενείς. Διαφορές παρατηρήθηκαν μεταξύ των 12 μέχρι 15 ετών παρακολούθησης, υποδεικνύοντας την ανάγκη περισσότερων μελετών με το χρόνο παρατήρησης να ξεπερνά τις 2 δεκαετίες.

Πίνακας 17: Συνοπτικά οι μελέτες που αφορούν την καρδιοτοξικότητα

Συγγραφέας	Έτος	Τίτλος	Τύπος μελέτης	Αριθμός ασθενών	Αποτέλεσμα
Chan EK	2015	Long-term mortality from cardiac causes after adjuvant hypofractionated vs. conventional radiotherapy for localized left-sided breast cancer.	Κλινική μελέτη	5334	Δεν υπήρξε καμία η καρδιοτοξικότητα καμία διαφορά
Ibrahim NY	2014	Cardiac toxicity in breast cancer patients.	Κλινική μελέτη	30 σε κάθε σκέλος	Λιγότερη καρδιακή τοξικότητα στην υποκλασματοποίηση, μικρότερο κόστος και λιγότερος χρόνος
Chan EK	2014	Adjuvant hypofractionated versus conventional whole breast radiation therapy for early-stage breast cancer: long-term hospital-related morbidity from cardiac causes.	Κλινική μελέτη	22221<80 ετων	Δεν υπήρξε διαφορά στην καρδιακή τοξικότητα
Tjessem KH	2013	Long-term cardiac mortality after hypofractionated radiation therapy in breast cancer.	Κλινική μελέτη		Άυξηση της καρδιακής τοξικότητας
Appelt AL	2012	Modern hypofractionation schedules for tangential whole breast irradiation decrease the fraction size-corrected dose to the heart.	Κλινική μελέτη	60	Πιο ασφαλείς όσον αφορά την καρδιοτοξικότητα
Stokes EL	2011	Effect of nodal irradiation and fraction size on cardiac and cerebrovascular mortality in women with breast cancer treated with local and locoregional radiotherapy.	Κλινική μελέτη	4929	Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι δεν αυξάνεται η καρδιοτοξικότητα
Marhin W	2007	Impact of fraction size on cardiac mortality in women treated with tangential radiotherapy for localized breast cancer.	Αναδρομική μελέτη	3781 αρ/3666δευια	Δεν αυξάνει την καρδιακή τοξικότητα

Από τα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου η πνευμονική τοξικότητα θα ήταν ελάχιστα αποδεκτή από τους ακτινοθεραπευτές που συμμετείχαν στη μελέτη μας και απάντησαν στο ερωτηματολόγιο. Από την αναζήτηση των μελετών στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με το κατά πόσο μεταβάλλεται η αναπνευστική ικανότητα των ασθενών και η λειτουργικότητα του πνεύμονα μετά τη χορήγηση βραχυχρόνιου σχήματος ΑΚΘ, οι απόψεις που καταγράφηκαν αναφέρουν ότι δεν υπάρχει διαφορά στην τοξικότητα. Συγκεκριμένα ο Osako T, το 2008, σε τυχαίοποιημένη μελέτη με ασθενείς από την Ιαπωνία που έλαβαν Υ ΑΚΘ σε ολόκληρο το μαστό μετά από συντηρητικό χειρουργείο για καρκίνο του μαστού διαπίστωσε ότι η πνευμονίτιδα που ανέπτυξαν οι ασθενείς ήταν αποδεκτή για τα δυο σκέλη της θεραπείας. στις ασθενείς αξιολογήθηκε η αναπνευστική λειτουργικότητα κατά την έναρξη της ακτινοθεραπείας και 3 μήνες αργότερα, αφού

έλαβαν είτε συμβατική ακτινοθεραπεία (N = 26) ή την ΥΑΚΘ (N = 34). Ο συγγραφέας κατάληξε στο συμπέρασμα ότι οι μεσήλικες γυναίκες με καρκίνο του μαστού, αλλά χωρίς ιστορικό αναπνευστικής νόσου, έχουν φυσιολογική τιμή αναφοράς στην αναπνευστική λειτουργία. Η συμβατική ακτινοθεραπεία επάγει ένα περιοριστικό πρότυπο και αυξάνει την ετερογένεια του αερισμού και αποδείχτηκε ότι μπορεί να προκαλέσει μετακτινική πνευμονίτιδα σε σχέση με την υποκλασματοποίηση, αλλά το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό [VerbanckS, 2012]. Ο Van Parijs H, 2012, σε μη τυχαιοποιημένη μελέτη συγκρίνοντας τη συμβατική ακτινοθεραπεία έναντι της Υ ΑΚΘ διαπίστωσε ότι ειδικά με τη χρήση νέων τεχνικών ΑΚΘ (Tomotherapy) η Υ ΑΚΘ μπορεί να μειωθεί η πνευμονική τοξικότητα.

Όσον αφορά το ερώτημα που τέθηκε στους ειδικούς για εάν υπάρχει τοξικότητα του βραχιονίου πλέγματος, οι περισσότεροι απάντησαν ελάχιστη. Το αποτέλεσμα συμφωνεί και με τις απόψεις των μελετητών στη διεθνή βιβλιογραφία. Σε ένα άρθρο που πραγματοποίησε ανασκόπηση στη βιβλιογραφία όσον αφορά τη ραδιοβιολογία της υποκλασματοποίησης και εάν η χρήση της οδηγεί σε τραυματισμό του βραχιονίου πλέγματος, φάνηκε ότι ο κίνδυνος για τον τραυματισμό του βραχιονίου πλέγματος ήταν μικρότερος από 1%, χρησιμοποιώντας σχήματα με δόσεις ανά κλάσμα μεταξύ 2,2 και 2,5 Gy και με συνολικές δόσεις μεταξύ 34 και 40 Gy. Αναφέρθηκε στο συμπέρασμα ότι οι χειρουργικοί χειρισμοί στη μασχάλη και η χημειοθεραπεία πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ως πρόσθετοι παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο του τραυματισμού του βραχιονίου πλέγματος. Από την άλλη πλευρά υπήρξαν μελέτες που έδειξαν ότι μπορεί να προκληθεί βλάβη του βραχιονίου πλέγματος εάν ακτινοβοληθεί η περιοχή της μασχάλης ή της υπερκλείδιας χώρας για διηθημένους λεμφαδένες με υποκλασματοποιημένα σχήματα [PowellS 1990, BajrovicA 2004, JohanssonS 2000]. Σε μια σειρά 449 γυναικών, το 6% των ασθενών ανέπτυξαν παράλυση του βραχιονίου πλέγματος από την ΥΑΚΘ, σε σύγκριση με μόνο το 1% των ασθενών που έλαβαν συμβατική θεραπεία [PowellS 1990] Στην καναδική μελέτη, η οποία είχε τη μεγαλύτερη διάμεση παρακολούθηση (12 χρόνια), αναφέρθηκε ότι καμία από τους ασθενείς δεν εμφάνισε διαταραχή του βραχιονίου πλέγματος. [WhelanTJ 2010]

Πίνακας 18: Συνοπτικά μελέτες για την τοξικότητα του πνεύμονα και του βραχιονίου πλέγματος

Συγγραφέας	Έτος	Τίτλος	Τύπος μελέτης	Αριθμός ασθενών	Αποτέλεσμα
Verbanck S	2012	Small airways function in breast cancer patients before and after radiotherapy.	Κλινική μελέτη	34	Καμία πνευμονική τοξικότητα
Osako T	2008	pneumonitis in Japanese breast cancer patients with whole breast hypofractionated radiotherapy	Προοπτική μελέτη	443/66 YAKΘ	Η μετακτινική δερματίτιδα και η πνευμονίτιδα είναι αποδεκτές
Galecki J	2006	and hypofractionated regimens in adjuvant irradiation of patients with breast cancer--a review.	Ανασκόπηση		Η τοξικότητα του βραχιονίου πλέγματος είναι μικρότερη με την υποκλασματοποίηση

Μια σημαντική παρενέργεια της ΑΚΘ είναι η κόπωση που τη βιώνουν όλοι οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας. Από το ερωτηματολόγιο η κόπωση ήταν ιδιαίτερα αυξημένη κατά τη χρήση της υποκλασματοποιημένης ΑΚΘ, σύμφωνα με τους ερωτώμενους ογκολόγους. Ο Taunk NK, το 2011, συνέκρινε το βαθμό κόπωση σε διάφορες δόσεις-κλάσματα της ΑΚΘ. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η κόπωση σχετίζεται με την ηλικία αλλά και το χρόνο θεραπείας, δηλαδή αυξάνεται σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας και όταν οι ασθενείς υποβάλλονται σε περισσότερες μέρες θεραπείας. Το συμπέρασμα ήταν ότι η υποκλασματοποίηση δεν οδηγεί σε πιο αυξημένα ποσοστά κόπωσης.

Στις τέσσερις τυχαίοποιημένες μελέτες για την υποκλασματοποιημένη θεραπεία, αξιολογήθηκε για τη συμμετοχή στη μελέτη η παχυσαρκία καθώς και το μέγεθος του μαστικού αδένου. Διευκρινίστηκε ότι προτιμήθηκαν οι γυναίκες με μικρούς ή μεσαίου μεγέθους μαστούς (μέγεθος μαστικού αδένου <25cm) για να υπάρχει καλή κατανομή της δόσης. Το παραπάνω αξιολογήθηκε για την κατανομή ομοιογενούς δόσης στο μαστό, ώστε να αποφευχθούν περιοχές του μαστικού αδένου που θα λάμβαναν υψηλότερη δόση. Ένα άλλο πρόβλημα που μελετήθηκε από το ερωτηματολόγιο όσον αφορά την άποψη των ειδικών ήταν εάν το μέγεθος του μαστικού αδένου που ακτινοβολείται έχει σημαντικό ρόλο στην χρήση της υποκλασματοποίησης, και οι απαντήσεις διακυμάνθηκαν από καθόλου έως μέτρια. Η άποψη αυτή ταυτίζεται με τις διεθνείς μελέτες. Ο Hannan R, το 2012, διενήργησε μία μελέτη για να αξιολογήσει τα αποτελέσματα της ΥΑΚΘ σε μεγάλους μαστούς και την κλινική τοξικότητα στη θεραπεία ολόκληρου του μαστού με τη χρήση διαμορφούμενης έντασης ακτινοθεραπείας (IMRT). Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι υπήρχε επαρκής κάλυψη του ακτινοβολητέου όγκου με αποδεκτή κατανομή της δόσης στο μαστό αλλά και στα όργανα κίνδυνου (πνεύμονας και καρδία) με χρήση της IMRT ανεξάρτητα από τη θέση της θεραπείας και το μέγεθος του στήθους. Συμπέρανε ότι η Υ ΑΚΘ είναι κατάλληλη θεραπευτική τεχνική σε ασθενείς

με μεγάλους μαστούς. Ο Dorn PL, το 2012, με σκοπό να προσδιορίσει την οξεία τοξικότητα που σχετίζεται με την ΥΑΚΘ σε ασθενείς με μεγάλους μαστούς ή παχύσαρκες, που αποκλείονται ή υποεκπροσωπούνται σε τυχαιοποιημένες μελέτες, συγκρίνοντας την ΥΑΚΘ με τα συμβατικά σχήματα κλασματοποίησης. Διαπίστωσε ότι ο διαχωρισμός του μεγέθους του μαστού > 25 cm, δε σχετίστηκε με αυξημένη τοξικότητα. Η ΥΑΚΘ είναι εφικτή και ασφαλής σε ασθενείς με μαστούς πάνω από 25 cm και σε ασθενείς με μεγάλο όγκο του μαστού, όταν χρησιμοποιούν σύγχρονες τεχνικές σχεδιασμού. Το 2014 ο CorbinKS, ήθελε να αξιολογήσει εάν αυξάνεται η οξεία τοξικότητα –δερματίτιδα με τη χρήση της υποκλασματοποίησης σε γυναίκες με μεγάλο μέγεθος μαστού με τη χρήση της υποκλασματοποιημένη ΑΚΘ. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 92 γυναίκες. Το συμπέρασμα ήταν ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διάφορα, μεταξύ των παχύσαρκων και με μεγάλο στήθος-γυναικών στην οξεία τοξικότητα του δέρματος, με τη χρήση της υποκλασματοποίησης. Είναι αποδεκτό να χρησιμοποιηθεί ως τεχνική ακόμη και για γυναίκες με μεγάλους μαστούς. Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη, που χρησιμοποιήθηκε η ΥΑΚΘ σε παχύσαρκες γυναίκες, και συγκρίθηκαν δύο θέσεις θεραπείας η υπτια και η πρηνής, διαπιστώθηκε ότι η πρηνή θέση είναι η κατάλληλη θέση για τις γυναίκες με μεγάλους μαστούς που λαμβάνουν ΥΑΚΘ, καθώς παρατηρήθηκε καλύτερη ομοιογένεια της δόσης, μειωμένη οξεία απολέπιση του δέρματος, μικρότερη συχνότητα εμφάνισης δερματίτιδας, οιδήματος, κνησμού και του πόνου.

Πίνακας 19: Συνοπτικά οι μελέτες για το μέγεθος του μαζικού αδένου

Ευγγραφείας	Έτος	Τίτλος	Τύπος μελέτης	Αριθμός ασθενών	Αποτελέσματα
Corbin KS	2014	Hypofractionated radiotherapy does not increase acute toxicity in large-breasted women: results from a prospectively collected series.	Κλινική μελέτη	92	Ασφαλής τεχνική ακόμη και στις παχύσαρκες γυναίκες
Hannan R	2012	Hypofractionated whole-breast radiation therapy: does breast size matter?	Αναδρομική μελέτη		Καμία διαφορά στις τοξικότητες, το μέγεθος δεν παίζει ρόλο μπορεί να εφαρμοστεί μια άλλη τεχνική
Dorn P	2012	Feasibility and acute toxicity of hypofractionated radiation in large-breasted patients.	Αναδρομική μελέτη	78	Ασφαλής τεχνική, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε γυναίκες με μεγάλους μαστούς
Mulliez T	2014	Hypofractionated whole breast irradiation for patients with large breasts: a randomized trial comparing prone and supine positions.	Τυχαιοποιημένη μελέτη	100	Καλύτερα σε πρηνή θέση για γυναίκες με μεγάλους μαστούς για καλύτερη αποτελεσματικότητα

Στην ερώτηση για το κατά πόσο πιστεύουν οι ειδικοί ότι το κοσμητικό αποτέλεσμα θα επηρεαστεί με τη χρήση της υποκλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας, οι απαντήσεις που καταγράφηκαν κυμάνθηκαν από ελάχιστα έως αρκετά και σε αυτό συμφωνούν και οι περισσότεροι συγγραφείς στη διεθνή βιβλιογραφία. Η τοξικότητα του δέρματος-κοσμητικό αποτέλεσμα ήταν το πρώτο στοιχείο που αξιολόγησαν οι περισσότερες μελέτες. Ο Livi L, το 2007, αναφέρει καλό κοσμητικό αποτέλεσμα μετά από τη χρήση της ΥΑΚΘ. Ο Marcenaro M, 2004, για να επιβεβαιώσει την ισοδυναμία των δυο τεχνικών συγκρίνοντας την ΣΑΚΘ και την ΥΑΚΘ όσον αφορά τις απότερες επιπτώσεις έδειξε καλό αισθητικό αποτέλεσμα. Ο Saksornchai K, το 2012, για να εκτιμήσει και να συγκρίνει την επίδραση στο δέρμα και το κοσμητικό αποτέλεσμα, διαπίστωσε ότι μετά από μια μέση παρακολούθηση έξι μηνών, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην τοξικότητα του δέρματος μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Επιπλέον, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στο κοσμητικό αποτέλεσμα. Τονίσθηκε όμως, ότι χρειάζεται μακροχρόνια παρακολούθηση για επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων. Ο Karasawa K, 2014, αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ΥΑΚΘ ολόκληρου του μαστού σε σύγκριση με τη συμβατική κλασματοποίηση και έδειξε ότι η ΥΑΚΘ παρουσίασε μικρότερη οξεία αντίδραση του δέρματος. Ο Ishihara T, το 2014, σε μια μελέτη που διεξήχθη στην Ιαπωνία, έδειξε ότι η ΥΑΚΘ ακτινοθεραπεία οδήγησε σε καλά αποτελέσματα χωρίς σοβαρή τοξικότητα και σχολίασε ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία για τις ασθενείς στην Ιαπωνία. Ο Tortorelli G, το 2013, εξέτασε εάν υπάρχουν κάποιοι γενετικοί παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την τοξικότητα του δέρματος. Συμπέρανε ότι η ανομοιογένεια της δόσης ήταν ο πιο σημαντικός παράγοντας για τις οξείες δερματικές αντιδράσεις και για αυτό στην περίπτωση ανομοιογένειας θα πρέπει να χρησιμοποιούνται πιο μοντέρνες τεχνικές σχεδιασμού. Ο Ciammella P, το 2014, αξιολόγησε την τοξικότητα και το αισθητικό αποτέλεσμα σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που έλαβαν θεραπεία με Υ ΑΚΘ σε ολόκληρο το μαστικό αδένωμα, για να προσδιοριστούν οι παράγοντες κινδύνου για την τοξικότητα. Καλό ή άριστο αισθητικό αποτέλεσμα αναφέρθηκαν στο 93% των γυναικών με πρώιμο καρκίνο του μαστού.

Στο ερώτημα για το κατά πόσο είναι δυνατό να επηρεάζεται θετικά η ποιότητα ζωής με τη χορήγηση υποκλασματοποιημένης θεραπείας οι απαντήσεις διακυμάνθηκαν από ελάχιστα έως μέτρια. Ο Fehlauer F, το 2005, σε μία από τις πρώτες μελέτες για την ποιότητα ζωής μετά από την ΥΑΚΘ σε σύγκριση με τη ΣΑΚΘ, αν και διαπίστωσε ότι

οι απώτερες τοξικότητες ήταν πιο έντονες στην ΥΑΚΘ και το κοσμητικό αποτέλεσμα χειρότερο, οι νοσηρότητες αυτές δε συνδέθηκαν με σημαντικές επιπτώσεις στην καθημερινή ζωή. Ο Cante D, έδειξε ότι η ποιότητα ζωής, που αξιολογήθηκε με τη χρήση ερωτηματολογίων ήταν πολύ καλή, όσον αφορά τη λειτουργικότητα αλλά και την εμφάνιση των συμπτωμάτων στις ασθενείς που υποβλήθηκαν σε υποκλασματοποιημένη ΑΚΘ με συγχορήγηση επιπλέον δόσης στην κοίτη του όγκου. Επίσης σχολίασε ότι αντιπροσωπεύει μια ασφαλή και αποτελεσματική μέθοδο θεραπείας με εξαιρετικό τοπικό έλεγχο και επιβίωση, καλό κοσμητικό αποτέλεσμα και ήπια τοξικότητα. Ο Versmessen H, το 2012, συνέκρινε την ποιότητα ζωής με τις δυο θεραπείες. Στη μελέτη συμμετείχαν 121 ασθενείς αρχικού σταδίου καρκίνου του μαστού, που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού ή μαστεκτομή, και τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε Υ ΑΚΘ ή Σ ΑΚΘ. Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν Υ ΑΚΘ είχαν καλύτερη ποιότητα ζωής τόσο στο καθημερινό τους ρόλο, όσο και στη γνωσιακή τους λειτουργικότητα και την ταχύτερη ανάκαμψη από την κόπωση, συγκριτικά με τους ασθενείς της Σ ΑΚΘ. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ένα μικρότερο βραχυχρόνιο σχήμα μπορεί να μειώσει τις ανεπιθύμητες παρενέργειες της θεραπείας. Ο Franco P, το 2014, ανέφερε τα ενός έτους αποτελέσματα μιας προοπτικής μελέτης φάσης II με τη διαμορφούμενης έντασης ακτινοθεραπεία (IM-WBRT) με ταυτόχρονη χορήγηση επιπλέον δόσης στην κοίτη του όγκου, έδειξε πολύ καλή ποιότητα ζωής των ασθενών.

Επίσης πολλές μελέτες στη βιβλιογραφία εξέτασαν την ποιότητα ζωής σε σχέση με το οικονομικό όφελος. Οι ερευνητές αντιμετώπιζαν με μια συνεχή αύξηση του φόρτου εργασίας στις υπηρεσίες ακτινοθεραπείας, προσπαθώντας να εξετάσουν εάν η χορήγηση βραχυχρόνιων κλασμάτων στον καρκίνο του μαστού θα ήταν αποτελεσματική τόσο για τη μείωση των εξόδων –πόρων του συστήματος υγείας όσο και ασφαλής για τις ίδιες τις ασθενείς. Διαπίστωσαν ότι το όφελος για τις ασθενείς ήταν τεράστιο γιατί μειώνει το χρόνο παραμονής τους στη θεραπεία αλλά και στο νοσοκομείο και επιπλέον ήταν αυξημένα τα οφέλη για το σύστημα υγείας –υγειονομική περίθαλψη, παρέχοντας την ίδια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα και το ίδιο όφελος με τη συμβατική θεραπεία [CouckePA 2010, HollowayC 2010]. Ο Deantonio L, το 2010, αξιολόγησε τα σχήματα Υ ΑΚΘ μετά από συντηρητική επέμβαση για καρκίνο του μαστού στην προσπάθεια να μειωθεί ο συνολικός χρόνος θεραπείας. Συμπέρανε ότι, η Υ ΑΚΘ μειώνει το χρόνο της συνολικής θεραπείας, μειώνει την οξεία τοξικότητα του δέρματος αλλά και τις απώτερες παρενέργειες. Δύο άλλοι συγγραφείς σχολιάζουν ότι η Υ ΑΚΘ είναι καλά

ανεκτή στον ινδικό πληθυσμό με μειωμένη οξεία τοξικότητα του δέρματος και καλό αισθητικό αποτέλεσμα. Επιπλέον σχολίασε ότι πρέπει να ενθαρρύνονται όλα τα τμήματα ΑΚΘ να χρησιμοποιούν την τεχνική αυτή γιατί μπορεί να μειωθεί ο χρόνος αναμονής των ασθενών για την έναρξη της θεραπείας αλλά και ο χρόνος των ασθενών παραμονής στο μηχάνημα θεραπείας. Επιπρόσθετα, δεν αποτρέπονται από τη θεραπεία ασθενείς που διαμένουν μακριά από το ακτινοθεραπευτικό τμήμα [2014,Nandi M 2014]. Ο Ehlan MJ, το 2014, συμπέρανε ότι σε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, ότι στη σημερινή εποχή της μεταρρύθμισης της υγειονομικής περίθαλψης και της ευαισθητοποίησης του ιατρικού χώρου για το κόστος των προσφερόμενων υπηρεσιών, η αξιοποίηση της υποκλασματοποίησης πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη γιατί προσφέρει σημαντική εξοικονόμηση στο σύστημα υγείας τουλάχιστον για μια επιλεγμένη ομάδα ασθενών χωρίς να θέτει σε κίνδυνο την κλινική έκβαση ή την ποιότητα της ζωής.

Επίσης στο ερωτηματολόγιο τέθηκε η ερώτηση εάν η υπάρχει η απαραίτητή γνώση για να χρησιμοποιηθεί η ΥΑΚΘ στην Κύπρο και οι απαντήσεις ήταν θετικές. Επίσης στην ερώτηση τι θεωρούν οι ειδικοί ως φραγμό για τη μη εφαρμογή της συγκεκριμένης τεχνικής στην Κύπρο, απάντησαν όλοι τον τεχνικό εξοπλισμό, που δυστυχώς είναι ελλιπής στα δημόσια νοσοκομεία της χώρας.

Υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που δεν εξετάστηκαν στο ερωτηματολόγιο που συζητούνται για τη χρήση της ΥΑΚΘ και αναφέρονται παρακάτω. Πολλές μελέτες έχουν διεξαχθεί για να αξιολογήσουν εάν με την υποκλασματοποίηση είναι εφικτή η χορήγηση επιπλέον δόσης στην κοίτη του όγκου και να αξιολογήσουν τις οξείες αλλά και αψότερες παρενέργειες. Η επιπλέον δόση στην κοίτη του όγκου χορηγείται σε γυναίκες κάτω των 50 ετών, σε θετικά χειρουργικά όρια, καθώς και σε όγκους χαμηλής διαφοροποίησης. Πολλές μελέτες εξέτασαν εάν είναι εφικτή η χορήγηση επιπλέον δόσης, όταν υπάρχουν οι ενδείξεις. Η Bantema-JorpeEJ, το 2005, παρουσίασε τη χορήγηση τρισδιάστατης ΑΚΘ με ταυτόχρονη χορήγηση επιπλέον δόσης στην κοίτη του όγκου μετά από συντηρητικό χειρουργείο μαστού. Στη μελέτη συμμετείχαν 752 διαδοχικές ασθενείς με διηθητικό καρκίνο του μαστού (στάδια I- III), το ποσοστό του τοπικού ελέγχου στην 5-ετία ήταν 98,9 % για την ΥΑΚΘ. Ο Ivaldi GB, το 2008, σε 211 γυναίκες με διάγνωση καρκίνου του μαστού σε πρώιμο στάδιο που υποβλήθηκαν σε θεραπεία μετά από συντηρητική χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού, έδειξε ότι η επιπλέον χορήγηση δόσης με Υ ΑΚΘ είναι εφικτή, η συμμόρφωση είναι

υψηλή, και το ποσοστό της οξείας τοξικότητας καθώς οι απώτερες παρενέργειες είναι αποδέκτες. Ο Corvò R, το 2010 ,επέλεξε ασθενείς με pT1 και pT2 M0, στις οποίες χορηγήθηκε επιπλέον δόση στην κοίτη του όγκου μια φορά την εβδομάδα. Το παραπάνω είναι μια εναλλακτική λύση με αποδεκτή τοξικότητα και εξαιρετική αισθητική. Ο Freedman GM, το 2013, σε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας όσον αφορά την ραδιοβιολογία του όγκου καταλήγει ότι η περαιτέρω αύξηση της δόσης ανά κλάσμα είναι αποδεκτή για τον καρκίνο του μαστού σε πρώιμο στάδιο, χωρίς σημαντική αύξηση των όψιμων αποτελεσμάτων. Όσον αφορά το σχολιασμό του για την επιπλέον δόση στην κοίτη του όγκου έχει αποδειχθεί ότι είναι εφικτή με αποδεκτές οξείες και βραχυπρόθεσμες απώτερες τοξικότητες. Όλες οι μελέτες που διενεργήθηκαν σχολιάζουν ότι η ΥΑΚΘ με τη χορήγηση επιπλέον δόσης στην κοίτη του όγκου προσφέρει άριστο έλεγχο της νόσου και ανεκτή τοξικότητα του δέρματος σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού σε πρώιμο στάδιο μετά το συντηρητικό χειρουργείο διατήρησης του μαστού υπάρχει εξαιρετικός τοπικός έλεγχος και συγκρίσιμος με τη συμβατική ΑΚΘ [Freedman GM 2012, Bantema-Jorpe EJ 2011, Kim JY, 2013]. Το κοσμητικό αποτέλεσμα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ήταν αποδεκτό [Bantema-Jorpe EJ 2011]. Ιδιαίτερα χρησιμοποιώντας την τεχνική διαμορφούμενης έντασης είναι πιο αποδεκτή η οξεία τοξικότητα του δέρματος και αυξάνεται η ποιότητα ζωής [Freedman GM, 2007]

Πίνακας 20: Συνοπτικά οι μελέτες για την επιπλέον χορήγηση στην κοίτη του όγκου

Συγγραφέας	Ετός	Τίτλος	Τύπος μελέτης	Αριθμός ασθενών	Αποτέλεσμα
Bantema-Joppe EJ	2013	Five year outcomes of hypofractionated simultaneous integrated boost irradiation in breast conserving therapy; patterns of recurrence.	Κλινική μελέτη	752	Ασφαλής τοπικός έλεγχος για την επιπλέον δόση στην κοίτη του όγκου
Kim JY	2013	Phase 2 trial of accelerated, hypofractionated whole-breast irradiation of 39 Gy in 13 fractions followed by a tumor bed boost sequentially delivering 9 Gy in 3 fractions in early-stage breast cancer.	Τυχαιοποιημένη μελέτη	76	Διαδοχικά δόση στην κοίτη το όγκου -εξαιρετικός τοπικός έλεγχος /χωρίς παρενέργειες
Freedman GM	2013	Accelerated fractionation with a concurrent boost for early stage breast cancer.	Ανασκόπηση		Τα αποτελέσματα είναι ενθαρυντικά με ταυτόχρονη δόση στην κοίτη του όγκου
Hardee ME	2012	Prone hypofractionated whole-breast radiotherapy without a boost to the tumor bed: comparable toxicity of IMRT versus a 3D conformal technique.	Αναδρομική μελέτη	97	Με IMRT στην κοίτη όγκου καλύτερα αποτελέσματα με ταυτόχρονο Boost
Cante D	2011	Accelerated hypofractionated adjuvant whole breast radiotherapy with concomitant photon boost after conserving surgery for early stage breast cancer: a prospective evaluation on 463 patients.	Κλινική μελέτη	463	Αποδεκτή τοξικότητα όσον αφορά τις οξείες και τις απώτερες παρενέργειες
Bantema-Joppe EJ	2011	Three-dimensional conformal hypofractionated simultaneous integrated boost in breast conserving therapy: results on local control and survival.	Κλινική μελέτη	752	καλος τοπικός έλεγχος και επιβίωση, η ηλικία δεν αποτέλεσε κακο προγνωστικο παραγοντα για υποτροπή
Corvò R	2010	Adjuvant hypofractionated radiotherapy with weekly concomitant boost for women with early breast cancer: the clinical experience at Genoa university.	Κλινική μελέτη	377	αποδεκτη τοξικότητα καλο αποτελεσμα με ταυτόχρονη χορηγηση στην κοιτη του ογκου
Ivaldi GB	2008	Preliminary results of electron intraoperative therapy boost and hypofractionated external beam radiotherapy after breast-conserving surgery in premenopausal women.	Κλινική μελέτη	211	αποδεκτη τοξικότητα καλο αποτελεσμα με ταυτόχρονη χορηγηση στην κοιτη του ογκου
Freedman GM	2012	Five-year local control in a phase II study of hypofractionated intensity modulated radiation therapy with an incorporated boost for early stage breast cancer.	Προοπτική μελέτη	75	Η επιπλέον δόση στην κοίτη του όγκου έδειξε ότι σχετίζεται με εξαιρετικό έλεγχο συγκρινόμενο με τα αποτελέσματα της συμβατικής ακτινοθεραπείας

Τοπική υποτροπή

Ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες που εξετάστηκαν από τους ερευνητές για την ασφάλεια από τη χρήση της ΥΑΚΘ σε σχέση με τη Σ ΑΚΘ ήταν ο τοπικός έλεγχος της νόσου αλλά και η αύξηση στην επιβίωση. Οι περισσότερες μελέτες απέδειξαν ότι ο τοπικός έλεγχος ήταν αυξημένος και το ποσοστό τοπικής υποτροπής χαμηλό [WhelanTJ 2008, Liao SS 2012,HafftyBG, 2010]. Ο Haviland JS στη μελέτη START σχολιάζει ότι η μακροχρόνια παρακολούθηση επιβεβαιώνει ότι η χορήγηση υποκλασματοποιημένης ΑΚΘ είναι ασφαλής και αποτελεσματική για τους ασθενείς με

καρκίνο αρχικού σταδίου. Τα αποτελέσματα υποστηρίζουν τη συνέχιση της χρήσης των 40 Gy σε 15 κλάσματα, η οποία έχει ήδη εγκριθεί από τα περισσότερα κέντρα του Ηνωμένου Βασιλείου ως το πρότυπο της περίθαλψης για τις γυναίκες που απαιτούν επικουρική ακτινοθεραπεία για διηθητικό καρκίνο του μαστού αρχικού σταδίου. Ο Schoenfeld JD, το 2011, έδειξε γενικά ισοδύναμα ποσοστά της Υ ΑΚΘ και της Σ ΑΚΘ όσον αφορά την ελεύθερη νόσου επιβίωση και τη συνολική επιβίωση με τη χρήση της Υ ΑΚΘ. Παρά τις θεωρητικές και ιστορικές ανησυχίες που τα βραχυχρόνια σχήματα θα μπορούσαν να αυξήσουν βλάβες στο φυσιολογικό ιστό, τα ποσοστά των οξέων και των μακροπρόθεσμων τοξικότητες γενικά δεν έχουν αυξηθεί. Τρέχουσες και μελλοντικές μελέτες θα διευκρινίσουν περαιτέρω την καταλληλότητα ή όχι της προσέγγισης με την Υ ΑΚΘ για τις υποομάδες ασθενών που υποεκπροσωπούνται στις διαθέσιμες μελέτες. Επιπλέον, οι εναλλακτικές βραχυχρόνιες θεραπευτικές αγωγές, συμπεριλαμβανομένων εκείνων στις οποίες η θεραπεία χορηγείται μία φορά την εβδομάδα, διερευνώνται. Τέλος, καινοτόμες τεχνικές ακτινοβολίας, όπως η χρήση των υψηλότερων ενέργειων, αύξησαν περαιτέρω την ομοιογένεια της ακτινοβόλησης του μαστού και ελαχιστοποίησαν τη δόση που χορηγείται σε κοντινές κρίσιμες φυσιολογικές δομές. Κατά συνέπεια, η αύξηση της εμπειρία με αυτές τις τεχνικές μπορούν να επεκτείνουν τον πληθυσμό των ασθενών που επιδέχονται Υ ΑΚΘ.

6.Συμπεράσματα

Το υψηλό κόστος διαχείρισης που χαρακτηρίζει τις ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία για τον καρκίνο του μαστού τόσο όσον αφορά την ενδονοσοκομειακή αντιμετώπιση, αλλά και τα έμμεσα ιατρικά κόστη που επωμίζονται οι ασθενείς, όπως τουλάχιστον αποδεικνύεται από τη διεθνή βιβλιογραφία, σε συνδυασμό με την έλλειψη παρόμοιας μελέτης για τα δεδομένα της Κύπρου, υπήρξε η αφορμή για τη διενέργεια της παρούσας εργασίας.

Επιπλέον στη διεθνή βιβλιογραφία λίγες μελέτες διεξήχθησαν αναφορικά με τη σύγκριση μεταξύ του κόστους και της αποτελεσματικότητας των δυο θεραπειών της υποκλασματοποίησης και της συμβατικής ακτινοθεραπείας και αυτό κατέστη ένα επιπλέον κίνητρο για την εκπόνηση της διατριβής. Μάλιστα η πλειονότητα των μελετών έχει εστιάσει στην αποτελεσματικότητα των δυο θεραπειών, όπως η καρδιακή και η πνευμονική τοξικότητα, οι οξείες και οι αψότερες παρενέργειες από τη θεραπεία καθώς και ο τοπικός έλεγχος, η επιβίωση και το διάστημα ελεύθερο νόσου χωρίς να σχολιάζεται το κόστος.

Κατά συνέπεια το αντικείμενο αυτής της μελέτης είναι η οικονομική αποτίμηση του κόστους με το οποίο επιβαρύνεται ο υγειονομικός τομέας από τη συμβατική ακτινοθεραπεία για τις γυναίκες με καρκίνο του μαστού και συγκρίθηκε με το κόστος που θα προέκυπτε εάν οι γυναίκες που έχουν ένδειξη, λάμβαναν την υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία. Στην παρούσα μελέτη επιχειρήθηκε ο υπολογισμός του κόστους που προκύπτει από τη διαχείριση των ασθενών που θα λάβουν ακτινοθεραπεία. Το κόστος αυτό υπολογίζεται με τον τρόπο διεξαγωγής αυτής της συγκεκριμένης θεραπείας. Τα στοιχεία που συλλέχθηκαν στην παρούσα εργασία αφορούν δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και στοιχεία που αφορούσαν τη νόσο τους. Επίσης συντάχθηκε ερωτηματολόγιο το οποίο διανεμήθηκε στους ακτινοθεραπευτές -ογκολόγους των δημοσίων ιδρυμάτων της Κύπρου και αφορούσε ερωτήσεις που είχαν σχέση με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, την ασφάλεια κατά τη χορήγησή στην Κύπρο και εάν υπάρχει ο τεχνικός εξοπλισμός αλλά και η γνωστική κατάρτιση.

Η μελέτη μας έχει περιορισμούς όσον αφορά τα ιατρικά δεδομένα γιατί τα ευρήματα μας είναι μεταξύ ενός περιορισμένου αριθμού ασθενών για δύο έτη 2010 και 2011. Επίσης η ετερογένεια της δόσης κατά τη χορήγηση της ακτινοθεραπείας δεν μπορεί να

ανευρεθεί στα στατιστικά δεδομένα, γιατί σχετίζεται με την παχυσαρκία και τον όγκο του μαζικού αδένου. Ακόμη οι ασθενείς που θα μπορούσαν να λάβουν την υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία μπορεί να είναι κατηγοριοποιήθηκαν λανθασμένα όσον αφορά τα χειρουργικά όρια (εάν ήταν αρνητικά ή όχι), αφού δεν υπήρχε αξιόπιστος τρόπος να το γνωρίζουμε, από τα στατιστικά δεδομένα.

Η υποκλασματοποιημένη ΑΚΘ είναι μικρότερης διάρκειας θεραπεία και χορηγείται εναλλακτικά ως προς το συμβατικό σχήμα θεραπείας, μέσα σε 3 εβδομάδες.-λιγότερες μέρες θεραπείας, αλλά με μεγαλύτερη δόση ανά κλάσμα/θεραπεία. Μεταξύ των γυναικών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη μας ήταν οι γυναίκες άνω της ηλικίας των 50 ετών, για τις οποίες τόσο οι τυχαιοποιημένες μελέτες όσο και οι διεθνείς οδηγίες έχουν χρησιμοποιήσει την υποκλασματοποιημένη ΑΚΘ μετά από συντηρητικό χειρουργείο του μαστού συγκρινόμενες με τα συμβατικά σχήματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, το κοσμητικό αποτέλεσμα και την τοξικότητα κατά την ολική ακτινοβολήση του μαστού. Τα ευρήματά μελετών δείχνουν ότι η χρήση της υποκλασματοποίησης συνδέεται με μικρότερο κόστος στις ασθενείς αρχικού σταδίου. Επίσης, με τη λήψη της υποκλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας, τόσο οι ασθενείς όσο και οι οικογένειες τους μπορεί να έχουν οικονομικά οφέλη έμμεσα που περιλαμβάνουν το μικρότερο χρόνο απομάκρυνσης από τη εργασία τους. Τα έμμεσα έσοδα αλλά και η παραγωγικότητα της ασθενούς μπορεί να είναι πολύ σημαντικά για την οικονομία [Nicholson S2006] και μπορεί να κινητοποιήσουν την ιατρική κοινότητα για τη χρήση της υποκλασματοποίησης.

Η μελέτη αυτή αποτελεί την πρώτη προσέγγιση της εκτίμησης άμεσου κόστους και αφορά τον κυπριακό πληθυσμό. Λίγες μελέτες έχουν διεξαχθεί με σκοπό την αποτίμηση της κοινωνικό-οικονομικής αποδοτικότητας και αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών μεθόδων και τεχνολογιών υγείας. Η χρησιμότητα των αναλύσεων αυτών τόσο για την κοινωνία και την πολιτεία, όσο και για τον ίδιο τον άρρωστο εστιάζονται στο ότι μπορούν να συμβάλουν αφενός στην καλύτερη δυνατή αντιμετώπιση της νόσου και αφετέρου στη διαμόρφωση ορθολογικών πολιτικών υγείας στη χώρα μας. Τα αποτελέσματα των αναλύσεων αυτών μπορούν να συμβάλουν στη συνολική αποτελεσματικότητα μιας νέας θεραπευτικής μεθόδου και να συμβάλουν στη λήψη αποφάσεων για την κατανομή των διαθέσιμων και περιορισμένων πόρων υπέρ μιας νέας θεραπευτικής μεθόδου [Weinstein 1996].

Η συγκριτική εκτίμηση του άμεσου κόστους εφαρμογής των δυο θεραπευτικών μεθόδων έδειξε ότι η υποκλασματοποίηση κοστολογείται ιδιαίτερα χαμηλά σε σχέση με τη συμβατική ακτινοθεραπεία. Βασικός συντελεστής που διαμορφώνει το κόστος είναι οι μέρες της θεραπείας. Επιπλέον με αυτή τη μέθοδο μειώνεται ο χρόνος από την απουσία εργασίας και τα προσωπικά έξοδα των ασθενών, καθώς επίσης αυξάνεται η παραγωγικότητά τους. Οι παραπάνω κοινωνικές επιπτώσεις -αόρατο κόστος- δε μετατράπηκαν σε χρηματικές μονάδες και επομένως δε συμπεριλήφθηκαν στο συνολικό κόστος της νόσου. Το αόρατο κόστος αποτελεί, όμως, σημαντικό είδος κόστους το οποίο τις περισσότερες φορές δεν επιτρέπει την πραγματική εκτίμηση του συνολικού βάρους της ασθένειας για την κοινωνία.

Το κοινωνικό και οικονομικό βάρος για τους ασθενείς που έχουν καρκίνο του μαστού είναι αρκετά υψηλό, ενώ σημαντικές είναι και οι παρενέργειες για τις οποίες πρέπει να αισθάνονται ασφαλείς οι γυναίκες μετά τη θεραπεία.

Οι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την απόφαση των γιατρών για τη χρήση της καινούργιας τεχνικής είναι ο φόβος που αναπτύσσεται για τις παρενέργειες. Παρόλα αυτά η γνώση θεωρείται χρήσιμη για το σχεδιασμό της διαχείρισης των ασθενών και συγκεκριμένα για την αναγνώριση των ατόμων εκείνων που θα ωφεληθούν περισσότερο από αυτή τη θεραπεία.

Το σημαντικό υψηλό κόστος για τις ασθενείς καθιστά επιτακτική την ανάγκη για την κοστολόγηση των υπηρεσιών που παρέχονται στους ασθενείς. Ιδιαίτερα οι διοικήσεις των νοσοκομείων θα πρέπει να λάβουν σοβαρά υπόψη τους κυριότερους παράγοντες διαμόρφωσης του κόστους για τον επιχειρησιακό σχεδιασμό του οργανισμού. Η αναγκαιότητα για την περιστολή των δαπανών σε καμία περίπτωση δε θα πρέπει να συνοδεύεται από την εγκατάλειψη εφαρμογής τεκμηριωμένων διαδικασιών για την αποτελεσματική διαχείριση του ασθενούς. Αντίθετα η ανάπτυξη κλινικών πρωτοκόλλων και οδηγιών αναφορικά με τον κατάλληλο σχεδιασμό και τις κατάλληλες ομάδες στις οποίες μπορεί να εφαρμοστεί η θεραπεία μπορεί να μας παρέχουν τα καλύτερα κλινικά αποτελέσματα με το μικρότερο δυνατό κόστος.

Τα παραπάνω οδηγούν στην αναγκαιότητα για την ανάπτυξη υπηρεσιών υγείας που θα περιλαμβάνουν την ανασύνθεση των πληροφοριών επιστημονικών και την αξιολόγηση τους όσον αφορά την ιατρική, οικονομική, κοινωνική και ηθική επίπτωση που χαρακτηρίζει τη νέα αλλά και την υπάρχουσα οικονομική κατάσταση. Η εισαγωγή

αρχών οικονομικής αξιολόγησης, λαμβάνοντας ταυτόχρονα υπόψη τα κριτήρια για την κατάλληλη επιλογή υποψήφιων για την υποκλασματοποίηση θα καταστήσει δυνατή την εφαρμογή θεραπειών με το μεγαλύτερο δυνατό όφελος και το χαμηλότερο δυνατό κόστος. Παράλληλα θα τεθούν οι βάσεις για εξορθολογισμό των υγειονομικών δαπανών σε φορείς, νοσοκομεία και ασφαλιστικά ταμεία που ταλανίζονται από οικονομικές δυσκολίες.

Σημαντικό πρόβλημα στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας είναι το γεγονός ότι απαιτείται αρκετά μεγάλος χρονικός ορίζοντας ώστε να υπάρχουν αποτελέσματα. Για το λόγο αυτό καλό θα ήταν να δημιουργηθούν οι βάσεις εθνικών δεδομένων, όπου θα κρατούνται τα αρχεία για την πορεία των ασθενών για αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα μετά τη θεραπεία τους.

Η δημιουργία μια τέτοιας βάσης δεδομένων θα συντελέσει στην αξιολόγηση των μεσοπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων σε ορούς υγείας και κόστους των θεραπειών για τον καρκίνο. Η βελτίωση της γνώσης που θα προκύψει σε θέματα αποτελεσματικότητάς και κόστους όσον αφορά την ακτινοθεραπεία θα επιτρέψει την επίτευξη της ορθής και αποτελεσματικής διαχείρισης των ασθενών αλλά και των οικονομικών πόρων.

Οι πληροφορίες που καταγράφηκαν στην παρούσα μελέτη ενδεχομένως να συμβάλλουν στην ενημέρωση των υπευθύνων για τη χάραξη της πολιτικής υγείας, αφού οι οικονομικοί πόροι είναι σχετικοί με το κόστος και την αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Η ενημέρωση αυτή κρίνεται απαραίτητη για τη θέσπιση προτεραιοτήτων στο χώρο της υγείας καθώς και για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με την ορθολογική διαχείριση τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ξένη Βιβλιογραφία:

Agrawal, R.K., Alhasso A., Barrett-Lee P.J. et al (2011), “First results of the randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015)”, *Radiother Oncol.* 2011, **100**, pp. 93-100.

Allen, J.M. (2010), “Economic/societal burden of metastatic breast cancer: a US perspective”, *Am J Manag Care*, pp. 697-704.

American Cancer Society (ACS): The Global Economic Cost of Cancer. Atlanta, GA, American Cancer Society, 2010. www.cancer.org/acs/groups/content/@internationalaffairs/documents/document/acspc-026203.pdf; accessed 13 Dec 2012.

Amin, N., Konski A.A. (2013), “Is hypofractionation the solution? The financial implications of breast cancer treatments”, *Oncology (Williston Park)*, **27**, pp. 342-4.

Anderson, B.O., Yip C.H., Smith R.A., Shyyan R., Sener S.F., Eniu A. et al. (2008), “Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries”, *Overview of the breast health global initiative global summit 2007. Cancer*, **113** (Suppl. 8), pp. 2221-43

Appelt, A.L., Vogelius I.R., Bentzen S.M. (2013), “Modern hypofractionation schedules for tangential whole breast irradiation decrease the fraction size-corrected dose to the heart”, *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, **25**(3), pp. 147-52. doi: 10.1016/j.clon.2012.07.012. Epub 2012 Aug 19.

Ash, D.V., Benson E.A., Sainsbury J.R. et al. (1995), “Seven-year follow-up on 334 patients treated by breast conserving surgery and short course radical postoperative radiotherapy: a report of the Yorkshire Breast Cancer Group”, *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, **7**, pp. 93-6.

Ashworth, A., Kong W., Whelan T., Machillop W.J. (2013), “A population-based study of the fractionation of postlumpectomy breast radiation therapy”, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, **86** (1), pp. 51-57

ASTRO releases list of five radiation oncology treatments to question as part of national Choosing Wisely campaign. [Accessed August 8,

2014]; <http://www.choosingwisely.org/astro-releases-list-of-five-radiation-oncology-treatments-to-question-as-part-of-national-choosing-wisely-campaign>.

ASTRO releases list of five radiation oncology treatments to question as part of national Choosing Wisely® campaign [press release]. September 23, 2013.

Athas, W.F., Adams-Cameron M., Hunt W.C. et al (2000), “Travel distance to radiation therapy and receipt of radiotherapy following breast-conserving surgery”, *J Natl Cancer Inst.* 2000, **92**, pp. 269-71.

Bach, P.B, (2009), “Limits on Medicare’s ability to control rising spending on cancer drugs”, *N Engl J Med*, **360**, pp. 626-633

Bajrovic, A., Rades D., Fehlaue F. et al. (2004), “Is there a life-long risk of brachial plexopathy after radiotherapy of supraclavicular lymph nodes in breast cancer patients?”, *Radiother Oncol.*, **71**, pp. 297-301.

Bantema-Joppe, E.J., “Five year outcomes of hypofractionated simultaneous integrated boost irradiation in breast conserving therapy; patterns of recurrence”.

Bantema-Joppe, E.J.¹, van der Laan H.P., de Bock G.H., Wijsman R., Dolsma W.V., Busz D.M., Langendijk J.A., Maduro J.H. (2011), “Three-dimensional conformal hypofractionated simultaneous integrated boost in breast conserving therapy: results on local control and survival”, *Radiother Oncol.* 2011, **100**(2), pp. 215-20. doi: 10.1016/j.radonc.2011.05.027. Epub 2011 Jun 2.

Barron, J.J., Quimbo R., Nikam P.T., Amonkar M.M., (2008), “Assessing the economic burden of breast cancer in a US managed care population.”, *Breast Cancer Res Treat.*, **109**, pp. 367–377.

Bartelink, H., Horiot J.C., Poortmans P.M. et al. (2007), “Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost”, *EORTC 22881-10882 trial. J Clin Oncol.*, **25**, pp. 3259-65.

Belkacemi, Y., Bourgier C., Kramar A. et al. (2013), “SHARE: a French multicenter phase III trial comparing accelerated partial irradiation versus standard or hypofractionated whole breast irradiation in breast cancer patients at low risk of local recurrence.” *Clin Adv Hematol Oncol.*, **11**, pp. 76-83.

Bentzen, S.M., Agrawal R.K., Aird E.G. et al. (2008), “START Trialists’ Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial.”, *Lancet Oncol.*, **9**(4), pp. 331–341.

Bentzen, S.M., Agrawal R.K., Aird E.G. et al. (2008), “START Trialists’ Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial.” *Lancet.*, **371**(9618), pp. 1098–1107

Bentzen, S.M., Dische S., (2000), “Morbidity related to axillary irradiation in the treatment of breast cancer.”, *Acta Oncol.*, **39**, pp. 337-47.

Bilimoria, M., Morrow M. (1995), “The woman at increased risk for breast cancer: evaluation and management strategies”, *Cancer J Clin*, **45**, pp. 263-78.

Black, D.M., (1994), “The genetics of breast cancer.” *Eur J Cancer*, **30a**, pp. 1957-61.

Brenner, D.J., Shuryak I., Jozsef G. et al. (2014), “Risk and risk reduction of major coronary events associated with contemporary breast radiotherapy.”, *JAMA Intern Med.*, **174**, pp. 158-60.

Brinton, L.A., Devesa S.S. (1996), “Etiology and pathogenesis of breast cancer: incidence, demographics and environmental factors.”, In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, eds. *Diseases of the breast*. Philadelphia: Lippincott-Raven, pp. 159-68.

Bowling, A. (1996), “Health care rationing: the public's debate”, *BMJ*, **312:670**

Burstein, H., Harris J., Morrow M. (2011), “Cancer of the breast, in De Vita V., *Cancer principles and practice of oncology*”, *Lippincott Williams and Wilkins Lippincott Co: Philadelphia*, pp: 1401 -1501.

Burns, P., Rohrich R.J., Chung K.C. (2011), “The Levels of Evidence and their role in Evidence-Based Medicine”, *Plast Reconstr Surg.*, **128**(1), pp. 305–310.

Campbell, J.D., Ramsey S.D. (2009), “The costs of treating breast cancer in the US: a synthesis of published evidence.”, *Pharmacoeconomics*, **27**, pp. 199–209.

Cante, D., Rosa La Porta M., Casanova-Borca V., Sciacero P., Girelli G., Pasquino M., Franco P., Ozzello F. (2011), “Accelerated hypofractionated adjuvant

whole breast radiotherapy with concomitant photon boost after conserving surgery for early stage breast cancer: a prospective evaluation on 463 patients”, *Breast J.*, **17(6):586-93**.

Chan, E.K., “Adjuvant hypofractionated versus conventional whole breast radiation therapy for early-stage breast cancer: long-term hospital-related morbidity from cardiac causes”.

Chan, E.K. (2015), “Long-term mortality from cardiac causes after adjuvant hypofractionated vs. conventional radiotherapy for localized left-sided breast cancer”, *Radiother Oncol.*, **114(1)**, pp. 73-8. doi: 10.1016/j.radonc.2014.08.021. Epub 2014 Sep 13.

Chang, J.H., Vines E., Betsch H. et al. (2001), “The Impact of a multidisciplinary breast cancer centre on recommendations for patient management”, *Cancer*, **91**, pp. 1231- 1716.

Chirikos, T.N. (2001), “Cancer economics: economic impact of the growing population of breast cancer survivors”, *Cancer Control.*, **8**, pp. 177–183

Chua, B. (2014), “Radiation doses and fractionation schedules in non-low risk ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast”. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00470236>.

Ciammella, P., Podgornii A., Galeandro M., Micera R., Ramundo D., Palmieri T., Cagni E., Iotti C. (2014), “Toxicity and cosmetic outcome of hypofractionated whole-breast radiotherapy: predictive clinical and dosimetric factors”, *Radiat Oncol.*, **249**, pp. 97.

Ciervide, R., Dhage S., Guth A. et al. (2012), “Five year outcome of 145 patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) after accelerated breast radiotherapy”, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, **83**, pp. e159-64.

Clarke, M., Coates A.S., Darby S.C. et al (2008), “Adjuvant chemotherapy in estrogen – receptor – poor breast cancer: patient – level meta- analysis of 99 randomized trials”, *Lancet*, **37(9606)**, pp. 29- 40.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1996), “Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women

with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies”, *Lancet*, **347**, pp. 1713-27

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1997), “Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 without breast cancer”, *Lancet*, **350**, pp. 1047-59.

Corbin, K.S. (2014), “Hypofractionated radiotherapy does not increase acute toxicity in large-breasted women: results from a prospectively collected series”, *Am J Clin Oncol.*, **37**(4), pp.322-6.

Corvò, R., Ricchetti F., Doino D., Torielli P., Agostinelli S., Cavagnetto F., Giannelli F., D'Alonzo A., Vagge S., Belgioia L., Guenzi M. (2010), “Adjuvant hypofractionated radiotherapy with weekly concomitant boost for women with early breast cancer: the clinical experience at Genoa university”, *Anticancer Res.*, **30**(11), pp. 4749-53.

Courdi, A., Ortholan C., Hannoun-Lévi J.M., Ferrero J.M., Largillier R., Balu-Maestro C., Chapellier C., Ettore F., Birtwisle-Peyrottes I. (2006), “Long-term results of hypofractionated radiotherapy and hormonal therapy without surgery for breast cancer in elderly patients”, *Radiother Oncol.*, **79**(2), pp. 156-61. Epub 2006 May 15.

Darby, S., McGale P., Correa C. et al (2011), “Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG) 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**(9804), pp. 1707–1716.

De Santis, C., Siegel R., Banti P., Jema A. (2011), “Best cancer statistics”, *CA cancer J Clin*, **61**(6), pp. 409 – 418.92

Deantonio, L.¹, Gambaro G., Beldì D., Masini L., Tunesi S., Magnani C., Krenkli M. (2010), “Hypofractionated radiotherapy after conservative surgery for breast cancer: analysis of acute and late toxicity”, *Radiat Oncol.*, **23**(5), pp. 112.

Decker, D. (1993), “Prophylactic mastectomy for familial breast cancer”, *JAMA*, **269**, pp. 2608-9

DeMichele, A., Weber B.L. (2000), “Inherited genetic factors”, In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Disease of the Breast*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 221-36.

Dorn, P.L., Corbin K.S., Al-Hallaq H., Hasan Y., Chmura S.J. (2012), “Feasibility and acute toxicity of hypofractionated radiation in large-breasted patients”, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, **83**(1), pp. 79-83.

Douglas, B.G., Fowler J.F. (1976), “The effect of multiple small doses of x rays on skin reactions in the mouse and a basic interpretation”, *Radiat Res.* , **66**, pp. 401-26.

Drummond, M., Sculpher M., Torrance G., O’Brien B., Stoddart G. (2005), “Methods of the economics evaluation of Health Care programmes”, *3rd ed. Oxford: Oxford Medical Publications*

Dwyer, P., Hickey B., Burmeister E., Burmeister B. (2010), “Hypofractionated whole-breast radiotherapy: impact on departmental waiting times and cost”, *J Med Imaging Radiat Oncol*, **54**, pp. 229-34.

de Batlle, J., Ferrari P., Chajes V., Park J.Y., Slimani N., McKenzie F., Overvad K., Roswall N., Tjønneland A., Boutron-Ruault M.C., Clavel-Chapelon F., Fagherazzi G., Katzke V., Kaaks R., Bergmann M.M., Trichopoulou A., Lagiou P., Trichopoulos D., Palli D., Sieri S., Panico S., Tumino R., Vineis P., Bueno-de-Mesquita H.B., Peeters P.H., Hjørtåker A., Engeset D., Weiderpass E., Sánchez S., Travier N., Sánchez M.J., Amiano P., Chirlaque M.D., Barricarte Gurrea A., Khaw K.T., Key T.J., Bradbury K.E., Ericson U., Sonestedt E., Van Guelpen B., Schneede J., Riboli E., Romieu I. (2014), “Dietary folate intake and breast cancer risk: European prospective investigation into cancer and nutrition”, *J Natl Cancer Inst.*, **107**(1), pp. 367.

Early Breast Cancer Realists’ Collaborative Group (2005), “Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15 – year survival: an over view of the randomized trials”, *Lancet*, **366**, pp. 2087 – 2106.

Ehlan, M.J., (2014), “Hypofractionation for Breast Cancer: Lessons Learned From Our Neighbors to the North and Across the Pond”

El Saghir, N.S., Eniu A., Carlson R.W., Aziz Z., Vorobiof D., Hortobagyi G.N. (2008), “Breast Health Global Initiative Systemic Therapy Focus Group Locally advanced breast cancer: treatment guideline implementation with particular attention to low- and middle-income countries”, *Cancer*, **113**(8 suppl), pp. 2315–2324

Ellis, F. (1996), “Dose, time and fractionation: a clinical hypothesis”, *Clin Radiol.*, **20**, pp. 1-7.

Elzawawy, A. (2008), “Breast cancer systemic therapy: the need for more economically sustainable scientific strategies in the world”, *Breast Care (Basel)*, **3**, pp. 434–438.

Fallowfield, L., Hall A., Maguire G.P., Baum M. (1990), “Psychological outcomes in women with early breast cancer”, *BMJ*, **301**, pp. 1098.

Farazi, P.A. (2014), “Cancer trends and risk factors in Cyprus”, *Ecancermedicalscience.*, **8**, pp. 389.

Fehlauer, F., Tribius S., Alberti W., Rades D. (2005), “Late effects and cosmetic results of conventional versus hypofractionated irradiation in breast-conserving therapy”, *Strahlenther Onkol.*, **181**(10), pp. 625-31

Ferlay, J., Parcin D.M., Steliarova – Foucher C. (2010), “Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008”, *European J of Cancer*, **46**(4), pp. 765-781.

Ferlay, J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. (2015), “Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012”, *Int J Cancer.*, **136**(5), pp. E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210. Epub 2014 Oct

Fisher, B., Anderson S., Bryant J., 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**, pp. 1233-41.

Fisher, B., Bauer M., Wickerham D.L. et al (1983), “Relation of the number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update”, *Cancer*, **52**, pp. 1551–7.

Fisher, B., Constantino J.P., Wickerman D.L. et al (1998), “Tamoxifen for the prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study”, *J Natl Cancer Inst*, **90**, pp. 1371.

Fisher, J., Scott C., Stevens R. et al (2000), “Randomized phase III study comparing Best Supportive Care to Biafine as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity for women undergoing breast irradiation: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 97-13”, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000, **48**, pp. 1307-10.

Fletcher, G.H. (1991), “Hypofractionation: lessons from complications”, *Radiother Oncol.*, **20**, pp. 10-5.

Forbes, L.F., Cuzick J., Buzdar A., Howell A., Tobias J.S., Baum M. (2008), “Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial”, *Lancet oncol*, **9**(1), pp. 45 -53.

Formenti, S.C., DeWyngaert J.K., Jozsef G., Goldberg J.D. (2012), “Prone vs supine positioning for breast cancer radiotherapy”, *JAMA*, **308**, pp. 861-3.

Franco, P., Zeverino M., Migliaccio F., Cante D., Sciacero P., Casanova Borca V., Torielli P., Arrichiello C., Girelli G., La Porta M.R., Tofani S., Numico G., Ricardi U. (2014), “Intensity-modulated and hypofractionated simultaneous integrated boost adjuvant breast radiation employing statics ports of tomotherapy (TomoDirect): a prospective phase II trial”, *J Cancer Res Clin Oncol.*, **140**(1), pp. 167-77.

Freedman, G.M. (2012), “Hypofractionated radiation therapy in the treatment of early-stage breast cancer”, *Curr Oncol Rep.*, **14**(1), pp. 12-9.

Freedman, G.M., Anderson P.R., Li J. et al (2006), “Intensity modulated radiation therapy (IMRT) decreases acute skin toxicity for women receiving radiation for breast cancer”, *Am J Clin Oncol*. 2006, **29**, pp. 66-70.

Freedman, G.M., Li T., Nicolaou N. et al (2009), “Breast intensity-modulated radiation therapy reduces time spent with acute dermatitis for women of all breast sizes during radiation”, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009, **74**, pp. 689-94.

Freedman, G.M., Anderson P.R., Bleicher R.J., Litwin S., Li T., Swaby R.F., Ma C.M., Li J., Sigurdson E.R., Watkins-Bruner D., Morrow M., Goldstein L.J. (2012), “Five-year local control in a phase II study of hypofractionated intensity modulated radiation

therapy with an incorporated boost for early stage breast cancer”, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, **84**(4), pp. 888-93.

Freedman, G.M., Anderson P.R., Goldstein L.J., Ma C.M., Li J., Swaby R.F., Litwin S., Watkins-Bruner D., Sigurdson E.R., Morrow M. (2007), “Four-week course of radiation for breast cancer using hypofractionated intensity modulated radiation therapy with an incorporated boost”, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, **68**(2), pp. 347-53. Epub 2007 Mar 26.

Freedman, G.M., White J.R., Arthur D.W., Allen Li X., Vicini F.A. (2013), “Accelerated fractionation with a concurrent boost for early stage breast cancer”, *Radiother Oncol.*, **106**(1), pp. 15-20.

Futreal, P.A., Liu Q., Shattuck-Eidens D. et al (1994), “BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas”, *Science*, **266**, pp. 120-2.

Gałecki, J., Hicer-Grzenkowicz J., Grudzień-Kowalska M., Michalska T., Załucki W. (2006), “Radiation-induced brachial plexopathy and hypofractionated regimens in adjuvant irradiation of patients with breast cancer--a review”, *Acta Oncol.*, **45**(3), pp. 280-4.

Giersiepen, K., Heitmann C., Janhsen K., Lange C.: Brustkrebs. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE), Heft 25. Berlin, Robert Koch-Institut, Mai 2005. www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsbericht_erstattung/Themenhefte/brustkrebs_inhalt.html?nn=2543868; accessed 13 Dec 2012.

Gold, M.R., Stevenson D., Fryback D.G. (2002), “HALYS AND QALYS AND DALYS, OH MY: Similarities and Differences in Summary Measures of Population Health”, *Annu. Rev. Public Health*, **23**, pp. 115–34

Goldstein, L.J., O’Neill A., Sparano J.A. et al (2008), “Concurrent doxorubicin plus docetaxel is not more effective than concurrent doxorubicin plus cyclophosphamide in operable breast cancer with 0 to 3 positive axillary nodes: North American Breast Cancer Intergroup Trial E 2197”, *J Clin Oncol*, **26**(25), pp. 4092 – 4099.

Gray, R.G., Rea D.W., Handley K. et al (2008), “Randomized trial of 1 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 6,934 women with estrogen receptor-positive (ER+) or ER untested breast cancer preliminary results”, *J Clin Oncol*, **26**(Supnl), pp. A513.

Graeser, M.K., Engel C., Rhiem K., Gadzicki D., Bick U., Kast K., Froster U.G., Schlehe B., Bechtold A., Arnold N., Preisler-Adams S., Nestle-Kraemling C., Zaino M., Loeffler M., Kiechle M., Meindl A., Varga D., Schmutzler R.K. (2009), "Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers", *J Clin Oncol.*, **27**(35), pp. 5887-92.

Groot, M.T., Baltussen R., Uyl-de Groot C.A., Anderson B.O., Hortobagyi G.N. (2006), "Costs and health effects of breast cancer interventions in epidemiologically different regions of Africa, North America, and Asia", *Breast J*, **12**(Suppl. 1), pp. S81–90

Haffty, B.G. (2010), "Radiotherapy. Hypofractionation for breast cancer--clinical implications", *Nat Rev Clin Oncol.*, **7**(6), pp. 304-6.

Hannan, R., Thompson R.F., Chen Y., Bernstein K., Kabarriti R., Skinner W., Chen C.C., Landau E., Miller E., Spierer M., Hong L., Kalnicki S. (2012), „Hypofractionated whole-breast radiation therapy: does breast size matter?", *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, **84**(4), pp. 894-901.

Hardee ME¹, Raza S, Becker SJ, Jozsef G, Lymberis SC, Hochman T, Goldberg JD, DeWyngaertKJ, Formenti SC. Prone hypofractionated whole-breast radiotherapy without a boost to the tumor bed: comparable toxicity of IMRT versus a 3D conformal technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Mar 1;82(3):e415-23.

Harnett, A. (2010), "Fewer fractions of adjuvant external beam radiotherapy for early breast cancer are safe and effective and can now be the standard of care: why the UK's NICE accepts fewer fractions as the standard of care for adjuvant radiotherapy in early breast cancer", *Breast.*, **19**(3), pp.159–162.

Hathout, L., Hijal T., Theberge V. et al (2013), "Hypofractionated radiation therapy for breast ductal carcinoma in situ", *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, **87**, pp. 1058-63.

Haviland, J.S., Owen J.R., Dewar J.A. et al (2013), "START Trialists' Group. 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.*, **14**(11), pp. 1086–1094.

Hawart, R., Amir Z., Borril L. et al (2003), “Breast cancer teams: the impact of constitution new cancer workload, and methods of operation on their effectiveness”, *Br. J Cancer* 2003, **89**, pp. 15 – 22.

Hill, A.D.K., Doyle J.M., McDermott E.W. et al (1997), “Hereditary breast cancer”, *Br J Surg*, **84**, pp. 1334-9.

Holloway, C.L., Panet-Raymond V., Olivotto I. (2010), “Hypofractionation should be the new 'standard' for radiation therapy after breast conserving surgery”, *Breast*, **19**(3), pp. 163-7.

Hoopes, D.J., Kaziska D., Chapin P. et al (2012), “Patient preferences and physician practice patterns regarding breast radiotherapy”, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, **82**(2), pp. 674–681.

Hoppe, R., Phillips T.L., Roach M. (2010), “Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology: Expert Consult - Online and Print”, *3e Hardcover*

Hutchins, L.F., Green S.J., Ravdin P.M. et al (2005), “Randomized, controlled trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluoracil versus cyclophosphamide, doxorubicin and fluoracil with and without tamoxifen for high – risk, node – negative breast cancer: treatment results of Intergroup Protocol INT – 0102”, *J Clin Oncol*, **23**(33), pp. 8313-8321.

Ibrahim, N.Y. (2014), “Cardiac toxicity in breast cancer patients”, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, **88**(4), pp. 786-92. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.11.243.

Ihbe-Heffinger, A., Paessens B.J., von Schilling C., Shlaen M., Gottschalk N., Berger K., Bernard R., Kiechle M., Peschel C., Jacobs V.R. (2011), “Management of febrile neutropenia – a German prospective hospital cost analysis in lymphoproliferativ disorders, non-small cell lung cancer, and primary breast cancer”, *Onkologie*, **34**, pp. 241–246.

Ingram, D.M., McEvoy S.P., Byrne M.J., Fritschi L., Joseph D.J., Jamrozik K. (2005), “Surgical caseload and outcomes for women with invasive breast cancer treated in Western Australia”, *Breast*, **14**, pp. 11–7.

Isaacs, C.J.D., Peshkin B.N., Lerman C. (2000), “Evaluation and management of women with a strong family history of breast cancer”, In: Harris JR, Lippman ME,

Morrow M, Osborne CK, eds. *Disease of the Breast*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 237-54.

Ishihara, T., Yoden E., Konishi K., Nagase N., Yoshida K., Kurebayashi J., Sonoo H., Murashima N., Sasaki R., Hiratsuka J. (2014), “Long-term outcome of hypofractionated radiotherapy to the whole breast of Japanese women after breast-conserving surgery”, *Breast Cancer*, **21**(1), pp. 40-6.

Ivaldi, G.B., Leonardi M.C., Orecchia R., Zerini D., Morra A., Galimberti V., Gatti G., Luini A., Veronesi P., Ciocca M., Sangalli C., Fodor C., Veronesi U. (2008), “Preliminary results of electron intraoperative therapy boost and hypofractionated external beam radiotherapy after breast-conserving surgery in premenopausal women”, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, **72**(2), pp. 485-93. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.12.038. Epub 2008 Apr 11.

Jacobs, V.R., Augustin D., Wischnik A., Kiechle M., Hoess C., Steinkohl O., Rack B., Kapitza T., Krase P. (2012), “CTX and CTX-related direct medication costs saved by testing biomarkers uPA and PAI-1 in primary breast cancer: results of a prospective multi-center study at Certified Breast Centers in Germany”, *Cancer Res*, **72**(24 suppl), pp. S457.

Jacobs, V.R., Mallmann P. (2010), “Chief medical clinic manager of a university OB/GYN clinic – an innovative job description as management response for increase of profitability, quality of care, and physicians’ freedom of action”, *Onkologie*, **33**, pp. 331–336

Jacobs, V.R., Mallmann P. (2011), “Financial quality control of in-patient chemotherapy in Germany: are additional payments cost-covering for pharmacooncological expenses?”, *Breast Care (Basel)*, **6**, pp. 120–125

Jacobs, V.R., Thoedtman J., Euler U., Paepke S., Fischer T., Harbeck N., Kiechle M. (2005), “Physician-based active cost management of oncological therapies reducing pharmaceutical costs by 83.4% in two years without leaving standard of care”, *Onkologie*, **28**, pp. 441–445

Jagsi, R., “Adoption of hypofractionated radiation therapy for breast cancer after publication of randomized trials”.

Jagsi, R., “Choosing wisely? Patterns and correlates of the use of hypofractionated whole-breast radiation therapy in the state of Michigan”

Jagsi, R., Li Y., Morrow M., Janz N., Alderman A., Graff J., Hamilton A., Katz S., Hawley S. (2015), “Patient-Reported Quality of Life and Satisfaction With Cosmetic Outcomes After Breast Conservation and Mastectomy With and Without Reconstruction: Results of a Survey of Breast Cancer Survivors”, *Ann Surg*

James, M.L., Lehman M., Hider P.N. et al (2010), “Fraction size in radiation treatment for breast conservation in early breast cancer”, *Cochrane Database Syst Rev.*, CD003860.

Johansson, S., Svensson H., Larsson L.G., Denekamp J. (2000), “Brachial plexopathy after postoperative radiotherapy of breast cancer patients—a long-term follow-up”, *Acta Oncol.*, **39**, pp. 373-82.

Jones, H.A., Antonini N., Hart A.A. et al (2009), “Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial”, *J Clin Oncol.*, **27**, pp. 4939-47.

Jones, S.E., O’Shaughnessy J. et al (2009), “Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735”, *J Clin Oncol*, **27**(8), pp. 1177 – 1183.

Jones, S.E., Savin M.A., Holmes FA et al (2006), “Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer”, *J Clin Oncol*, **24**(34), pp. 5381 – 5387.

Jordan, C.V., Costa A.F. (2000), “Chemoprevention”, In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Disease of the Breast*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 265-80.

Justin, E., Bekelman M.D., Gosia Sylwestrzak, M.A., John Barron, PharmD, Jinan Liu, PhD, Andrew J. Epstein, PhD, Gary Freedman, MD, Jennifer Malin, MD, and Ezekiel J. Emanuel, MD, PhD (2014), “Uptake and Costs of Hypofractionated vs Conventional Whole Breast Irradiation After Breast Conserving Surgery in the United States”, 2008–2013 *JAMA*, **312**(23), pp. 2542–2550.

Kacprowska, A., Jassem J. (2012), “Hypofractionated radiotherapy for early breast cancer: Review of phase III studies”, *Rep Pract Oncol Radiother.*, **17**(2), pp. 66-70.

Karasawa, K. (2014), “Comparison of hypofractionated and conventionally fractionated whole-breast irradiation for early breast cancer patients: a single-institute study of 1,098 patients”, *Breast Cancer*, **21**(4), pp. 402-8.

Karlsson, G., Johannesson M. (1996), “The Decision Rules of Cost-Effectiveness Analysis”, *Pharmacoeconomics*, Volume 9, Issue 2, pp 113-120

Kobelt, G. (2002), “Health Economics. An introduction to economic evaluation”, 2nd ed. London: Office of Health Economics

Karmon, J., Kerr G.R., Jack W., Papo N.L., Cameron D.A. (2007), “Health care costs for the treatment of breast cancer recurrent events: estimates from a UK-based patient-level analysis”, *Breast J Can.*, **97**, pp. 479–85.

Key, T.J., Verkasalo P.K., Banks E. (2001), “Epidemiology of breast cancer”, *Lancet Oncol*, **2**(3), pp. 133 -140.

Keynes, G. (1937), “Conservative treatment of cancer of the breast”, *Br Med J.*, **2**, pp. 643-63.

Khan, A., Haffty B.G. (2010), “Hypofractionation in adjuvant breast radiotherapy”, *Breast*, **19**(3), pp. 168-71.

Kim, J.Y., Jung S.Y., Lee S., Kang H.S., Lee E.S., Park I.H., Lee K.S., Ro J., Lee N.K., Shin K.H. (2013), “Phase 2 trial of accelerated, hypofractionated whole-breast irradiation of 39 Gy in 13 fractions followed by a tumor bed boost sequentially delivering 9 Gy in 3 fractions in early-stage breast cancer”, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, **87**(5), pp. 1037-42.

Kirova, Y.M., Campana F., Savignoni A., Laki F., Muresan M., Dendale R., Bollet M.A., Salmon R.J., Fourquet A.; Institut Curie Breast Cancer Study Group (2009), “Breast-conserving treatment in the elderly: long-term results of adjuvant hypofractionated and normofractionated radiotherapy”, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, **75**(1), pp. 76-81.

Krag, D.N., Anderson S.J., Julian T.B. et al (2007), “Technical outosentinel lymph node resection and conventional axillar node dissection in patients with clinically node

negative cancer: Result from the NSABP B -32 randomized phase”, *Lancet Oncol.*, **8**, pp. 881 -888.

Lanni, T., Keisch M., Shah C. et al (2013), “A cost comparison analysis of adjuvant radiation therapy techniques after breast-conserving surgery”, *Breast J.*, **19**, pp. 162-7.

Liau, S.S., Cariati M., Noble D., Wilson C., Wishart G.C. (2010), “Audit of local recurrence following breast conservation surgery with 5-mm target margin and hypofractionated 40-Gray breast radiotherapy for invasive breast cancer”, *Ann R Coll Surg Engl.*, *92*(7), pp. 562-8.

Lievens, Y. (2010), “Hypofractionated breast radiotherapy: financial and economic consequences”, *Breast*, **19**, pp. 192-7.

Lilliu, H., Stevens D., Brun C., Morel J., Pen C.L., Bonastre J. et al (2002), “Cost of treatment and follow up of breast cancer: a retrospective assessment in a comprehensive cancer centre”, *Bull Cancer*, **89**, pp. 635–42.

Livi, L., Stefanacci M., Scoccianti S., Dicosmo D., Borghesi S., Nosi F., Simontacchi G., Mangoni M., Paiar F., Ponticelli P., Nori J., Chiavacci A., Biti G.P. (2007), “Adjuvant hypofractionated radiation therapy for breast cancer after conserving surgery”, *Clin Oncol (R Coll Radiol.)*, **19**(2), pp. 120-4.

Lu, H.M., Cash E., Chen M.H. et al (2000), “Reduction of cardiac volume in left-breast treatment fields by respiratory maneuvers: a CT study”, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* *2000*, **47**, pp. 895-904.

Mannino, M., Yarnold J.R. (2009), “Shorter fractionation schedules in breast cancer radiotherapy: clinical and economic implications”, *Eur J Cancer*, **45**(5), pp. 730-1.

Marcenaro, M., Sacco S., Pentimalli S., Berretta L., Andretta V., Grasso R., Parodi R.C., Guarrera M., Scarpati D. (2004), “Measures of late effects in conservative treatment of breast cancer with standard or hypofractionated radiotherapy”, *Tumori*, **90**(6), pp. 586-91.

Marchionni, L., Wilson R.F., Wolff A.C., Marinopoulos S., Parmigianni G., Bass E.B. et al (2008), “Systematic review: gene expression profiling assays in early- stage breast cancer”, *An Intern Med* *2008*, **148**(5), pp. 358- 369.

Marhin, W., Wai E., Tyldesley S. (2007), “Impact of fraction size on cardiac mortality in women treated with tangential radiotherapy for localized breast cancer”, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, **69**(2), pp. 483-9.

Mariotto, A.B., Yabroff K.R., Shao Y., Feuer E.J., Brown M.L. (2011), “Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010–2020”, *J Natl Cancer Inst.*, **103**(2), pp. 117–128

Marta, G.N., Hanna S.A., Martella E., Silva J.L., Carvalho Hde A. (2011), “Early stage breast cancer and radiotherapy: update”, *Rev Assoc Med Bras.*, **57**(4), pp. 459-64.

McGinnis, L.S., Menck H.R., Eyre H.J. et al (2000), “National Cancer Data Base survey of breast cancer management for patients from low income zip codes”, *Cancer*, **88**, pp. 933-45.

Méry, B. “Portrait, treatment choices and management of breast cancer in nonagenarians: an ongoing challenge”.

Mittmann, N., Verma S., Koo M., Alloul K., Trudeau M. (2010), “Cost effectiveness of TAC versus FAC in adjuvant treatment of node-positive breast cancer”, *Curr Oncol.*, **17**, pp. 7–16.

Moody, A.M., Mayles W.P., Bliss J.M. et al (1994), “The influence of breast size on late radiation effects and association with radiotherapy dose inhomogeneity”, *Radiother Oncol. 1994*, **33**, pp. 106-12.

Morrow, M., Giuliano A., Schnitt H.S. et al (2002), “Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma”, *Cancer J Clin*, **52**, pp. 277 - 300.

Morrow, M., White J., Moughan J. et al (2001), “Factors predicting the use of breast-conserving therapy in stage I and II breast carcinoma”, *J Clin Oncol. 2001*, **19**, pp. 2254-62.

Mukesh, M.B., Barnett G.C., Wilkinson J.S. et al (2013), “Randomized controlled trial of intensity-modulated radiotherapy for early breast cancer: 5-year results confirm superior overall cosmesis”, *J Clin Oncol. 2013*, **31**, pp. 4488-95.

Mulliez, T., Veldeman L., van Greveling A., Speleers B., Sadeghi S., Berwouts D., Decoster F., Vercauteren T., De Gerssem W., Van den Broecke R., De Neve W.

(2013), “Hypofractionated whole breast irradiation for patients with large breasts: a randomized trial comparing prone and supine positions”, *Radiother Oncol.*, **108**, pp. 203-8.

Nandi, M., Mahata A., Mallick I., Achari R., Chatterjee S. (2014), “Hypofractionated radiotherapy for breast cancers--preliminary results from a tertiary care center in eastern India”, *Asian Pac J Cancer Prev.*, **15**(6), pp. 2505-10.

National Breast Cancer Centre Early Breast Cancer Working Group (2001), “Clinical practice guidelines: management of early breast cancer”, *Canberra*

Nattinger, A.B., Gottlieb M.S., Veum J. et al (1992), “Geographic variation in the use of breast-conserving treatment for breast cancer”, *N Engl J Med.* 1992, **326**, pp. 1102-7.

Nattinger, A.B., Hoffmann R.G., Kneusel R.T., Schapira M.M. (2000), “Relation between appropriateness of primary therapy for early-stage breast carcinoma and increased use of breast-conserving surgery”, *Lancet*, **356**, pp. 1148-53.

Nguyen, P.L., Taghian A.G., Katz M.S. et al (2008), “Breast cancer subtype approximated by ER, PR and HER2 receptors is associated with local – regional and distant recurrence after breast – conserving therapy”, *J Clin Oncol* 2008, **26**, pp. 2373 – 2378.

Nicholson, S., Pauly M.V., Polsky D., Sharda C., Szrek H., Berger M.L. (2006), “Measuring the effects of work loss on productivity with team production”, *Health Econ*, **15**(2), pp. 111–123

Nissen, H.D., Appelt A.L. (2013), “Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients”, *Radiother Oncol.* 2013, **106**, pp. 28-32.

Olivotto, I.A., Weir L.M., Kim-Sing C. et al (1996), “Late cosmetic results of short fractionation for breast conservation”, *Radiother Oncol.*, **41**, pp. 7-13.

Ortholan, C., Hannoun-Lévi J.M., Ferrero J.M., Largillier R., Courdi A. (2005), “Long-term results of adjuvant hypofractionated radiotherapy for breast cancer in elderly patients”, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, **61**(1), pp. 154-62.

Osako, T., Oguchi M., Kumada M., Nemoto K., Iwase T., Yamashita T. (2008), “Acute radiation dermatitis and pneumonitis in Japanese breast cancer patients with whole breast hypofractionated radiotherapy compared to conventional radiotherapy”, *Jpn J Clin Oncol.*, **38**(5), pp. 334-8.

Osborne, C.K. (1998), “Tamoxifen in the treatment of breast cancer”, *N Engl J Med*, **339**, pp. 1609 – 1618.

Overgaard, M., Hansen P., Overgaard J. et al (1997), “Postoperative radiotherapy in high risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy”, *N Engl J Med*, **337**, pp. 949–55.

Owen, J.R., Ashton A., Bliss J.M. et al (2006), “Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial”, *Lancet Oncol.*, **7**, pp. 467-71.

Perez, C. and Brady L. (2000), “Breast: stage Tis, T1 and T2 Tumors, in Principal and Practice of Radiation Oncology”, *Lippicott – Raven, Editors, JB Lippicott Co: Philadelphia.*

Perou, C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al (2000), “Molecular portraits of human breast tumors”, *Nature*, **406**, pp. 747-752.

Piccart – Gebhater, M.J., Procter M., Leyland – Jones B. et al (2005), “Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 – Positive Breast Cancer”, *New Engl J Med*, **352**(16), pp. 1659 – 1672.

Pierce, S.M., Recht A., Lingos T.I. et al (1992), “Long-term radiation complications following conservative surgery (CS) and radiation therapy (RT) in patients with early stage breast cancer”, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, **23**, pp. 915-23.

Pignol, J.P., Olivetto I., Rakovitch E. et al (2008), “A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis”, *J Clin Oncol.* 2008, **26**, pp. 2085-92.

Pisu, M., Azuero A., McNees P., Burkhardt J., Benz R., Meneses K.(2010), “The out of pocket cost of breast cancer survivors: a review”, *J Cancer Surviv.*, **4**, pp. 202–9

Popart, S., Smith I. (2008), “Therapy insight: anthracyclines and trastuzumab- the optimal management of cardiotoxic side effects”, *Nat Clin Oncol*, **5**, pp. 329- 335.

Powell, S., Cooke J., Parsons C. (1990), “Radiation-induced brachial plexus injury: follow-up of two different fractionation schedules”, *Radiother Oncol.*, **18**, pp. 213-20.

Powles, T.J., Eeles R., Ashley S. et al (1998), “Interim analysis of the incident breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial”, *Lancet*, **362**, pp. 98.

Qi, X.S., White J., Li X.A. (2011), “Is alpha/beta for breast cancer really low?”, *Radiother Oncol.*, **100**, pp. 282-8

Regaud, C., Blanc J. (1906), “Action des rayons-X sur les diverses générations de la lignée spermatique: extreme sensibilité des spermatogonies à ces rayons”, *Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie et de Ses Filiales*, **61**, pp. 163-5.

Rivers, A., Hanson N. (2007), “Auxillary management after sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients”, *Surg Clin An 2007*, **87**, pp. 365 - 377

Saksornchai, K., Rojpornpradit P., Shotelersak K., Lertbutsayanukul C., Chakkabat C., Raiyawa T. (2012), “Skin toxicity and cosmesis after hypofractionated whole breast irradiation for early breast cancer”, *J Med Assoc Thai*, **95**(2), pp. 229-40.

Schoenfeld, J.D., Harris J.R. (2011), “Abbreviated course of radiotherapy (RT) for breast cancer”, *Breast*, **20**(suppl 3), pp. S116-27.

Shelley, W., Brundage M., Hayter C. et al (2000), “A shorter fractionation schedule for post lumpectomy breast cancer patients”, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **47**, pp. 1219-28.

Sher, D.J., Wittenberg E., Suh W.W., Taghian A.G., Punglia R.S. (2009), “Partial-breast irradiation versus whole-breast irradiation for early-stage breast cancer: a cost-effectiveness analysis”, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **74**, pp. 440–6

Shukla, H.S., Melhuish J., Mansel M.S., Hughes L.E. (1999), “Does local therapy affect survival rates in breast cancer?”, *Ann Surg Oncol* , **6**, pp. 455–60.

Silberman, A.W., McVay C., Cohen J.S. (2004), “Comparative morbidity of axillary lymph node dissection and the sentinel lymph node technique”, *Ann Surg*, **240**, pp. 1–6.

Smith, B.D., Bentzen S.M., Correa C.R., Hahn C.A., Hardenbergh P.H., Ibbott G.S., McCormick B., McQueen J.R., Pierce L.J., Powell S.N., Recht A., Taghian A.G., Vicini F.A., White J.R., Haffty B.G. et al (2011), "Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline", *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **81**, pp. 59-68.

Spilsbury, K., Semmens J.B., Saunders C.M. (2005), "Subsequent surgery after initial breast conserving surgery: a population based study", *Aust NZ J Surg*, **75**, pp. 260.

Stokes, E.L., Tyldesley S., Woods R., Wai E., Olivotto I.A. (2011), "Effect of nodal irradiation and fraction size on cardiac and cerebrovascular mortality in women with breast cancer treated with local and locoregional radiotherapy", *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **80**(2), pp. 403-9.

Strandqvist, M. (1944), "A study of the cumulative effect of fractionated x-ray treatment based on the experience mined at the Radium Hemmant with the treatment of 280 cases of carcinoma of the skin and lip", *Acta Radiol*, **55**(suppl), pp. 1-300.

Suh, W.W., Pierce L.J., Vicini F.A., Hayman J.A. (2005), "A cost comparison analysis of partial versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer", *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **62**, pp. 790-6.

Taunk, N.K.¹, Haffty B.G., Chen S., Khan A.J., Nelson C., Pierce D. (2011), "Goyal SComparison of radiation-induced fatigue across 3 different radiotherapeutic methods for early stage breast cancer", *Cancer*, **117**(18), pp. 4116-24. doi: 10.1002/cncr.26013. Epub 2011 Mar 1.

Thames, H.D., Jr, Withers H.R., Peters L.J., Fletcher G.H. (1982), "Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships", *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **8**, pp. 219-26.

Tjessem, K.H. (2013), "Long-term cardiac mortality after hypofractionated radiation therapy in breast cancer"

Tortorelli, G., Di Murro L., Barbarino R., Cicchetti S., di Cristino D., Falco M.D., Fedele D., Ingrosso G., Janniello D., Morelli P., Murgia A., Ponti E., Terenzi S., Tolu B., Santoni R. (2013), "Standard or hypofractionated radiotherapy in the postoperative

treatment of breast cancer: a retrospective analysis of acute skin toxicity and dose inhomogeneities”, *BMC Cancer*, **13**, pp. 230.

Tuttle, T.M., Jarosek S., Habermann E.B. et al (2012), “Omission of radiation therapy after breast-conserving surgery in the United States: a population-based analysis of clinicopathologic factors”, *Cancer*, **118**, pp. 2004-13.

Van Parijs, H., Miedema G., Vinh-Hung V., Verbanck S., Adriaenssens N., Kerkhove D., Reynders T., Schuermans D., Leysen K., Hanon S., Van Camp G., Vincken W., Storme G., Verellen D., De Ridder M. (2012), “Short course radiotherapy with simultaneous integrated boost for stage I-II breast cancer, early toxicities of a randomized clinical trial”, *Radiat Oncol.*, **7**, pp. 80.

Vera-Llonch, M., Weycker D., Glass A., Gao S., Borker R., Qin A., Oster G. (2011), “Healthcare costs in women with metastatic breast cancer receiving chemotherapy as their principal treatment modality”, *BMC Cancer*, **11**, pp. 250

Verbanck, S., Hanon S., Schuermans D., Van Parijs H., Vinh-Hung V., Miedema G., Verellen D., Storme G., Vanhoeij M., Lamote J., De Ridder M., Vincken W. (2012), “Small airways function in breast cancer patients before and after radiotherapy”, *Breast Cancer Res Treat.*, **135**(3), pp. 857-65. doi: 10.1007/s10549-012-2201- Epub 2012 Aug 22.

Veronesi, U., Maisonneuve P., Costa A. et al (1998), “Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women”, *Lancet*, **362**, pp. 93.

Veronesi, U., Cascinelli N., Mariani L. et al (2002), “Twenty – year follow – up a randomized study comparing breast – conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer”, *New Engl J Med*, **347**, pp. 1227.

Versmessen, H., Vinh-Hung V., Van Parijs H., Miedema G., Voordeckers M., Adriaenssens N., Storme G., De Ridder M. (2012), “Health-related quality of life in survivors of stage I-II breast cancer: randomized trial of post-operative conventional radiotherapy and hypofractionated tomotherapy”, *BMC Cancer*, **12**, pp. 495.

Vicini, F. (2014), “Higher per daily treatment-dose radiation therapy or standard per daily treatment radiation therapy in treating patients with early-stage breast cancer that was removed by surgery” Available from:<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01349322>.

Vinh-Hung, V., Verschraegen C. (2004), “Breast conserving surgery with or without radiotherapy: pooled analysis for risks of ipsilateral breast tumour recurrence and mortality”, *J Natl Cancer Inst*, **96**, pp. 115–21.

Wang, E.H. (2014), “Adoption of hypofractionated whole-breast irradiation for early-stage breast cancer: a National Cancer Data Base analysis”, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, **90**(5), pp. 993-1000. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.06.038. Epub 2014 Aug 19.

Wang, S. (2014), “A phase III randomized clinical trial of postmastectomy hypofractionation radiotherapy in high-risk breast cancer”, Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00793962>.

Warren, J.L., Brown M.L., Fay M.P., Schussler N., Potosky A.L., Riley G.F. (2002), “Costs of treatment for elderly women with early-stage breast cancer in fee-for-service settings”, *J Clin Oncol*. 2002, **20**(1), pp. 307–16.

Weinstein, M.C., Siegel J.E., Gold M.R., Kammet M.S., Russel L.B. (1996), “Recommendations of the Panel on the Cost-effectiveness in Health and Medicine”, *Jama*, **276**(15), pp. 1223-1258

Whelan, T., MacKenzie R., Julian J. et al (2002), “Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer”, *J Natl Cancer Inst*, **94**, pp. 1143-50.

Whelan, T.J., Kim D.H., Sussman J. (2008), “Clinical experience using hypofractionated radiation schedules in Breast cancer”, *Semin Radiat Oncol* , **18**(4), pp. 257-64

Whelan, T.J., Pignol J.P., Levine M.N. et al (2010), “Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer”, *N Engl J Med*, **362**, pp. 513-20.

Willett, W.C., Rockhill B., Hankinson S.E. et al (2000), “Epidemiology and nongenetic causes of breast cancer”, In: *Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. Disease of the Breast. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins*, pp. 175-220.

Williamson, D., Dinniwell R., Fung S. et al (2010), “Local control with conventional and hypofractionated adjuvant radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in-situ”, *Radiother Oncol*, **95**, pp. 317-20.

Winer, E.P., Hudis C., Burstein H.J. et al (2005), “American society of clinical oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor positive breast cancer: status report 2004”, **23**, pp. 1–11.

Yager, J.D., Davidson N.E. (2006), “Estrogen carcinogenesis in breast cancer”, *N J Eng Med* 2006, **354**, pp. 270 – 282.

Yamada, Y., Ackerman I., Franssen E. et al (1999), “Does the dose fractionation schedule influence local control of adjuvant radiotherapy for early stage breast cancer?”, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999, **44**, pp. 99-104.

Yarnold, J., Ashton A., Bliss J. et al (2005), “Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial”, *Radiother Oncol.* 2005, **75**, pp. 9-17.

Yarnold, J., Bentzen S.M., Coles C., Haviland J. (2011), “Hypofractionated whole-breast radiotherapy for women with early breast cancer: myths and realities”, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011, **79**, pp. 1-9.

Yarnold, J. (2014), “Radiation therapy in treating women who have undergone breast conservation surgery and systemic therapy for early breast cancer”. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00818051>.

Yarnold, J. (2005), “Fractionation in radiotherapy: results of a Canadian randomized clinical trial”, *Breast Cancer online* (www.bco.org), **103**

Znaor A, van den Hurk C, Primic-Zakelj M, Agius D, Coza D, Demetriou A, Dimitrova N, Eser S, Karakilinc H, Zivkovic S, Bray F, Coebergh JW. **Cancer incidence and mortality patterns in South Eastern Europe in the last decade: gaps persist compared with the rest of Europe.** *Eur J Cancer.* 2013 May;49(7):1683-91. doi: 10.1016/j.ejca.2012.11.030. Epub 2012 Dec 19.

Wittekind C. / Greene F.L. / Hutter R.V. / Klimpfinger M. / Sobin L.H. *TNM Άτλας. Παρισιάνοσ* 2006 ISBN:960-394-415-7

Ελληνική Βιβλιογραφία:

Πλατανιώτης Γ.Α. (2000), “Κλινική ραδιοβιολογία. Η βιολογική βάση της ακτινοθεραπείας των κακοήθων νεοπλασμάτων”, *Θεσσαλονίκη: University Studio Press*

Φούντζηλας, Γ., Μπαρμπουνής Β. (2005), “Βασικές Αρχές Θεραπείας Καρκίνου”, *University Studio Press. 2005*

Πιστεύου - Γομπάκη Ι. / Τζιτζίκας Ι.Φ. Αρχές Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας. *University Studio Press. 2008*

Παράρτημα

Ερωτηματολόγιο

Κόστος και αποτελεσματικότητα της υποκλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας όσον αφορά τον καρκίνο του μαστού στην Κύπρο

Η έρευνα που διεξάγεται με αυτό το ερωτηματολόγιο, έχει ως σκοπό τη διερεύνηση της αποδοχής της υποκλασματοποίησης στον καρκίνο του μαστού αρχικού σταδίου (T1-2 N0M0) εξετάζοντάς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα για τους ασθενείς όσο και το κόστος.

Η έρευνα είναι ανώνυμη και η συμμετοχή σας θεωρείται σημαντική και απαραίτητη.

Σας ευχαριστώ εκ των προτέρων.

Ενότητα Α: Δημογραφικά στοιχεία

(Σημειώστε X, στο κατάλληλο κουτάκι)

1. Φύλο Άνδρας Γυναίκα

2. Ηλικία: 30-40, 41-50, 51-60, 61-65

3. Εκπαίδευση:

Κάτοχος Μεταπτυχιακού

Κάτοχος Διδακτορικού

Ενότητα Β: Ερωτήσεις αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για τις ασθενείς

(Σημειώστε X, στο κατάλληλο κουτάκι)

4. Πιστεύετε ότι το κοσμητικό αποτέλεσμα είναι αποδεκτό με τη χρήση της υποκλασματοποίησης;

Καθόλου Ελάχιστα Μέτρια Αρκετά Πάρα Πολύ

5. Πιστεύετε ότι η καρδιακή τοξικότητα είναι αποδεκτή με τη χρήση της υποκλασματοποίησης;

Καθόλου Ελάχιστα Μέτρια Αρκετά Πάρα Πολύ

6. Πιστεύετε ότι η πνευμονική τοξικότητα είναι αποδεκτή με τη χρήση της υποκλασματοποίησης;

Καθόλου Ελάχιστα Μέτρια Αρκετά καλή Πάρα Πολύ καλή

7. Πιστεύετε ότι η τοξικότητα του βραχιονίου πλέγματος είναι αποδεκτή με τη χρήση της υποκλασματοποίησης;

Καθόλου Ελάχιστα Μέτρια Αρκετά καλή Πάρα Πολύ καλή

8. Πιστεύετε ότι το αίσθημα κόπωσης είναι αποδεκτό με τη χρήση της υποκλασματοποίησης;

Καθόλου Ελάχιστα Μέτρια Αρκετά καλή Πάρα Πολύ καλή

9. Πιστεύετε ότι η ποιότητα ζωής των ασθενών βελτιώνεται με το μικρότερο σχήμα ακτινοθεραπείας;

Καθόλου Ελάχιστα Μέτρια Αρκετά καλή Πάρα Πολύ καλή

10. Πιστεύετε ότι η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα αποτροπής απ' τη χρήση της υποκλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας;

Καθόλου Ελάχιστα Μέτρια Αρκετά καλή Πάρα Πολύ καλή

Ενότητα Γ

Εξετάζοντας το κόστος

11. Το κόστος για το νοσοκομείο είναι μικρότερο από την εφαρμογή του βραχυχρόνιου σχήματος ακτινοθεραπείας

Διαφωνώ Απόλυτα Διαφωνώ Ούτε Συμφωνώ/ Συμφωνώ Συμφωνώ Απόλυτα
Ούτε Διαφωνώ

12. Το κόστος για την ασθενή όσον αφορά τα έξοδα μετακίνησης και η απουσία από την εργασία είναι μειωμένα από την εφαρμογή του βραχυχρόνιου σχήματος ακτινοθεραπείας

Διαφωνώ Απόλυτα Διαφωνώ Ούτε Συμφωνώ/ Συμφωνώ Συμφωνώ Απόλυτα
Ούτε Διαφωνώ

13. Θα ήταν εύκολα αποδεκτό το βραχυχρόνιο σχήμα θεραπείας από την ογκολογική κοινότητα στην Κύπρο;

Καθόλου Ελάχιστα Μέτρια Αρκετά καλή Πάρα Πολύ καλή

14. Πιστεύεται ότι έχετε ασθενείς που θα είχαν ένδειξη για να υποβληθούν σε υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία;

Ναι Όχι Δεν γνωρίζω

15. Τι αποτελεί φραγμό για εσάς στην Κύπρο για την υιοθέτηση της υποκλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας;

1. περιορισμένος εξοπλισμός

2. ελλιπής γνώση

3. ελλιπής συνεργασία

