

## ΟΜΑΔΑ ΑΠΩΤΕΡΩΝ ΣΥΝΕΠΕΙΩΝ (Ομάς) της ΕΕΠΑΟ

### Συστάσεις επιτήρησης για καρκίνο μαστού γυναικών που έχουν επιβιώσει από καρκίνο παιδικής και εφηβικής ηλικίας

#### Γενικές γνώσεις

Κατά την συγγραφή οδηγιών παρακολούθησης ατόμων που έχουν επιβιώσει από καρκίνο παιδικής και εφηβικής ηλικίας (survivors), λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο των αποδεικτικών στοιχείων (level of evidence) με βάση το οποίο καταγράφεται η βαθμολόγηση των συστάσεων (grading of recommendations) και στη συνέχεια η καταγραφή οδηγιών ανάλογα με το θέμα της επιτήρησης. Οι οδηγίες στηρίζονται σε υψηλού επιπέδου μελέτες, στην άλλες πιθανότητα ωστόσο άλλες μεταγενέστερες μελέτες να τροποποιήσουν τις οδηγίες και σπανιότερα λαμβάνεται υπόψη η γνώμη του ειδικού (expert opinion).

#### Επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων

- A υψηλού επιπέδου μελέτες, σταθερά αποτελέσματα, απίθανο να αλλάξουν
- B τουλάχιστον μία υψηλού επιπέδου μελέτη, πιθανότητα αλλαγής αποτελεσμάτων
- Γ μελέτες με περιορισμούς, σημαντική πιθανότητα τροποποίησης αποτελεσμάτων
- Δ 1-2 μέτριου επιπέδου μελέτες, γνώμη ειδικού

#### Βαθμολόγηση συστάσεων

#### Επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων

ισχυρή	A , B
μέτρια	B , Γ, Δ
ασθενής	Γ, Δ
πολύ ασθενής	Δ

Η διεθνής ομάδα εναρμόνισης των οδηγιών περιλαμβάνει ερευνητές από την Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη με αποδεδειγμένη εμπειρία στην παιδιατρική ογκολογία, ακτινοθεραπευτική ογκολογία, επιδημιολογία, φροντίδα αποθεραπευμένων, που μελετούν και προτείνουν οδηγίες οι οποίες ενδέχεται στο μέλλον να τροποποιηθούν. Οι οδηγίες απευθύνονται στους υπεύθυνους θεράποντες αλλά και στους αποθεραπευμένους.

### Λόγοι που οδήγησαν σε συστάσεις επιτήρησης

Στο γενικό πληθυσμό ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου μαστού σε γυναίκες ηλικίας 40-45 χρόνων είναι 1-2%. Σε γυναίκες στις οποίες υπάρχει προδιαθεσικός παράγοντας όπως θετικότητα στο BRCA ο κίνδυνος αυξάνεται σε 10-19% και σε εκείνες στις οποίες έχει προηγηθεί άλλος τύπος καρκίνου σε 13-20%. Ο κίνδυνος σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία (ΑΚΘ) στην περιοχή είναι τετραπλάσιος σε σχέση με εκείνες στις οποίες δεν υπάρχει ανάλογο ιστορικό ΑΚΘ.

### Πεδίο ακτινοθεραπείας

Εκτός από τον θώρακα, η ΑΚΘ του οποίου ως επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων θεωρείται Α, η ΑΚΘ είναι δυνατόν να αφορά πεδίο της άνω κοιλίας. Σε νεφροβλάστωμα, το πεδίο της ΑΚΘ εκτείνεται άνωθεν του διαφράγματος (όπου η ανατομική θέση της θηλής σε κορίτσια πριν από την εφηβεία) και το επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων θεωρείται Β. Σε γυναίκες που έλαβαν ΑΚΘ μανδύα για λέμφωμα Hodgkin ή ΑΚΘ μεσοθωρακίου οι πνεύμονες ήταν προστατευμένοι και οι μαστοί έλαβαν ΑΚΘ σε μικρότερο πεδίο οπότε ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου μαστού αναμένεται να είναι μικρότερος. Αυτό φαίνεται στην αποτύπωση της σταθμισμένης σχέσης της συχνότητας -standardized incidence ratio-: όταν ακτινοβολείται όλος ο πνεύμονας (διάμεση δόση 14 Gy) είναι 43,6, όταν χορηγείται ΑΚΘ μανδύα (διάμεση δόση 40Gy) είναι 24,2 και σε ΑΚΘ μεσοθωρακίου (διάμεση δόση 30 Gy ) είναι 13,0. Η συμμετοχή της μασχαλιαίας χώρας στο πεδίο αυξάνει γενικά τον κίνδυνο.

### Δόση ακτινοθεραπείας

Στις οδηγίες που εκδόθηκαν το 2013 η δόση αναφοράς για συστάσεις ήταν  $\geq 20$  Gy (ισχυρή). Στις νέες οδηγίες του 2019 η δόση έγινε  $\geq 10$  Gy (επίπεδο Α) ενώ δεν υπάρχουν οδηγίες για δόση 1-9 Gy, όπως φαίνεται στον πίνακα που ακολουθεί. Επιπλέον η χορήγηση TBI δείχνει αυξημένο κίνδυνο καρκίνου μαστού σε σχέση με γυναίκες που δεν έλαβαν TBI (επίπεδο Β), αλλά δεν είναι γνωστό εάν δόση TBI  $< 10$  Gy ενέχει μικρότερο κίνδυνο σε σχέση με 12 Gy.

	<u>οδηγίες 2013</u>	<u>οδηγίες 2019</u>
ισχυρή	$\geq 20$ Gy	$\geq 10$ Gy
μέτρια	10-19 Gy	ΑΚΘ άνω κοιλίας
ασθενής	1-9 Gy	απουσία οδηγιών

### Είδος ελέγχου

Ο έλεγχος των μαζικών αδένων προτείνεται να γίνεται με μαστογραφία και μαγνητική τομογραφία μαστών. Κάθε μαστογραφία δύο φάσεων επιβαρύνει τον μαστό με 3,7-4,7 mGy. Γυναίκα που έλαβε ΑΚΘ θώρακα 20Gy και αρχίζει σε ηλικία 25 χρόνων τον προληπτικό ανά χρόνο έλεγχο, μέχρι την ηλικία των 40 χρόνων θα έχει λάβει ως σύνολο 20,058 Gy.

Ειδικότερα σε γυναίκες που νόσησαν από λέμφωμα Hodgkin, η ευαισθησία και η ειδικότητα της μαστογραφίας είναι 54-73% και 93-99% αντίστοιχα (επίπεδο Α), της μαγνητικής τομογραφίας μαστών 67-100% και 80-94% αντίστοιχα( επίπεδο Β) και των δύο εξετάσεων 86-100% και 89-99,7% αντίστοιχα (επίπεδο Β).

Αξίζει να σημειωθεί ότι 26,8% έως 75,0% των περιπτώσεων καρκίνου μαστού σε γυναίκες που έχουν επιβιώσει μετά λέμφωμα Hodgkin διαπιστώνονται σε μαστογραφία (επίπεδο Β).

### Έναρξη ελέγχου

Σε γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου μαστού ο έλεγχος αρχίζει 8 χρόνια μετά την ολοκλήρωση της ΑΚΘ ή σε ηλικία 25 χρόνων. Επιλέγεται η παράμετρος που εμφανίζεται τελευταία (επίπεδο Α). Σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε ΑΚΘ άνω κοιλίας σε νεαρή ηλικία, (αν και υπάρχουν αναφορές για έναρξη επίσης 8 χρόνια μετά την ολοκλήρωση της ΑΚΘ), πολλοί ερευνητές θεωρούν την ηλικία των 25 χρόνων ως χρόνο έναρξης του ελέγχου (επίπεδο Β).

### Συχνότητα και διάρκεια ελέγχου

Ως προς την συχνότητα ελέγχου, υπάρχει απόλυτη συμφωνία για έλεγχο ανά έτος έως την ηλικία των 60 χρόνων (επίπεδο Α) ενώ οι οδηγίες του 2013 συνιστούσαν διακοπή του ελέγχου μετά την ηλικία των 50 χρόνων. Ωστόσο και σε ηλικία > 60 χρόνων συνεχίζει να παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος καρκίνου μαστού (επίπεδο Γ).

### Χορήγηση ανθρακυκλινών χωρίς ΑΚΘ θώρακα

Σύγχρονες μελέτες έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο καρκίνου μαστού που σχετίζεται με την συνολική δόση ανθρακυκλινών (επίπεδο Α), ωστόσο δεν κατέστη δυνατόν να καθορισθεί ο ουδός της δόσης.

Υψηλές δόσεις ανθρακυκλινών σε ασθενείς που είχαν νοσήσει από λευχαιμία, μη Ewing σάρκωμα και όγκους του ΚΝΣ και που δεν έλαβαν ΑΚΘ θώρακα έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου (επίπεδο Β). Οι παραπάνω τύποι καρκίνου ενδέχεται βεβαίως να συσχετίζονται με σύνδρομο Li-Fraumeni ή άλλο προδιαθεσικό για καρκίνο σύνδρομο. Επιπλέον γυναίκες που έλαβαν ανθρακυκλινές σε δόση  $\geq 250\text{mg}/\text{m}^2$  χωρίς ΑΚΘ θώρακα και χωρίς σαφή εικόνα συνδρόμου προδιαθεσικού για καρκίνο έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου μαστού (επίπεδο Γ).

### ΑΚΘ ωοθηκών και αλκυλιωτικοί παράγοντες

Έκθεση των ωοθηκών σε δόση ΑΚΘ 5 Gy είναι δυνατόν να έχει ως συνέπεια πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια η οποία φαίνεται να οδηγεί σε μειωμένο κίνδυνο

καρκίνου μαστού (επίπεδο Α). Ο μειωμένος κίνδυνος αποδίδεται σε περιορισμένη έκθεση των (μετά ΑΚΘ) κυττάρων του μαστού στην διέγερση από τις (μειωμένες ή ελλείπουσες) ωοθηκικές ορμόνες.

Επιπλέον της ΑΚΘ, η χορήγηση αλκυλιωτικών παραγόντων επηρεάζει την ωοθηκική λειτουργία και τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου μαστού με ανάλογο τρόπο προφανώς λόγω πρόκλησης πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας. Μελέτες σε γυναίκες 21-49 χρόνων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ΑΚΘ θώρακα και χορήγηση αλκυλιωτικών παραγόντων, έδειξαν μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου μαστού (επίπεδο Α) σε σχέση με εκείνες που έλαβαν μόνο ΑΚΘ. Προηγηθείσα ΑΚΘ και χορήγηση υψηλών δόσεων αλκυλιωτικών παραγόντων (>14 g/m<sup>2</sup>) που χορηγήθηκαν σε νεαρότερες ηλικίες (<21 χρόνων) είχαν επίσης ως αποτέλεσμα μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου μαστού (επίπεδο Γ).

#### Πρώιμη εμμηνόπαυση και θεραπεία εμμηνόπαυσης

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η πρώιμη εμμηνόπαυση και η βραχύτερη διάρκεια φυσιολογικής ωοθηκικής λειτουργίας (λόγω ΑΚΘ ωοθηκών ή/και χορήγησης αλκυλιωτικών παραγόντων) ασκούν προστατευτική δράση στα κύτταρα του μαστού σε γυναίκες που έλαβαν ΑΚΘ θώρακα (επίπεδο Α). Χορήγηση φαρμάκων με σκοπό την ορμονική αποκατάσταση δεν έχει δείξει τροποποίηση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου μαστού σε γυναίκες που έλαβαν ΑΚΘ θώρακα και ορμονοθεραπεία (επίπεδο Β).

#### ΥΠΕΡ και ΚΑΤΑ των προγραμμάτων επιτήρησης (εκτός του κόστους)

Η συστηματική παρακολούθηση σύμφωνα με τις οδηγίες έχει ως αποτέλεσμα την διάγνωση καρκίνου μαστού σε μικρότερο μέγεθος και στάδιο με συνέπεια την καλύτερη πρόγνωση και ποιότητα ζωής και την μειωμένη θνητότητα. Αν και όπως αναφέρθηκε ο συνδυασμός μαστογραφίας και μαγνητικής τομογραφίας είναι πλέον αποτελεσματικός στην ανεύρεση ύποπτης βλάβης, η μαστογραφία υπερέχει στην ανεύρεση καρκίνου των πόρων in situ και η μαγνητική τομογραφία μαστών υπερέχει σε νέες γυναίκες με πυκνούς μαστούς και στην ανεύρεση πολύ μικρών όγκων και διηθητικών όγκων. Ψευδώς θετικά αποτελέσματα (<1%) οδηγούν σε βιοψία και ανακούφιση μετά το αρνητικό αποτέλεσμα ωστόσο η συνέχεια του ετήσιου ελέγχου σηματοδοτεί σημαντικό stress και δικαιολογημένη αγωνία. Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα (0-6%) οδηγούν σε ψευδή εφησυχασμό και καθυστέρηση της διάγνωσης.

#### Αυτοεξέταση μαστών

Η αυτοεξέταση μαστών δεν αποτελεί πλέον επίσημη οδηγία για τον γενικό πληθυσμό για δύο λόγους : α) δεν έχει αποδειχθεί ότι σώζει τις ζωές των γυναικών και ότι ο όγκος ανακαλύπτεται σε πιο πρώιμο στάδιο και β) η ψηλάφηση έχει οδηγήσει στην ανακάλυψη ψευδώς (;) ύποπτων βλαβών, συχνές επισκέψεις σε γιατρό, αυξημένο άγχος και στην διενέργεια βιοψίας που δεν αποδεικνύει την παρουσία καρκίνου.

### Συστάσεις για άνδρες

Ο καρκίνος μαστού στους άνδρες είναι σπάνιος και αποτελεί μόλις το 0,5-1,0% μεταξύ των περιπτώσεων καρκίνου μαστού. Επιπλέον και προφανώς λόγω της σπανιότητάς του διαπιστώνεται σε όψιμο στάδιο και η πρόγνωση είναι κακή. Μελέτες σε άνδρες επιβιώσαντες από καρκίνο παιδικής και εφηβικής ηλικίας ανδρών έδειξαν 22,3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου μαστού μέχρι ηλικία και πέραν των 50 χρόνων σε σχέση με άνδρες αντίστοιχης ηλικίας που δεν είχαν υποβληθεί σε αντικαρκινική θεραπεία.. Ωστόσο η διεθνής ομάδα εναρμόνισης των οδηγιών παρακολούθησης αποθεραπευμένων για καρκίνο μαστού δεν συνιστά επιτήρηση στην ομάδα των ανδρών.

### **ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΜΕ ΚΙΝΔΥΝΟ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

- 1) ΑΚΘ θώρακα σε δόση  $\geq 10\text{Gy}$ : **σύσταση ισχυρή**, επίπεδο Α
- 2) ΑΚΘ άνω κοιλίας σε νεαρή ηλικία: **σύσταση μέτρια**, επίπεδο Β
- 3) Θεραπεία με ανθρακυκλίνες χωρίς ΑΚΘ θώρακα: **σύσταση ασθενής**, επίπεδο Γ
- 4) Θεραπεία με ανθρακυκλίνες σε δόση  $\geq 250\text{mg}/\text{m}^2$  χωρίς ΑΚΘ θώρακα σε σύνδρομο προδιαθεσικό για καρκίνο : **σύσταση ασθενής**, επίπεδο Γ
- 5) Ηλικία έναρξης προγράμματος  $\geq 8$  χρόνια μετά την ΑΚΘ θώρακα ή ηλικία 25 χρόνων (όποιο χρονικά εμφανίζεται τελευταίο) : **σύσταση ισχυρή**, επίπεδο Α
- 6) Ηλικία έναρξης προγράμματος μετά την ΑΚΘ άνω κοιλίας σε νεαρή ηλικία  $\geq 8$  χρόνια μετά την ΑΚΘ άνω κοιλίας ή ηλικία 25 χρόνων (όποιο χρονικά εμφανίζεται τελευταίο): **σύσταση μέτρια**, επίπεδο Β
- 7) Ετήσιος έλεγχος έως την ηλικία των 60 χρόνων για γυναίκες που έλαβαν ΑΚΘ θώρακα σε δόση  $\geq 10\text{Gy}$ : **σύσταση ισχυρή**, επίπεδο Α
- 8) Ετήσιος έλεγχος έως την ηλικία των 60 χρόνων για γυναίκες που έλαβαν ΑΚΘ άνω κοιλίας σε νεαρή ηλικία: **σύσταση μέτρια**, επίπεδο Γ
- 9) Μαστογραφία και μαγνητική τομογραφία σε γυναίκες με υποκείμενο κίνδυνο: **σύσταση ισχυρή**, επίπεδο Α ή Β
- 10) Αυτοεξέταση μαστού σε γυναίκες με υποκείμενο κίνδυνο σε χώρες με δυσκολίες πρόσβασης σε σύγχρονη απεικόνιση μαστού: **σύσταση μέτρια**, επίπεδο Δ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΜΕ ΚΙΝΔΥΝΟ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

ΑΚΘ θώρακα σε δόση $\geq 10\text{Gy}$ : <b>σύσταση ισχυρή</b> , επίπεδο A	
ΑΚΘ άνω κοιλίας σε νεαρή ηλικία: <b>σύσταση μέτρια</b> , επίπεδο B	← δόση/πεδίο ΑΚΘ
Θεραπεία με ανθρακυκλίνες χωρίς ΑΚΘ θώρακα: <b>σύσταση ασθενής</b> , επίπεδο Γ Θεραπεία με ανθρακυκλίνες σε δόση $\geq 250\text{mg}/\text{m}^2$ χωρίς ΑΚΘ θώρακα σε σύνδρομο προδιαθεσικό για καρκίνο: <b>σύσταση ασθενής</b> , επίπεδο Γ	← ανθρακυκλίνες χωρίς ΑΚΘ
Ηλικία έναρξης προγράμματος $\geq 8$ χρόνια μετά την ΑΚΘ θώρακα ή ηλικία 25 χρόνων (όποιο είναι τελευταίο): <b>σύσταση ισχυρή</b> , επίπεδο A	← ηλικία έναρξης ελέγχου
Ηλικία έναρξης προγράμματος $\geq 8$ χρόνια μετά την ΑΚΘ άνω κοιλίας σε νεαρή ηλικία ή ηλικία 25 χρόνων (όποιο είναι τελευταίο): <b>σύσταση μέτρια</b> , επίπεδο B	
Ετήσιος έλεγχος έως την ηλικία των 60 χρόνων για γυναίκες που έλαβαν ΑΚΘ θώρακα σε δόση $\geq 10\text{Gy}$ : <b>σύσταση ισχυρή</b> , επίπεδο A	← διάρκεια ελέγχου
Ετήσιος έλεγχος έως την ηλικία των 60 χρόνων για γυναίκες που έλαβαν ΑΚΘ άνω κοιλίας σε νεαρή ηλικία: <b>σύσταση μέτρια</b> , επίπεδο Γ	
Μαστογραφία και μαγνητική τομογραφία σε γυναίκες με υποκείμενο κίνδυνο: <b>σύσταση ισχυρή</b> , επίπεδο A ή B	← είδος ελέγχου
Αυτοεξέταση μαστού σε γυναίκες με υποκείμενο κίνδυνο σε χώρες με δυσκολίες πρόσβασης σε σύγχρονη απεικόνιση μαστού: <b>σύσταση μέτρια</b> , επίπεδο Δ	

## Επιλεγμένη Βιβλιογραφία

Demoor -Goldschmidt C, Allodji RS, Jackson A et al : Breast cancer, secondary breast cancers in childhood cancer male survivors: Characteristics and risks. Int J Radiat Oncol, Biol Phys 102:578, 2018

Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S et al: systematic review Surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. Ann Intern Med 152: 445, 2010

Henderson TO, Moskowitz CS, Chou JF et al: Breast cancer risk in childhood cancer survivors without a history of chest radiotherapy. A report from the Childhood Cancer Survivor Study . J Clin Oncol 34: 910, 2016

Lange JM, Takashima JR, Peterson SM et al: Breast cancer in female survivors of Wilms tumor : A report from the National Wilms tumor late effects study. Cancer 120: 3722, 2014

Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM et al : Recommendations for breast cancer surveillance for female survivors of childhood, adolescent and young adult cancer given chest radiation: A report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Lancet Oncol 14:e621, 2013

Mulder RL, Hudson MM, Bhatia S et al: Updated Breast Cancer Surveillance Recommendations for Female Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancer . From the International Guideline Harmonization Group. ASCO, Vol 38, Issue 35 : e4194, 2020

Moskowitz CS, Chou JF, Wolden SL et al: Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer. J Clin Oncol 32:2217, 2014

Moskowitz CS, Chou JF, Sklar CA et al: Radiation -associated breast cancer and gonadal hormone exposure: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. Br J Cancer 117:290, 2017

Ng AK, Garber Diller LR et al: Prospective study of the efficacy of breast magnetic resonance imaging and mammographic screening in survivors of Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 31: 2282, 2013

Teepen JC, van Leeuwen FE, Tissing WJ et al: Long-term risk of subsequent malignant neoplasms after treatment of childhood cancer in the DCOG LATER study cohort: Role of chemotherapy. J Clin Oncol 35: 2288, 2017

Wang Y, Reulen RC, Kremer LC et al: Male breast cancer after childhood cancer systematic review and analyses in the PanCareSurFup cohort . Eur J Cancer 165: 27, 2022