



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ

ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

“Προοπτική μελέτη της επίπτωσης, της σοβαρότητας και της μεταβολής στο χρόνο των νευρογνωσιακών δυσλειτουργιών σε γυναίκες με πρώιμο καρκίνο μαστού που λαμβάνουν επικουρική χημειοθεραπεία (Chemo Brain): αντίκτυπος στην ποιότητα ζωής και συσχέτιση με κλινικά χαρακτηριστικά”

ΜΑΣΟΥΡΑ ΦΩΤΕΙΝΗ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ

**Δ Ι Δ Α Κ Τ Ο Ρ Ι Κ Η Δ Ι Α Τ Ρ Ι Β Η
Ι Ω Α Ν Ν Ι Ν Α 2 0 2 0**



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ

ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

“Προοπτική μελέτη της επίπτωσης, της σοβαρότητας και της μεταβολής στο χρόνο των νευρογνωσιακών δυσλειτουργιών σε γυναίκες με πρώιμο καρκίνο μαστού που λαμβάνουν επικουρική χημειοθεραπεία (Chemo Brain): αντίκτυπος στην ποιότητα ζωής και συσχέτιση με κλινικά χαρακτηριστικά”

ΜΑΣΟΥΡΑ ΦΩΤΕΙΝΗ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ

**Δ Ι Δ Α Κ Τ Ο Ρ Ι Κ Η Δ Ι Α Τ Ρ Ι Β Η
Ι Ω Α Ν Ν Ι Ν Α 2 0 2 0**

**«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου
Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα Ν. 5343/32,
άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)»**

Ημερομηνία αίτησης της κ. Μασούρα Φωτεινής: 6-5-2015

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 780^α/2-7-2015

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Πενθερουδάκης Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ογκολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Γιαννόπουλος Σωτήριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Σιαφάκα Βασιλική, Επίκουρη Καθηγήτρια Ψυχολογίας της Υγείας, του Τμήματος Λογοθεραπείας του ΤΕΙ Ηπείρου

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 31-7-2015

«Προοπτική μελέτη της επίπτωσης, σοβαρότητας και μεταβολής στον χρόνο των νευρογνωσιακών δυσλειτουργιών σε γυναίκες με πρώιμο καρκίνο μαστού που λαμβάνουν επικουρική χημειοθεραπεία (Chemo Brain): αντίκτυπος στην ποιότητα ζωής και συσχέτιση με κλινικά χαρακτηριστικά»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΙΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 920^α/5-5-2020

Γιαννόπουλος Σωτήριος	Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κονιτσιώτης Σπυρίδων	Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Πενθερουδάκης Γεώργιος	Καθηγητής Ογκολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Σκαπινάκης Πέτρος	Καθηγητής Ψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Υφαντής Θωμάς	Καθηγητής Ψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ντάβιντε Μάουρι	Επίκουρος Καθηγητής Ογκολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Σιαφάκα Βασιλική	Σιαφάκα Βασιλική Επίκουρη Καθηγήτρια Ψυχολογίας της Υγείας του Τμήματος Λογοθεραπείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 28-5-2020

Ιωάννινα 29-6-2020

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Άννα Μπατιστάτου

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

Μαρία Καπιτοπούλου
ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

Ευχαριστίες

Για την ολοκλήρωση της παρούσας έρευνας καθοριστική υπήρξε η καθοδήγηση, η συνεργασία και η μακρόχρονη υποστήριξη του επιβλέποντα κ. Πενθερουδάκη Γεώργιου, Καθηγητή Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, τον οποίο και ευχαριστώ θερμά. Χωρίς την συμβολή του δεν θα ήταν δυνατή η επίτευξη της παρούσας διατριβής.

Επίσης, θα ήθελα να πω ένα μεγάλο ευχαριστώ για την μετάδοση της εμπειρίας του, και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε επιλέγοντάς με για διδακτορική έρευνα.

Θα ήθελα, επίσης, να δείξω την εκτίμησή μου, και την ευγνωμοσύνη μου στα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον κ. Γιαννόπουλο Σωτήριο, Καθηγητή Νευρολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, καθώς, επίσης, και την κ. Σιαφάκα Βάσω, Επίκουρο Καθηγήτρια Ψυχολογίας της Υγείας του Τμήματος Λογοθεραπείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Η έρευνα δεν θα μπορούσε να υλοποιηθεί χωρίς την συνεργασία του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού, τόσο των Εξωτερικών Ιατρείων όσο και του Τμήματος Χημειοθεραπειών του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

Τέλος, ευχαριστώ θερμά τον σύζυγο μου, Μενάγια Παναγιώτη, και τα δύο μου παιδιά, Βασίλη και Μαρίνα, για την υπομονή τους, την συμπαράσταση και την στήριξη που μου έδωσαν σε όλη την διάρκεια της διδακτορικής μου μελέτης. Η εμπύχωσή τους αποτέλεσε κινητήριο δύναμη να ολοκληρωθεί αυτή μου η προσπάθεια και να φτάσω στο στόχο μου.

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	1
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	6
ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ	7
Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	9
Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ	12
Επιδημιολογία, επίπτωση, πρόγνωση – επιβίωση του καρκίνου του μαστού.....	14
Αιτιολογικοί παράγοντες.....	27
A) Μη ελεγχόμενοι παράγοντες κινδύνου	29
B) Ελεγχόμενοι παράγοντες κινδύνου (σχετίζονται με τον τρόπο ζωής)	34
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ - ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ	38
ΣΤΑΔΙΑ ΝΟΣΟΥ.....	40
Ομαδοποίηση των σταδίων του καρκίνου του μαστού	45
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ	49
A) ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΝΤΟΠΙΣΜΕΝΗΣ ΝΟΣΟΥ	50
B) ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	56
Γ) ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	61
α) Δράσεις και παρενέργειες στο ΚΝΣ.....	67
β) Μηχανισμοί	71
γ) Επίπτωση στην καθημερινή λειτουργία, νευρογνωσιακή λειτουργία και ποιότητα ζωής των γυναικών.....	73
1. Στόχος	77
2. Υλικό και Μέθοδοι.....	77
2.2.1 Η κλίμακα εκτίμησης της κατάθλιψης CES-D	78
2.2.2 Mini Mental State Examination (MMSE)	79
2.2.5 Το ειδικό για το Μαστό Ερωτηματολόγιο εκτίμησης της Ποιότητας Ζωής EORTCQLQ-BR23.....	84

3. Στατιστική Ανάλυση	86
4.1 Κοινωνικοδημογραφικά και Κλινικά Χαρακτηριστικά των τριών υποομάδων (συγκεντρικός πίνακας).....	93
4.5 Αποτελέσματα ελέγχου συσχετίσεων μεταξύ MMSE, MoCa και CES-D	101
4.6 Αποτελέσματα των αναλύσεων των ερωτηματολογίων EORTC (QLQ-C30 και QLQ-BR23).....	102
<i>Ομάδα ασθενών υπο επικουρική χημειοθεραπεία</i>	102
<i>Ομάδα ασθενών υπο επικουρική ορμονοθεραπεία</i>	104
5. Συζήτηση – Συμπεράσματα	108
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	120
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1.....	142
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2.....	165
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3.....	168
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4.....	172

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του μαστού κατατάσσεται στη δεύτερη αιτία θνητότητας παγκοσμίως σε σχέση με το σύνολο των καρκίνων. Όσον αφορά τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις γυναίκες, αυτός ο τύπος καρκίνου, θεωρείται ο πιο διαδεδομένος. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η καταγραφή των άμεσων και μακροπρόθεσμων νευροψυχολογικών επιπλοκών, που προκύπτουν από τη θεραπευτική αντιμετώπιση με ενδοφλέβια κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, στις γυναίκες με εντοπισμένο καρκίνο, ώστε να διευκρινισθεί η βαρύτητα και η συχνότητα τους. Επιπρόσθετα, σκοπός της παρούσας μελέτης είναι και η εκτίμηση του αντίκτυπου αυτών των επιπλοκών στην ποιότητα ζωής των ασθενών, καθώς και η συσχέτιση του με κλινικά χαρακτηριστικά.

Οι 114 γυναίκες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες: υγιείς γυναίκες (φυσιολογικοί μάρτυρες - ΦΜ, N=20), ασθενείς με καρκίνο μαστού υπό επικουρική ορμονοθεραπεία χωρίς χημειοθεραπεία (ΕΟ, N=20) και ασθενείς με καρκίνο μαστού υπό επικουρική χημειοθεραπεία (ΕΧ, N=74). Όλες οι συμμετέχουσες συμπλήρωσαν τα επιλεγμένα νευρογνωσικά τεστ (οι υγιείς γυναίκες τα CES-D, MiniMentalStateExamination και MoCA), ενώ οι επιπτώσεις του καρκίνου του μαστού και της ακολουθούμενης θεραπείας στην ποιότητα ζωής των ασθενών του δείγματός μας αξιολογήθηκαν και συγκρίθηκαν με τα EORTCQLQ-C30 και QLQ-BR23 τεστ, σε δύο χρονικές στιγμές, με απόσταση ενός έτους.

Τα αποτελέσματα της σύγκρισης μεταξύ 1ης και 2ης χρονικής εκτίμησης για την εκτίμηση της κατάθλιψης με το CES-D, για κάθε ομάδα χωριστά, έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ομάδα των ασθενών υπό επικουρική χημειοθεραπεία (ΕΧ) και στην ομάδα των υγιών γυναικών (φυσιολογικοί μάρτυρες - ΦΜ). Η ομάδα των ασθενών υπο επικουρική χημειοθεραπεία εμφάνιζε σοβαρή καταθλιπτική συμπτωματολογία ($29,87 \pm 11,27$) στην αρχική εκτίμηση, η οποία μειώθηκε με στατιστική σημαντικότητα ($p=.001$) κατά τη δεύτερη εκτίμηση, με μέση συνολική τιμή $22,51 \pm 14,98$, η οποία αντιστοιχεί σε μέτρια καταθλιπτική συμπτωματολογία. Η ομάδα των υγιών γυναικών εμφάνιζε ήπια καταθλιπτική συμπτωματολογία κατά την πρώτη εκτίμηση ($12,45 \pm 6,36$) και σχεδόν απουσία συμπτωμάτων ($5,45 \pm 4,19$) κατά τη δεύτερη εκτίμηση, με στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=.000$),

Στη σύγκριση μεταξύ των ομάδων για την πρώτη και για τη δεύτερη εκτίμηση χωριστά, βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, τόσο μεταξύ ΦΜ και ΕΧ, όσο και μεταξύ ΕΟ και ΕΧ και στην πρώτη και στη δεύτερη χρονική εκτίμηση. Η τιμή της ομάδας ΕΧ

(29,87±11,27 κατά τη πρώτη εκτίμηση και 22,51±14,98 κατά τη δεύτερη) ήταν σε όλες τις περιπτώσεις σημαντικά μεγαλύτερη των ομάδων σύγκρισης και σημαντικά μεγαλύτερη από 16, γεγονός που σημαίνει ότι η ομάδα των γυναικών υπο επικουρική χημειοθεραπεία βιώνει υψηλότερα επίπεδα κατάθλιψης. Στις συγκρίσεις μεταξύ των υποομάδων που σχηματίστηκαν με βάση τα κριτήρια που τέθηκαν, στην ομάδα ΕΟ παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη δεύτερη εκτίμηση, ως προς το θεραπευτικό σχήμα {Ταμοξιφαίνη (TAM, Tamoxifen, Nolvadex, tamoxilene) έναντι όλων των άλλων, με τις ασθενείς οι οποίες ακολούθησαν σχήμα με ταμοξιφαίνη να έχουν χαμηλότερη τιμή (μέση τιμή 13,750) με στατιστική σημαντικότητα (σε επίπεδο μη κλινικής σημασίας, μέση τιμή κάτω από 16) σε σχέση με εκείνες που ακολούθησαν άλλο σχήμα (μέση τιμή 23,167) (τιμή που αξιολογείται κλινικά, μέση τιμή πάνω από 16), καθώς και μεταξύ των υποομάδων που σχηματίζονται με βάση τη διαφοροποίηση του όγκου, με την υποομάδα με στάδιο όγκου N+ (μέση τιμή 31,00) να έχει σημαντικά υψηλότερη τιμή ($p = 0,023$), ενώ οι ασθενείς με στάδιο όγκου N0 (μέση τιμή 16,60) να βρίσκονται οριακά επάνω από το όριο του 16. Τέλος, στην κατηγορία ΕΧ εμφανίζονται στατιστικά σημαντικές διαφορές στην πρώτη εκτίμηση στις υποομάδες που καθορίζονται με βάση τα χαρακτηριστικά του όγκου, τόσο τη διαφοροποίηση όσο και το Grade. Η ουσιαστική διαφοροποίηση έγκειται στο γεγονός ότι η υποομάδα με στάδιο όγκου N+ όσο και η υποομάδα με Grade 3, έχουν χαμηλότερη συνολική τιμή σε σχέση με τις υποομάδες με στάδιο όγκου N0 και Grade 1-2 αντίστοιχα.

Για την εκτίμηση των γνωστικών λειτουργιών με βάση τα αποτελέσματα του MMSE τεστ προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συνολική τιμή μεταξύ 1ης και 2ης χρονικής εκτίμησης για την ομάδα των ασθενών υπο επικουρική χημειοθεραπεία (ΕΧ).

Στην ομάδα ΕΟ παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,041$) στην πρώτη εκτίμηση της υποομάδας με βάση το θεραπευτικό σχήμα (Ταμοξιφαίνη (TAM, Tamoxifen, Nolvadex, tamoxilene) έναντι όλων των άλλων), με τις ασθενείς οι οποίες ακολούθησαν σχήμα με ταμοξιφαίνη να έχουν στατιστικά σημαντικότερα χαμηλότερη τιμή (μέση τιμή 8) σε σχέση με εκείνες που ακολούθησαν άλλο σχήμα (μέση τιμή 12), γεγονός που σημαίνει ότι η ταμοξιφαίνη επηρεάζει τις γνωστικές λειτουργίες. Στην ομάδα ΕΧ εμφανίζονται στατιστικά σημαντικές διαφορές στην πρώτη εκτίμηση στην τιμή του MMSE που φάνηκε να επηρεάζεται από το μορφωτικό επίπεδο και την ηλικία, με τις ασθενείς με υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο και μικρότερη ηλικία να παρουσιάζουν αντίστοιχα υψηλότερες τιμές στο MMSE. Τέλος, στη 2η εκτίμηση προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις υποομάδες ως προς την οικογενειακή κατάσταση και τη σταδιοποίηση του

όγκου, με τις έγγαμες και τις ασθενείς με στάδιο όγκου T 1-2 να έχουν υψηλότερη συνολική τιμή (μέση τιμή 27,8 έναντι μέσης τιμής 26,2, $p=0,041$) στο MMSE.

Για την εκτίμηση των γνωστικών λειτουργιών με βάση τα αποτελέσματα του MoCA φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p= 0,035$) στις τιμές μεταξύ 1ης ($27,05 \pm 1,87$) και 2ης ($24,10 \pm 5,74$) αξιολόγησης για την ομάδα ΕΟ, με την πρώτη εκτίμηση να έχει σημαντικά μεγαλύτερη συνολική μέση τιμή. Στη σύγκριση μεταξύ των ομάδων για την πρώτη και για τη δεύτερη εκτίμηση χωριστά, βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μέσες τιμές των τιμών μεταξύ ΦΜ ($27,40 \pm 2,03$) και ΕΧ ($24,01 \pm 4,22$), καθώς και μεταξύ ΕΟ ($27,05 \pm 1,87$) και ΕΧ (ΦΜ και ΕΟ είχαν μεγαλύτερες τιμές συγκριτικά με την ΕΧ) για τη 1η εκτίμηση ($p=0,001$), και μεταξύ ΦΜ ($27,40 \pm 2,16$) και ΕΟ ($24,10 \pm 5,74$), καθώς και ΦΜ και ΕΧ ($24,25 \pm 3,265$), (οι υγιείς γυναίκες –ΦΜ- είχαν μεγαλύτερη τιμή και στις δύο περιπτώσεις) για τη 2η εκτίμηση ($p=0,003$). Στην ομάδα ΕΟ βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με την ηλικία, το μορφωτικό επίπεδο και την επαγγελματική κατάσταση για την 1η εκτίμηση (υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο, μικρότερη ηλικία και ικανοποιητική επαγγελματική κατάσταση παρουσιάζουν μεγαλύτερη τιμή), ενώ η διαφορά παραμένει στατιστικά σημαντική και στη 2η εκτίμηση όσον αφορά στην επαγγελματική κατάσταση. Στην ομάδα ΕΧ βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην 1η εκτίμηση ως προς την ηλικία, με τις μικρότερες σε ηλικία ασθενείς να έχουν στατιστικά υψηλότερη τιμή.

Αναφορικά με την ποιότητα ζωής, στη συνολική μέση τιμή του QLQ-C30 υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p= 0,000$) μεταξύ πρώτης ($67,15 \pm 10,76$) και δεύτερης ($55,59 \pm 11,55$) εκτίμησης για την ομάδα των ασθενών υπο επικουρική χημειοθεραπεία, με τη δεύτερη εκτίμηση να καταγράφει σαφώς χαμηλότερη τιμή που αντιστοιχεί σε φτωχότερη ποιότητα ζωής. Συγκρίνοντας τους επιμέρους τομείς στους οποίους βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές φάνηκε ότι επιδεινώθηκε σημαντικά η Γνωστική Λειτουργικότητα (Cognitive Functioning), με διαφορά μεταξύ των δυο εκτιμήσεων της τάξεως των 17 μονάδων, ενώ φάνηκε να βελτιώνεται η Κοινωνική Λειτουργικότητα (Social Functioning – SF), καθώς και να παρατηρείται ύφεση των συμπτωμάτων ναυτία – έμετος, αυπνία, απώλεια της όρεξης και δυσκοιλιότητα.

Στη συνολική μέση τιμή του QLQ-BR23 τεστ, υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ πρώτης και δεύτερης εκτίμησης για την ομάδα ΕΧ. Στις υπόλοιπες διαστάσεις του τεστ παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ πρώτης και δεύτερης εκτίμησης για τη Σεξουαλική λειτουργικότητα, με τη μέση τιμή στη δεύτερη εκτίμηση να είναι σημαντικά υψηλότερη της πρώτης. Για την ομάδα των ασθενών υπό επικουρική ορμονοθεραπεία (ΕΟ), παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση ως προς τη λειτουργικότητα που

σχετίζεται με τους ρόλους (RoleFunctioning- RF), ύφεση των συμπτωμάτων ναυτίας – έμετου, πόνου και απώλειας της όρεξης και αυξήθηκαν τα συμπτώματα διάρροιας. Όσον αφορά το τεστ QLQBR-23, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές και, συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μείωση της συνολικής μέσης τιμής, μείωση της σεξουαλικής ευχαρίστησης και αύξηση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με το μαστό.

Τέλος, διερευνήθηκαν πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των ερωτηματολογίων CES-D, MMSE, MoCa με το ερωτηματολόγιο εκτίμησης γενικής ποιότητας ζωής (EORTC QLQ-C30), μεταξύ των CES-D, MMSE, MoCa και του ειδικού για το μαστό ερωτηματολόγιο εκτίμησης ποιότητας ζωής(QLQ-BR 23), στις δυο εκτιμήσεις για τις δυο ομάδες των ασθενών (EX και EO), προκειμένου να διερευνηθεί αν οι γνωστικές λειτουργίες και το επίπεδο κατάθλιψης επηρέασαν σε κάποιο βαθμό την ποιότητα ζωής των ασθενών. Επίσης, ανάλογος έλεγχος συσχετισμών πραγματοποιήθηκε και μεταξύ MMSE και MoCa με το ερωτηματολόγιο εκτίμησης της κατάθλιψης (CES-D), στις δυο εκτιμήσεις για τις δυο ομάδες των ασθενών (EX και EO), προκειμένου να διερευνηθεί αν το επίπεδο της κατάθλιψης επηρέασε τις γνωστικές λειτουργίες. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις. Η μόνη ισχυρή συσχέτιση ($r > 0,8$), στατιστικά σημαντική παρατηρήθηκε μεταξύ CES-D και αλωπεκίας (BRHL).

Η παρούσα έρευνα έδειξε ότι το είδος της ακολουθούμενης θεραπευτικής προσέγγισης (χημειοθεραπεία ή ορμονοθεραπεία) έχει σημαντική επίπτωση τόσο στην καταθλιπτική συμπτωματολογία που εμφανίζουν οι ασθενείς όσο και (σε μικρότερο βαθμό) και στη γνωστική έκπτωση με τους ασθενείς που ακολουθούν χημειοθεραπεία να παρουσιάζουν χειρότερη εικόνα και στους δύο τομείς, η οποία μάλιστα επιδεινώνεται στην δεύτερη εκτίμηση. Η ηλικία, η επαγγελματική κατάσταση, το μορφωτικό επίπεδο, η σταδιοποίηση και η διαφοροποίηση του καρκινικού όγκου φαίνεται να επηρεάζουν τόσο την παρατηρούμενη έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών όσο και την καταθλιπτική συμπτωματολογία των ομάδων των ασθενών, χωρίς όμως να καταγράφεται κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου κατάθλιψης και γνωστικών λειτουργιών για τις δυο ομάδες των ασθενών.

Οι επιπτώσεις αυτές φάνηκε να επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών κυρίως στις ασθενείς υπο επικουρική χημειοθεραπεία, στις οποίες παρατηρήθηκε σαφής επιδείνωση της Γνωστικής Λειτουργικότητας και φτωχότερη ποιότητα ζωής κατά την δεύτερη εκτίμηση. Αντίθετα για τις ασθενείς υπό επικουρική ορμονοθεραπεία παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση ως προς τη λειτουργικότητα που σχετίζεται με τους ρόλους (RoleFunctioning- RF), ύφεση των συμπτωμάτων ναυτίας – έμετου,

πόνου και απώλειας της όρεξης και αυξήθηκαν τα συμπτώματα διάρροιας, χωρίς όμως να επηρεάζεται η συνολική εικόνα της ποιότητας ζωής τους.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Ο γυναικείος μαστός αποτελεί διαχρονικά σύμβολο ομορφιάς, θηλυκότητας, σεξουαλικότητας και μητρότητας. Απεικονίσεις του μαστού ως ίδιον της γυναικείας φύσης εντοπίζονται από το 10.000 π.Χ. Πρόκειται για την αναπαράσταση της Αφροδίτης, θεότητας της γονιμότητας, λαξευμένης πάνω σε πέτρα, που ανακαλύφθηκε στο σπήλαιο Lascaux της Ν. Γαλλίας. Σύμφωνα με τη επικρατέστερη θεωρία για την προέλευση της λέξης μαστός, προκύπτει ότι εδράζεται στη λέξη μαζός κατά την Ιωνική διάλεκτο, που προέρχεται από τη λέξη μάζα, η οποία παραπέμπει εννοιολογικά στη ζύμη. Ο καρκίνος του μαστού καταγράφεται για πρώτη φορά σε Αιγυπτιακούς παπύρους, οι οποίοι χρονολογούνται από το 1600 π.Χ. Τα κείμενα αυτά δίνουν πληροφορίες για την εξάλειψη όγκων του μαστού με τη χρήση της καυτηρίασης ως θεραπευτικής μεθόδου [1].

Η Αρχαία Ελληνική Γραμματεία βρίθει αναφορών σχετικά με τον καρκίνο του μαστού. Την ίδια στιγμή, τα πολυάριθμα αναθήματα που έχουν βρεθεί στα Ασκληπεία, συνηγορούν ως προς την ύπαρξη της νόσου από εκείνη την εποχή. Η πρώτη αναφορά προέρχεται από τον Πατέρα της Ιστορίας, τον Ηρόδοτο, σύμφωνα με τον οποίο, η σύζυγος του βασιλιά της Περσίας Δαρείου του Μέγα, η Άτοσσα διαγνώστηκε με όγκο στο μαστό και κατόπιν θεραπεύτηκε από τον επιφανή Έλληνα ιατρό Δηموκλήδη [2].

Ο Πατέρας της Ιατρικής, ο Ιπποκράτης, που έζησε τον 5ο αιώνα π.Χ., εισήγαγε τον όρο «καρκίνωμα», αναφερόμενος σε όγκο στο μαστό ή άλλα μέρη του σώματος, καθώς το σχήμα του όγκου παραπέμπει σε εκείνο του καρκίνου, δηλαδή του κάβουρα. Πρέσβευε ότι οι «κρυμμένοι» καρκίνοι δεν πρέπει να αφαιρούνται χειρουργικά παρά μόνο οι έχοντες εξωτερικό έλκος, ώστε να παρατείνεται το προσδόκιμο ζωής των ατόμων [3].

Στα Ελληνο-Ρωμαϊκά χρόνια, η ενασχόληση των ιατρών της εποχής με τον καρκίνο του μαστού εξακολουθεί να υφίσταται. Η πρώτη καταγραφή στην ιστορία που αφορά τη σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού αποδίδεται στο Ρωμαίο Aulus Cornelius Celsus, που έζησε τον 1^ο αιώνα μ.Χ. Στο σύγγραμμα «De Medicina libri octo», έχει διασωθεί η πρώτη αναφορά στα κλινικά στάδια της νόσου. Πολλοί Έλληνες ιατροί της εποχής εκείνης, με πιο επιφανή το Γαληνό, ο οποίος έζησε το 2^ο αιώνα μ.Χ., προχωρούσαν στη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού μέσω χειρουργικών εκτομών, καυτηριασμών καθώς και εφαρμογής καταπλασμάτων. Ο Γαληνός, ο δεύτερος πιο φημισμένος ιατρός μετά τον Ιπποκράτη, υποστήριζε ότι ο καρκίνος του μαστού αρχικών σταδίων έχει αυξημένες πιθανότητες ίασης με την εφαρμογή συντηρητικής αγωγής, ενώ συνιστούσε χειρουργική αντιμετώπιση σε προχωρημένα στάδια της νόσου. Η πρώτη αναλυτική περιγραφή της

διαδικασίας της μαστεκτομής διασώζεται από το Γαληνό [1]. Κατά τη Βυζαντινή περίοδο, ο Παύλος ο Αιγινήτης πραγματοποίησε για πρώτη φορά εκτομή όγκου του μαστού και εν συνεχεία καυτηριασμό χωρίς να αφαιρεθεί ο μαστός. Η συγκεκριμένη μεθοδολογία προσομοιάζει με σημερινές τεχνικές [2].

Η ιατρική διανύει τη «σκοτεινή» περίοδο του Μεσαίωνα χωρίς αξιοσημείωτη πρόοδο. Φτάνοντας στο 16ο αιώνα μ.Χ., τις αρχές της Αναγέννησης, διαπιστώνεται ότι κυριαρχούν δύο «σχολές» με αποτέλεσμα οι ιατροί της εποχής να τάσσονται με διαφορετικά «στρατόπεδα». Ιατροί όπως Vesalius, Bartholome Cabrol, Michael Servetus, Gabriele Fallopio και Wilhelm Fabry von Hilden υπερθεματίζουν τη θεραπευτική μέθοδο της μαστεκτομής σε συνδυασμό με την αφαίρεση του μείζονος θωρακικού μυός και των μασχαλιαίων λεμφαδένων. Πρόκειται για την απαρχή της μαστεκτομής όπως εφαρμόζεται στις σύγχρονες κοινωνίες. Στον αντίποδα βρέθηκε ο Γάλλος ιατρός Ambroise Paré, ο οποίος στην προσπάθειά του να αποφύγει τη μαστεκτομή, την οποία θεωρούσε ως αποτρόπαια τεχνική, χρησιμοποιούσε πλάκες από μόλυβδο, χωρίς ωστόσο να επιτύχει πλήρη ίαση των ασθενών [1].

Ο 17ος αιώνας μ.Χ. χαρακτηρίζεται από μία ανακάλυψη που αποτέλεσε σταθμό στη διάγνωση του καρκίνου του μαστού. την ανακάλυψη του μικροσκοπίου από τον Antoni van Leeuwenhoek. Η ανακάλυψη αυτή θα συμβάλλει δύο αιώνες αργότερα στην ενδεδεγμένη εξέταση των καρκινικών όγκων με στόχο την ακριβέστερη διάγνωση και σταδιοποίηση της νόσου. Επικρατούσα θέση της εποχής εκείνης για την αιτιολογία του καρκίνου συνιστά η διαταραχή του λεμφικού συστήματος, η οποία αντικατέστησε την προσέγγιση της αιτιολογίας της νόσου ως προερχόμενη από αύξηση της μέλανας χολής στον οργανισμό. Ο 18ος αιώνας μ.Χ. χαρακτηρίζεται από τη δημιουργία σχολών Χειρουργικής, με πιο διαδεδομένη την Ακαδημία των Χειρουργών που ιδρύθηκε στη Γαλλία την εποχή εκείνη [1].

Στις αρχές του 19ου αιώνα μ.Χ., ο Johannes Müller προχώρησε στην ιστολογική μελέτη του καρκίνου του μαστού και παρέθεσε τους τύπους της νόσου, ενώ λίγο αργότερα ο Adolph von Hannover ασχολήθηκε με τη μελέτη των καρκινικών κυττάρων. Η εφαρμογή της αναισθησίας το 1846 και δύο δεκαετίες μετά η εισαγωγή της αντισηψίας έθεσε τη Χειρουργική σε νέες βάσεις. Η συνεισφορά του William Steward Halsted υπήρξε καθοριστική καθώς από το 1882 η μέθοδος που ανέπτυξε αναφορικά με τη ριζική μαστεκτομή καθιερώθηκε στην Ιατρική κοινότητα ως κύρια μέθοδος εκλογής των χειρουργήσιμων καρκίνων του μαστού επί έναν αιώνα. Το τέλος του 19ου αιώνα σηματοδοτούν δύο πολύ σημαντικά επιτεύγματα στην ιστορία της θεραπείας του καρκίνου εν γένει και ειδικά του μαστού, η ανακάλυψη των ακτίνων Χ από τον William Conrad

Röntgen και του ραδίου από το ζεύγος Curie. Παράλληλα, η συνεισφορά των παθολογοανατόμων εκείνης της περιόδου υπήρξε καθοριστική καθώς συνέβαλε στην εν τω βάθει μελέτη και εν συνεχεία στη θεραπεία των καρκινικών όγκων στο μαστό. Η εργασία του Beatson πάνω στην επίδραση των ορμονών στη δημιουργία καρκινικών όγκων στο μαστό έδωσε έκτοτε το έναυσμα για περαιτέρω μελέτη. Στη συνέχεια, η χημειοθεραπεία και η ανοσοθεραπεία χρησιμοποιήθηκαν επικουρικά με τις άλλες μεθόδους, έγινε η σταδιοποίηση της νόσου και ανακαλύφθηκε η μαστογραφία [1].

Η σύγχρονη προσέγγιση στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού, εστιάζει στη συντηρητική θεραπεία, η οποία χαρακτηρίζεται από περιορισμό των καρκινικών όγκων σε τοπικό επίπεδο και εφαρμογή της μικρότερης δυνατής ογκεκτομής με γνώμονα το καλύτερο δυνατό αισθητικό και λειτουργικό αποτέλεσμα. Η συντηρητική θεραπεία συνεπικουρούμενη από ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία έχουν κερδίσει έδαφος σε σύγκριση με την ολική μαστεκτομή που εφαρμοζόταν παλαιότερα. Σταδιακά, η μαστεκτομή κατά Halsted εξαιτίας των σημαντικών μειονεκτημάτων που παρουσίαζε, αντικαταστάθηκε πρώτα από τη διαφοροποιημένη μαστεκτομή κατά Patey και ακολούθως από τη μαστεκτομή κατά Veronesi, η οποία συνδυάζεται με παράλληλη αφαίρεση των μασχαλιαίων λεμφαδένων [1].

Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Ο ανθρώπινος οργανισμός απαρτίζεται από φυσιολογικά κύτταρα, τα οποία είναι υπεύθυνα για την διατήρηση του οργανισμού στη ζωή. Τα ζωντανά αυτά κύτταρα, της τάξης των εκατοντάδων εκατομμυρίων, κατ'έντολή του DNA που περιέχουν, αυξάνονται σε μέγεθος, διαιρούνται και στη συνέχεια πεθαίνουν. Η διαδικασία αυτή συντελείται με μεγαλύτερο ρυθμό μέχρι την ενηλικίωση του ατόμου, ώστε να επιτευχθεί η πλήρης ωρίμανση και ανάπτυξη των συστημάτων του οργανισμού. Μετά την ενηλικίωση, η διαίρεση των κυττάρων, πραγματοποιείται μόνο όταν καθίσταται ανάγκη, σε περιπτώσεις όπως, αναπλήρωση των νεκρών ή αλλοιωμένων κυττάρων ή επιδιόρθωση βλαβών και τραυμάτων [4].

Ωστόσο, ορισμένες φορές, ένα φυσιολογικό κύτταρο μπορεί να αρχίσει να πολλαπλασιάζεται ασταμάτητα, σχηματίζοντας νέα κύτταρα κλώνους, τα οποία παύουν να διατηρούν την εξειδικευμένη λειτουργία για την οποία προορίζονταν. Αυτή η αιφνίδια και ανεξέλεγκτη αύξηση των κυττάρων οδηγεί στη δημιουργία ενός όγκου. Ο όρος όγκος, αναφέρεται σε μία πυκνή και μη διαπερατή μάζα, η οποία αποτελείται από κύτταρα

ενωμένα τόσο ισχυρά, που σχηματίζουν συμπαγείς ιστούς. Ο διαχωρισμός των κυττάρων αυτών, δεν καθίσταται δυνατός από τον ίδιο τον οργανισμό [4-5].

Ένας όγκος μπορεί να είναι καλοήθης ή κακοήθης. Ο κακοήθης όγκος συναντάται και ως καρκίνος ή καρκίνωμα ή κακόηθες νεόπλασμα. Οι δύο τύποι όγκων διαφέρουν μεταξύ τους. Οι μεν καλοήθεις αποτελούνται από κύτταρα πανομοιότυπα μορφολογικά με τα φυσιολογικά κύτταρα. Επίσης, τα κύτταρα ενός καλοήθους όγκου είναι περιγεγραμμένα και διαθέτουν ένα περίβλημα (ινώδης κάψα), που δεν επιτρέπει την εξάπλωση και μεταφορά των κυττάρων αυτών σε άλλα μέρη του σώματος, εγκλωβίζοντάς τα. Με άλλα λόγια, ένας καλοήθης όγκος, δε διηθεί τους γύρω ιστούς και δε δίνει μεταστάσεις. Οι δε κακοήθεις όγκοι, απαρτίζονται από κύτταρα που μορφολογικά διαφοροποιούνται από τα φυσιολογικά (πρόκειται για μη φυσιολογικά κύτταρα), που διαθέτουν διαφορετική δομή και που χαρακτηρίζονται από διαφορετική συμπεριφορά και κατ'επέκταση λειτουργία σε σύγκριση με τα φυσιολογικά κύτταρα. Ειδικότερα, τα κακοήθη κύτταρα διαθέτουν μεγάλο και μη συμμετρικό πυρήνα ενώ ο πολλαπλασιασμός τους τίθεται εκτός του ελέγχου του οργανισμού, ο οποίος αδυνατεί να ενεργοποιήσει τη διαδικασία της διακοπής της κυτταρικής διαίρεσης ή τη διαδικασία της απόπτωσης με σκοπό την αποφυγή δημιουργίας περιττών κυττάρων. Επιπλέον, απουσιάζει το περίγραμμα και η ινώδης κάψα. Τα καρκινικά κύτταρα διακρίνονται επίσης για την ικανότητά τους να επηρεάζουν τα διπλανά φυσιολογικά κύτταρα, δίνοντάς τους εντολή να δημιουργήσουν τις κατάλληλες συνθήκες οι οποίες θα επιτρέψουν την ανάπτυξή τους (πχ δημιουργία αιμοφόρων αγγείων που μεταφέρουν οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά στα καρκινικά κύτταρα). Έχουν επίσης την ικανότητα να παραπλανούν το ανοσοποιητικό σύστημα αποφεύγοντας την καταστροφή τους από αυτό. Ένα ακόμη χαρακτηριστικό που διακρίνει τους κακοήθεις όγκους από τους καλοήθεις, είναι η ικανότητα καταστροφικής εισβολής σε διπλανούς ιστούς (διήθησης) και μεταφοράς μέσω του αίματος ή της λέμφου σε άλλα μέρη του οργανισμού που απέχουν κατά πολύ από την αρχική εστία εμφάνισης (μετάσταση), σε αντίθεση με τους καλοήθεις όγκους που έχουν τοπικό – στατικό χαρακτήρα. Εξαιρεση αποτελούν οι καρκίνοι του αίματος, οι οποίοι δεν εμφανίζουν τη μορφή του όγκου αλλά αναπτύσσονται με διαφορετικό τρόπο [6-7].

Και στις δύο περιπτώσεις, ένας όγκος, είναι συχνά μη επωφελής όσον αφορά τη λειτουργία και πολλές φορές την επιβίωση του οργανισμού. Όταν πρόκειται για καλοήθη όγκο, προβλήματα μπορεί να δημιουργηθούν από το μέγεθός του, η αύξηση του οποίου μπορεί να προκαλέσει τοπική βλάβη. Συγκεκριμένα, μπορεί να παρεμποδίσει την ομαλή μεταφορά υγρών και αέρα ή τη φυσιολογική λειτουργία ενός παρακείμενου υγιούς

οργάνου ή ιστού εξαιτίας της άσκησης πίεσης. Στις περιπτώσεις αυτές, κρίνεται απαραίτητη η αφαίρεσή του με χειρουργικό ή άλλο τρόπο (πχ χορήγηση φαρμάκων που θα μειώσουν ή θα εξαλείψουν πλήρως τον όγκο). Αντιθέτως, ένας κακοήθης όγκος, μπορεί να απειλήσει τη ζωή του ατόμου, λόγω της αύξησης του μεγέθους του αναπτυσσόμενος σε διπλανούς ιστούς ως διηθητικός καρκίνος ή λόγω της δυνατότητας εμφύτευσης σε απομακρυσμένα μέρη του σώματος ως μεταστατικός καρκίνος [8].

Η μετατροπή ενός φυσιολογικού κυττάρου σε καρκινικό, συμβαίνει εξαιτίας βλάβης που εμφανίζεται στο DNA, το οποίο ενυπάρχει σε κάθε κύτταρο και του δίνει εντολές για το πώς θα λειτουργήσει ακόμα και στην περίπτωση που το DNA για κάποιο λόγο καταστραφεί. Με άλλα λόγια, η διαδικασία της καρκινογένεσης έχει ως έναρξη τη μετάλλαξη ή αλλοίωση ενός ή περισσότερων γονιδίων που είναι υπεύθυνα για τη διαδικασία διαίρεσης ενός φυσιολογικού κυττάρου. Το φυσιολογικό κύτταρο, με κατεστραμμένο DNA, θα επιδιώξει την αποκατάσταση της βλάβης ή θα σταματήσει να λειτουργεί (θα πεθάνει) ενώ το καρκινικό κύτταρο, θα προβεί σε σχηματισμό νέων κυττάρων κλώνων, μη αναγκαίων για τον οργανισμό. Συνήθως οι βλάβες στο DNA αποδίδονται σε τυχαίο γεγονός (λάθος) κατά τη διαδικασία διαίρεσης του κυττάρου ή σε περιβαλλοντικά αίτια. Οι απόγονοι του ατόμου που φέρει ένα ή περισσότερα κύτταρα με μη φυσιολογικό DNA, μπορεί να φέρουν και οι ίδιοι τα κύτταρα αυτά [9].

Το ανθρώπινο DNA αποτελείται από ένα μεγάλο αριθμό γονιδίων, που αγγίζουν τις 23.000. Από το σύνολο των γονιδίων, περίπου 3000 είναι υπεύθυνα για την κωδικοποίηση πρωτεϊνών. Η καρκινογένεση εκδηλώνεται όταν τα προαναφερθέντα γονίδια δυσλειτουργούν είτε παράγοντας την αντίστοιχη πρωτεΐνη σε αφθονία ή έλλειψη είτε παράγοντας έναν παραλλαγμένο τύπο της αντίστοιχης πρωτεΐνης είτε διακόπτοντας την παραγωγή της. Στην πλειοψηφία τους οι τύποι καρκίνου σχετίζονται με απορρύθμιση της λειτουργίας ενός σχετικά μικρού αριθμού γονιδίων, που φτάνουν περίπου τα 30. Ειδικότερα, ο καρκίνος συνιστά μια πολύπλοκη διαδικασία όπου εμπλέκονται μεταλλάξεις (αλλοιώσεις) των προαναφερθέντων γονιδίων, τα οποία ευθύνονται για το διαχωρισμό, την τροποποίηση και γήρανση του κυττάρου. Πρόκειται για αλλαγές που αφορούν τη γενετική τροποποίηση του DNA αφενός και αφετέρου επιγενετικές αλλαγές, οι οποίες σχετίζονται με απορρύθμιση των συστημάτων έκφρασης του DNA [10].

Η καταπάτηση των τριών ακόλουθων κανόνων εμπλέκεται στη μεταλλαγή ενός φυσιολογικού κυττάρου σε καρκινικό. Σύμφωνα με τον πρώτο κανόνα, η διαδικασία της διαίρεσης ενός κυττάρου πραγματοποιείται κατόπιν ερεθισμού του από εξωτερικό σήμα, που μπορεί να αφορά ορμόνη ή άλλου είδους αυξητικό χαρακτηριστικό). στην περίπτωση

του καρκινικού κυττάρου, τα ογκογονίδια (γονίδια που έχουν υποστεί μετάλλαξη) προκαλούν τη δυσλειτουργία της διαδικασίας κυτταρικής διαίρεσης με αποτέλεσμα τη μη ελεγχόμενη παραγωγή πανομοιότυπων κυττάρων. Ενδεικτικά, το ογκογονίδιο CTNNB1 εντοπίζεται στον καρκίνο του μαστού σε ποσοστό περίπου 20%. Σύμφωνα με το δεύτερο κανόνα, τα ογκοκατασταλτικά γονίδια, όπως το RB1 και το TP53, ενεργοποιούν το μηχανισμό αποπτωτικού κυτταρικού θανάτου σε περιπτώσεις όπου οι συνθήκες αντιγραφής του DNA δεν είναι πρόσφορες. Η ύπαρξη μεταλλάξεων σε τέτοιου τύπου γονίδια, μπορεί να αποδειχθεί δυσχερής για τον οργανισμό καθώς δεν παρεμποδίζεται η ανεξέλεγκτη διαίρεση του κυττάρου που έχει μετατραπεί σε μη φυσιολογικό. Σύμφωνα με τον τρίτο κανόνα, το τελομερές το οποίο εμπεριέχεται στην άκρη των χρωμοσωμάτων κάθε φυσιολογικού κυττάρου, ρυθμίζει το αριθμό που ένα μητρικό κύτταρο μπορεί να διαιρεθεί, ο οποίος είναι προκαθορισμένος καθώς και περιορισμένος. Τα καρκινικά κύτταρα καταστρατηγούν αυτόν τον κανόνα επαναλήψεων χάρη στην ενεργοποίηση της τελομεράσης, ενός ενζύμου το οποίο συμβάλλει στην προσθήκη επαναλήψεων με αποτέλεσμα την ανεξάντλητη διαίρεση του καρκινικού κυττάρου [11].

Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Ο καρκίνος του μαστού αναφέρεται σε μία νόσο που προκαλείται από το μη ελεγχόμενο πολλαπλασιασμό των κυττάρων του μαστού. Είναι ένας τύπος καρκίνου, ο οποίος ενεργοποιείται μετά από μετάλλαξη την οποία έχει υποστεί ένα ή περισσότερα φυσιολογικά κύτταρα που εντοπίζονται στην ευρύτερη περιοχή του μαστού. Οι μεταλλάξεις που πραγματοποιούνται στο DNA ευθύνονται για την ενεργοποίηση των ογκογονιδίων ή την απενεργοποίηση των ογκοκατασταλτικών. Πρόκειται επομένως για κυτταρική νόσο, όπως κάθε μορφή κακοήθους όγκου [12].

Θεωρείται αναγκαία η αναφορά στην ανατομία και φυσιολογία του μαστού ώστε στη συνέχεια να γίνει περιγραφή της παθολογίας που μπορεί να εμφανίσει ο γυναικείος μαστός. Ο μαστός συνιστά μία πτυχή του δέρματος, ημισφαιρικού σχήματος, που βρίσκεται στην πρόσθια επιφάνεια του μείζονος θωρακικού μυός. Το στήθος αποτελεί χαρακτηριστικό διαφοροποίησης μεταξύ των δύο φύλων καθώς αναπτύσσεται στις γυναίκες ενώ παραμένει ατροφικό στους άνδρες, με εξαίρεση τη γυναικομαστία [13].

Η ανάπτυξη του γυναικείου μαστού έχει ως έναρξη την εφηβεία εξαιτίας της παραγωγής οιστρογόνων και προγεστερόνης. Πρόκειται για τις θηλυκές ορμόνες που παράγουν οι ωθήκες. Η πλήρης ανάπτυξη του στήθους πραγματοποιείται κατά τη

διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας, αρχίζει να μειώνεται μετά την εμμηνόπαυση, ενώ επηρεάζεται κατά τη διάρκεια της ζωής της γυναίκας από τις ορμονικές μεταβολές της εμμηνορρυσίας [14].

Σε επίπεδο ανατομικής δομής, ο μαστός αποτελείται από το μαζικό ή μαστικό αδένα και το στρώμα. Ο μαζικός αδένας έχει εκκριτικό χαρακτήρα καθώς εκεί παράγεται, μεταφέρεται και διοχετεύεται το γάλα για να καταλήξει στη θηλή κατά την περίοδο του θηλασμού. Περιλαμβάνει περίπου 20 λοβούς και τους αντίστοιχους εκφορητικούς γαλακτοφόρους πόρους. Οι λοβοί είναι αδένες οι οποίοι παράγουν γάλα ενώ οι γαλακτοφόροι πόροι αντιστοιχούν σε μικροσκοπικούς αγωγούς οι οποίοι μεταφέρουν το γάλα στη θηλή. Το στρώμα περιλαμβάνει τα αιμοφόρα και τα λεμφικά αγγεία. Περιλαμβάνει επίσης το λιπώδη και το συνδετικό ιστό μέσα στους οποίους βρίσκονται οι λοβοί και οι αγωγοί. Εξωτερικά ο μαστός καλύπτεται από δέρμα ενώ στο κέντρο του υπάρχει η θηλή από όπου εκρίνεται το γάλα και η σκουρόχρωμη περιοχή που περιβάλλει τη θηλή και ονομάζεται θηλαία άλως [15]. Ιστολογικά ο μαστικός αδένας επηρεάζεται από την ηλικία της γυναίκας. Σε νεαρές ηλικίες ο αδένας εμφανίζεται πιο πυκνός και με λιγότερο λιπώδες στρώμα σε σύγκριση με τις πιο ώριμες γυναίκες [7]. Οι μαστοί παράγουν επίσης τη λεγόμενη λέμφο, ένα υγρό που περιέχει κύτταρα και η οποία μεταφέρεται σε όλο το σώμα με τα λεμφαγγεία. Το λεμφικό σύστημα περιλαμβάνει επίσης τους λεμφαδένες οι οποίοι εμπεριέχουν κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος υπεύθυνα για να δεσμεύουν και στη συνέχεια να καταπολεμούν μικρόβια, ιούς, καρκινικά κύτταρα και οτιδήποτε άλλο θα μπορούσε να βλάψει την ομαλή λειτουργία του οργανισμού. Η λέμφος αφού φιλτραριστεί και καθαριστεί, διοχετεύεται στην κυκλοφορία του αίματος [16].

Σε επίπεδο φυσιολογίας, ο μαστός εμφανίζεται ως ορμονικά ευαίσθητος και εξαρτώμενος από τη φυσιολογική λειτουργία του ενδοκρινικού συστήματος. Ειδικότερα, η ομαλή λειτουργία και ανάπτυξη του μαστού καθορίζεται από τη φυσιολογική λειτουργία του υποθαλάμου, της υπόφυσης, των ωοθηκών, του θυρεοειδούς αδένος, των επινεφριδίων, του πλακούντα κατά τη διάρκεια της κύησης και του νευρικού συστήματος. Η ορμονοεξαρτώμενη συμπεριφορά του μαστού εντοπίζεται τόσο στον αδενικό ιστό όσο και στο συνδετικό ιστό. Συγκεκριμένα, η αυξητική ορμόνη καθώς και η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη οι οποίες εκκρίνονται από τον υποθάλαμο έχουν άμεση σχέση με την ανάπτυξη και λειτουργία του μαστού. Οι ορμόνες της υπόφυσης που συνδέονται με το μαστό κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας και επηρεάζουν τη λειτουργία του είναι η προλακτίνη και η ωκυτοκίνη. Τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη εμπλέκονται στην ανάπτυξη των μαστών που ξεκινά στην ήβη καθώς επίσης στην ωρίμανση των μαστών και

την παραγωγή γάλακτος κατά την κύηση και γαλουχία. Η λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος και των επινεφριδίων επιδρά στην παραγωγή γάλακτος από το μαστικό αδένος. Κατά την κύηση, οι ορμόνες που παράγει ο πλακούντας συμβάλλουν τόσο στην ανάπτυξη του μαστικού αδένος όσο και στη διέγερσή του για την παραγωγή γάλακτος. Διαταραχές του νευρικού συστήματος μπορεί να έχουν ως συνέπεια την προσωρινή ή μόνιμη αναστολή παραγωγής γάλακτος [17-19].

Επιδημιολογία, επίπτωση, πρόγνωση – επιβίωση του καρκίνου του μαστού

Η νόσος του καρκίνου, με πρώτη στη λίστα τις καρδιαγγειακές παθήσεις, εντάσσεται σε έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες νοσηρότητας και θνησιμότητας, σύμφωνα με δεδομένα για το 2012, που προέρχονται από μελέτες σε παγκόσμιο επίπεδο. Συγκεκριμένα, εντοπίστηκαν περίπου 14,1 εκατομμύρια νέα κρούσματα παγκοσμίως, όσον αφορά τη θνησιμότητα, 8,2 εκατομμύρια άτομα απεβίωσαν εξαιτίας του καρκίνου ενώ αναφορικά με την πρόγνωση – επιβίωση σε σχέση με τη νόσο αυτή για ένα διάστημα 5 ετών από τη στιγμή της διάγνωσης, 32,6 εκατομμύρια άτομα ζούσαν ως καρκινοπαθείς. Οι λιγότερο αναπτυγμένες χώρες, συγκέντρωσαν το 57% του συνόλου των νέων περιπτώσεων (8 εκατομμύρια κρούσματα), το 65% από το σύνολο των θανάτων από καρκίνο (5,3 εκατομμύρια θάνατοι) και το 48% του συνόλου όσον αφορά την πενταετή επιβίωση. Ηλικιακά, η συνολική συχνότητα εκδήλωσης καρκίνου εμφανίζεται ενισχυμένη κατά 25% στο ανδρικό φύλο σε σύγκριση με το γυναικείο (205 περιπτώσεις ανδρών με καρκίνο ανά 100.000 κατοίκους και 165 περιπτώσεις γυναικών με καρκίνο ανά 100.000 κατοίκους).

Ως προς τον παράγοντα γεωγραφική περιοχή, οι άνδρες υπερέχουν έναντι των γυναικών. Συγκεκριμένα, οι άνδρες εμφανίζουν σχεδόν πενταπλάσια ποσοστά καρκίνου ανά τον κόσμο (κατώτερη τιμή οι 79 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους στη Δυτική Αφρική και ανώτερη οι 365 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους στην Αυστραλία/Νέα Ζηλανδία με τον καρκίνο του προστάτη να βρίσκεται πρώτος στη λίστα) ενώ οι αντίστοιχες διακυμάνσεις στον γυναικείο πληθυσμό είναι σχεδόν τριπλάσιες (κατώτερη τιμή οι 103 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους στη Νοτιο-Κεντρική Ασία και ανώτερη τιμή οι 295 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους στη Βόρεια Αφρική).

Από την άλλη, η θνησιμότητα παρουσιάζεται ως λιγότερο μεταβαλλόμενη ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή σε σύγκριση με την προαναφερθείσα επίπτωση. Οι άνδρες εμφανίζουν κατά 15% υψηλότερη θνησιμότητα στις περισσότερες αναπτυγμένες χώρες σε

σύγκριση με τις λιγότερο αναπτυγμένες. Την ίδια στιγμή, οι γυναίκες εμφανίζουν κατά 8% υψηλότερη θνησιμότητα στις περισσότερες αναπτυγμένες χώρες από ότι στις λιγότερο αναπτυγμένες. Ειδικότερα, έχει βρεθεί ότι οι άνδρες εμφανίζουν υψηλότερη συχνότητα θανάτων στην Ανατολικο-Κεντρική Ευρώπη (173 θάνατοι ανά 100.000 κατοίκους) ενώ χαμηλότερη στη Δυτική Αφρική (69 θάνατοι ανά 100.000 κατοίκους). Το αντίθετο παρατηρείται στο γυναικείο φύλο, όπου τα υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας εντοπίζονται στη Μελανησία (119 θάνατοι ανά 100.000 κατοίκους) και την Ανατολική Αφρική (111 θάνατοι ανά 100.000 κατοίκους) ενώ τα χαμηλότερα στην Κεντρική Αμερική (72 θάνατοι ανά 100.000 κατοίκους) και τη Νοτιο-Κεντρική Ασία (65 θάνατοι ανά 100.000 κατοίκους).

Γενικότερα, σε παγκόσμιο επίπεδο, έχει βρεθεί ότι περίπου ένας στους τρεις θανάτους οφειλόμενους σε καρκίνο σχετίζονται με την υιοθέτηση ενός προτύπου διατροφικής συμπεριφοράς που αυξάνει τον κίνδυνο να νοσήσει κάποιος από καρκίνο και αφορούν, τον υψηλό δείκτη μάζας σώματος, τη χαμηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, την απουσία σωματικής άσκησης, την κατανάλωση αλκοόλ και την καπνιστική συνήθεια. Επιπλέον, χρόνιες λοιμώξεις οι οποίες είναι διαδεδομένες σε χώρες λιγότερο αναπτυγμένες συνιστούν παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση της νόσου του καρκίνου. Το 2012, το 15% των διαγνώσεων καρκίνου αποδόθηκαν σε λοιμώξεις όπως, ελικοβακτήριο του πυλωρού, ιός HPV, ιός της ηπατίτιδας Β και C και του Epstein-Barr ιού [20]. Για το έτος 2008, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, οι πιο διαδεδομένοι τύποι καρκίνου στις περισσότερες αναπτυγμένες χώρες αφορούσαν τον καρκίνο του πνεύμονα, του μαστού, του προστάτη και του παχέος εντέρου ενώ στις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες αφορούσαν τον καρκίνο στο στομάχι, το ήπαρ, τη στοματική κοιλότητα και τον τράχηλο της μήτρας [21]. Αναμένεται ότι έως το 2030, παγκοσμίως, ο αριθμός των νέων περιπτώσεων καρκίνου θα αυξηθεί αγγίζοντας τα 26,4 εκατομμύρια, καθώς και ο αριθμός των θανάτων που σχετίζονται με καρκίνο φτάνοντας 17 εκατομμύρια [22].

Αναφορικά με την επιβάρυνση από τον καρκίνο παγκοσμίως, παλαιότερα δεδομένα φανέρωσαν ότι αφορούσε σε μεγαλύτερο βαθμό τις περισσότερες αναπτυγμένες περιοχές [23], ωστόσο σύμφωνα με πιο πρόσφατα δεδομένα η επιβάρυνση από τον καρκίνο αφορά και θα εξακολουθήσει να αφορά περισσότερες τις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες [21].

Ειδικότερα, στις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες εμφανίζεται το 56% του συνόλου των νέων περιπτώσεων καρκίνου και το 64% των θανάτων που σχετίζονται με καρκίνο αντίστοιχα [20]. Λαμβάνοντας επίσης υπόψη, το γεγονός ότι οι λιγότερο αναπτυγμένες χώρες παρουσιάζουν έλλειψη σε ποιοτική, προσιτή και διαθέσιμη υγειονομική φροντίδα και

περίθαλψη, προβλέπεται δραματική και ραγδαία αύξηση της επιβάρυνσης από τον καρκίνο στις περιοχές αυτές[24].

Μελέτες που σχετίζονται με τους παράγοντες αύξησης της επιβάρυνσης από τον καρκίνο παγκοσμίως, συνδέουν την επιβάρυνση αυτή με τα ακόλουθα αίτια. Τα ίδια αίτια μπορεί να συνεισφέρουν στην αύξηση της επιβάρυνσης από τον καρκίνο στις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες. Ένας πρώτος παράγοντας που συνεισφέρει στην αύξηση της επιβάρυνσης από τον καρκίνο σχετίζεται με την παγκοσμίως ραγδαία αύξηση του πληθυσμού. Σύμφωνα με προβλέψεις, αναμένεται αύξηση του πληθυσμού από 6,7 δισεκατομμύρια κατοίκους το 2008 σε 8,3 δισεκατομμύρια το 2030. Ωστόσο, η αύξηση αυτή δεν προβλέπεται να κατανεμηθεί ισόποσα μεταξύ λιγότερο και περισσότερο αναπτυγμένων κρατών (κατά 4% στις περισσότερο αναπτυγμένες χώρες ενώ κατά 30% στις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες). Αυτή η διαφοροποίηση θα συμβάλλει στην αύξηση νέων περιστατικών καρκίνου στις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες σε σύγκριση με τις περισσότερο αναπτυγμένες χώρες. Σύμφωνα με έρευνες, η γήρανση εμφανίζει θετική συσχέτιση με την ανάπτυξη καρκίνου εξαιτίας αφενός της μειωμένης αποτελεσματικότητας των κυττάρων για αποκατάσταση των βλαβών λόγω ηλικίας και αφετέρου εξαιτίας της αθροιστικής επίδρασης στον οργανισμό των κινδύνων που σχετίζονται με ορισμένους τύπους καρκίνους οι οποίοι εμφανίζονται με την ηλικιακή αύξηση [25].

Ένας ακόμη παράγοντας που επιδρά στην αύξηση της επιβάρυνσης από τον καρκίνο στις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες αφορά την υιοθέτηση του δυτικού τρόπου ζωής από τους κατοίκους αυτούς, ο οποίος συνδέεται με μία σειρά κινδύνων. Συγκεκριμένα, το κάπνισμα ανάγεται σε έναν από τους πιο διαδεδομένους παράγοντες καρκινογένεσης. Σύμφωνα με έρευνες, η κατανάλωση καπνού παρουσιάζει αύξηση στις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες και σε συνδυασμό με το γεγονός ότι η πλειοψηφία του πληθυσμού είναι συγκεντρωμένη στις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες, υποδηλώνει ότι στις χώρες αυτές αναμένεται να αυξηθεί η επιβάρυνση από τον καρκίνο. Επίσης, η αύξηση της παχυσαρκίας (εντάσσοντας στη διατροφή περισσότερες ποσότητες κρέατος) και η υιοθέτηση καθιστικού τρόπου ζωής που παρατηρείται στους κατοίκους λιγότερο αναπτυγμένων χωρών, γεγονός που δεν ίσχυε στο παρελθόν, λειτουργεί επιβαρυντικά στην υγεία τους αυξάνοντας τις πιθανότητες για εμφάνιση καρκίνου. Συγκεκριμένα, η παχυσαρκία στους πληθυσμούς αυτούς συνδέεται με εμφάνιση μορφών καρκίνου, όπως, καρκίνο στο στομάχι, στο κόλον, στο ήπαρ, στη χοληδόχο κύστη, στο πάγκρεας και το μαστό. Η αύξηση της παχυσαρκίας στους κατοίκους αυτούς συνδέεται με την αύξηση του βιοτικού επιπέδου εξαιτίας της βελτίωσης του εισοδήματός τους [26].

Για το 2015, ο καρκίνος προκάλεσε παγκοσμίως 8,8 εκατομμύρια θανάτους, το 1/6 του συνόλου των θανάτων και αποτέλεσε τη δεύτερη αιτία θανάτου ενώ πάνω από το 50% των θανάτων από καρκίνο, συγκεκριμένα το 70% αφορούν κατοίκους λιγότερο αναπτυγμένων χωρών [27]. Ειδικότερα, οι μορφές καρκίνου που βρίσκονται πρώτες στη λίστα με τους θανάτους οφειλόμενους στον καρκίνο είναι ιεραρχικά ο καρκίνος του πνεύμονα με 1,69 εκατομμύρια θανάτους, ο καρκίνος του ήπατος με 788.000 θανάτους, ο κολοορθικός καρκίνος με 774.000 θανάτους και ο καρκίνος του μαστού με 571.000 θανάτους [26].

Ο καρκίνος του μαστού κατατάσσεται στη δεύτερη θέση παγκοσμίως σε σχέση με το σύνολο των καρκίνων. Όσον αφορά τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις γυναίκες, αυτός ο τύπος καρκίνου, θεωρείται ο πιο διαδεδομένος. Το 2012, εμφανίστηκαν 1,67 εκατομμύρια νεοδιαγνωσθέντα περιστατικά παγκοσμίως, που αποτελούν το 25% του συνόλου των διαφόρων καρκίνων. Κατέχει προεξάρχουσα θέση στο γυναικείο φύλο τόσο σε λιγότερο αναπτυγμένες περιοχές όσο και σε περισσότερο αναπτυγμένες, με συχνότητα εμφάνισης σχεδόν παρόμοια (883.000 και 794.000 προσβολές από τη νόσο αντίστοιχα) [28], γεγονός που δεν ίσχυε πριν από μία δεκαετία, όπου η νόσος προσέβαλλε περισσότερες γυναίκες του δυτικού κόσμου. Αυτές οι διαφοροποιήσεις, που είχαν παρατηρηθεί στο παρελθόν ως προς τη συχνότητα επίπτωσης ανά γεωγραφική περιοχή, παρουσίασαν μεταβολή σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε μετανάστριες οι οποίες άλλαξαν τόπο διαμονής από χαμηλού κινδύνου σε υψηλού μετά από δύο γενεές. Το γεγονός αυτό της προσαρμοστικότητας στα δεδομένα της χώρας υποδοχής, υποδεικνύει μια ισχυρότερη επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με γενετικούς παράγοντες [29]. Αναφορικά με τα ποσοστά επίπτωσης ανά γεωγραφική περιοχή για το 2012, ανήλθαν σε 96 κρούσματα στη Δυτική Ευρώπη, 92 στη Βόρεια Αμερική (σημειώνοντας τα υψηλότερα ποσοστά) ενώ περιορίστηκαν στα 27 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους στην Κεντρική Αφρική και την Ανατολική Ασία (σημειώνοντας τα χαμηλότερα ποσοστά) [28].

Όσον αφορά τη θνησιμότητα, ο καρκίνος του μαστού κατατάσσεται πέμπτος στη σειρά στη λίστα με τις αιτίες θανάτου από διάφορες μορφές καρκίνου (522.000 θάνατοι). Ο καρκίνος του μαστού ευθύνεται για το 14,3% των θανάτων από καρκίνο (324.000 θάνατοι) στις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες. Ακολουθεί επίσης, τον καρκίνο του πνεύμονα σε επίπεδο θνησιμότητας καθώς αποτελεί το 15,4% των θανάτων από καρκίνο (198.000 θάνατοι). Τα υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης από καρκίνο του μαστού στις περισσότερο αναπτυγμένες χώρες ευθύνονται για τα μικρότερα περιστατικά θανάτων γενικότερα ανά

τον κόσμο σε σύγκριση με τα ποσοστά επίπτωσης της νόσου (6 θάνατοι ανά 100.000 γυναίκες στην Ανατολική Ασία το κατώτερο, 20 θάνατοι ανά 100.000 γυναίκες στη Δυτική Αφρική το ανώτερο) [28].

Η Κίνα συνιστά ιδιαίτερη και αξιομνημόνευτη περίπτωση όσον αφορά τη νόσο του καρκίνου δεδομένου ότι συγκεντρώνει το 1/5 του παγκόσμιου πληθυσμού ενώ αντιπροσωπεύει σχεδόν το 22% των νεοδιαγνωσθέντων καρκίνων παγκοσμίως και σχεδόν το 27% των θανάτων από καρκίνο παγκοσμίως. Επιπροσθέτως, η Κίνα παρουσιάζει μία προοδευτική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης και της θνησιμότητας από διάφορους τύπους καρκίνου συμβάλλοντας σημαντικά στην επιβάρυνση από την ασθένεια αυτή παγκοσμίως. Αυτό θα μπορούσε να ερμηνευτεί μέσα από τη μελέτη των τύπων καρκίνου που είναι διαδεδομένοι στην Κίνα, οι οποίοι συνδέονται με μάλλον χαμηλά ποσοστά επιβίωσης, σε αντίθεση με τις Ηνωμένες Πολιτείες [30].

Σύμφωνα με έρευνες, από το 2010 έως και το 2015 ο καρκίνος συνιστούσε την πρώτη αιτία θανάτου στην Κίνα, οφειλόμενη σε παράγοντες όπως, η πληθυσμιακή αύξηση και η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης. Για το έτος 2015 οι εκτιμήσεις προέβλεπαν την εμφάνιση 4.292.000 νέων περιστατικών καρκίνων διαφόρων τύπων στην Κίνα και για τα δύο φύλα, ενώ ως προς τις γυναίκες, υπολογιζόταν ότι το 60% όλων των τύπων καρκίνου θα αφορούσε κατά αύξουσα σειρά, τον οισοφάγο, το παχύ έντερο, το στομάχι, τους πνεύμονες και το μαστό (15% επί του συνόλου των τύπων καρκίνου). Ηλικιακά, η διάγνωση νέων κρουσμάτων καρκίνου του μαστού στις γυναίκες, για το 2015, εντοπίζεται πρώτη στη λίστα με τους διάφορους τύπους καρκίνου, στις ηλικίες 30 έως 59 ετών, ενώ ο καρκίνος του μαστού ευθύνεται για το θάνατο της πλειοψηφίας των γυναικών που ανήκουν στην ηλικιακή ομάδα 30 έως 44 ετών. Μεταξύ 2000 και 2011, παρατηρήθηκε αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου στις γυναίκες ανά ηλικία, σε 6 από τους 10 συνηθέστερους καρκίνους (παχέος εντέρου, πνεύμονα, μαστού, τραχήλου/σώματος μήτρας και θυρεοειδούς). Ως προς τα αντίστοιχα ποσοστά επίπτωσης θνησιμότητας εντοπίστηκε αύξηση στο γυναικείο πληθυσμό σε 3 από τους 10 συχνότερους καρκίνους (μαστού, τραχήλου μήτρας και ωοθηκών) [30].

Παράγοντες στους οποίους έχουν αποδοθεί ευθύνες για την αύξηση του ποσοστού νόσησης από καρκίνο του μαστού καθώς και παχέος εντέρου στην Κίνα, σχετίζονται με την υιοθέτηση συνηθειών του δυτικού τρόπου ζωής και αποτελούν η αύξηση της παχυσαρκίας και ο περιορισμός της σωματικής δραστηριότητας. Ειδικά για τον καρκίνο του μαστού, έχει φανεί ότι η κρατική υπόδειξη για γέννηση μόνο ενός παιδιού που ισχύει από τη δεκαετία του 1970 έχει επηρεάσει το γυναικείο οργανισμό, αυξάνοντας τις πιθανότητες εμφάνισης

καρκίνου του μαστού. Όσον αφορά την πρόληψη, έγκαιρη ανίχνευση, θεραπεία και επιβίωση των καρκινοπαθών στην Κίνα εγείρονται ζητήματα που πρέπει να αντιμετωπιστούν, που σχετίζονται με τη γεωγραφική ποικιλομορφία και το μεγάλο αριθμό του πληθυσμού, που καθιστούν δυσχερή την αντιμετώπιση της νόσου ανεξάρτητα από τον τόπο διαμονής κάθε κατοίκου. Ειδικά για τον καρκίνο του μαστού, προβλέπεται ότι θα χρειαστούν 40 έτη για μαστογραφικό έλεγχο στο σύνολο των γυναικών της χώρας για τους λόγους που προαναφέρθηκαν ενώ κρίνεται αναγκαία η διοχέτευση των κρατικών κονδυλίων για την ευαισθητοποίηση και πρώιμη ανίχνευση του καρκίνου του μαστού λαμβάνοντας υπόψη τα υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε νεότερη ηλικία στην Κίνα. σε σχέση με τα αντίστοιχα χωρών με υψηλό κατά κεφαλήν εισόδημα [30].

Η νόσος του καρκίνου στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής αναδεικνύεται ως μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας, εντασσόμενη δεύτερη κατά σειρά στη λίστα με τις αιτίες θανάτου στη χώρα αυτή. Αναμένεται ότι για το έτος 2017, θα πραγματοποιηθούν 1.688.780 νέες διαγνώσεις διαφόρων τύπων καρκίνου. Ο γυναικείος πληθυσμός στις Ηνωμένες Πολιτείες διακρίνεται για μία τάση να εμφανίζει σε υψηλότερα ποσοστά καρκίνο του μαστού, του πνεύμονα και του παχέος εντέρου (που αποτελούν το 50% επί του συνόλου των καρκίνων). Ως προς τον καρκίνο του μαστού, συνιστά το 30% στο σύνολο των καρκίνων στο γυναικείο πληθυσμό, ενώ σύμφωνα με εκτιμήσεις, οι νέες διαγνώσεις μη διηθητικού καρκίνου του μαστού θα ανέλθουν στις 63.410 το 2017. Από το 1987, το ποσοστό εμφάνισης καρκίνου στις γυναίκες διατηρήθηκε σταθερό, παρά το γεγονός των μειωμένων ποσοστών που παρατηρήθηκαν στον καρκίνο του πνεύμονα και του παχέος εντέρου και των αυξημένων ποσοστών στον καρκίνο του μαστού, της μήτρας και του θυρεοειδούς. Κατά την περίοδο 2004 – 2013, η επίπτωση συχνότητας του καρκίνου του μαστού σημείωσε ελαφρά αυξημένα ποσοστά (2% ανά έτος) μεταξύ γυναικών που δεν ανήκουν στη λευκή ή στη μαύρη φυλή, ενώ μεταξύ των λευκών γυναικών δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές. Αναφορικά με τους αναμενόμενους θανάτους από τη νόσο του καρκίνου στις Ηνωμένες Πολιτείες για το έτος 2017, οι προβλέψεις αναφέρουν ότι οι θάνατοι από καρκίνο θα αγγίξουν τους 600.920. Ο αριθμός των γυναικών στις Ηνωμένες Πολιτείες που έχει νοσήσει από καρκίνο του μαστού στο παρελθόν και παραμένει εν ζωή κατά την 1^η Ιανουαρίου του 2016, ξεπέρασε τα 3,5 εκατομμύρια, συμπεριλαμβανομένων των θεραπευμένων περιστατικών και των νοσούντων [31].

Οι πιο διαδεδομένες αιτίες θανάτου από καρκίνο μεταξύ των γυναικών αφορούν τον καρκίνο του πνεύμονα, του μαστού και του παχέος εντέρου. Τα δεδομένα για το 2014, περιέλαβαν τον καρκίνο του μαστού στις σημαντικότερες αιτίες θανάτου για άτομα έως 40

ετών, συμπεριλαμβανομένων της λευχαιμίας, και του καρκίνου του εγκεφάλου. Αυτό που έχει παρατηρηθεί εδώ και δύο δεκαετίες, είναι τα χαμηλότερα ποσοστά καρκίνου σε σύγκριση με το παρελθόν, με βασικότερες αιτίες του φαινομένου, τα μειωμένα ποσοστά καπνιστικής συνήθειας και την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία, που αφορούν τον καρκίνο του πνεύμονα, του προστάτη, του παχέος εντέρου και του μαστού). Ο καρκίνος του προστάτη στους άντρες και του μαστού στις γυναίκες τυγχάνουν καλής έως και σχεδόν άριστης πρόγνωσης τις τελευταίες δεκαετίες ενώ όσον αφορά τα ποσοστά του καρκίνου του μαστού στις γυναίκες, σημείωσαν πτώση κατά 38% κατά το διάστημα 1989 – 2014 για τους προαναφερθέντες λόγους [31].

Όσον αφορά το διηθητικό καρκίνο του μαστού, πρόκειται για το είδος καρκίνο που απαντάται σε μεγαλύτερη συχνότητα μεταξύ των γυναικών που κατοικούν στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής ενώ συγκαταλέγεται μεταξύ των κυριότερων αιτιών θανάτου από καρκίνου στις γυναίκες (η 2^η αιτία θανάτου με 1^η τον καρκίνο του πνεύμονα). Εκτιμάται ότι το έτος 2017, θα διαγνωστούν 252.710 νέες περιπτώσεις διηθητικού καρκίνου του μαστού στο γυναικείο πληθυσμό των Ηνωμένων Πολιτειών. Ως προς τους εκτιμώμενους θανάτους από διηθητικό καρκίνο του μαστού στον προαναφερθέντα πληθυσμό, προβλέπεται ότι το 2017, θα χάσουν τη ζωή τους από τη νόσο 40.610 γυναίκες [32-33].

Αναφορικά με τον καρκίνο του μαστού ανά ηλικιακή ομάδα στο γυναικείο φύλο στις Ηνωμένες Πολιτείες, τα δεδομένα αναφέρουν ότι όσο αυξάνεται η ηλικία τόσο αυξάνεται η συχνότητα εμφάνισης και θνησιμότητας. Επιπλέον, σχεδόν το σύνολο των διαγνωσμένων καρκίνων του μαστού (80%) αφορά την ηλικιακή ομάδα 50 ετών και άνω, ενώ στην ίδια ηλικιακή ομάδα παρατηρείται η πλειοψηφία των θανάτων από τη νόσο αυτή, με ποσοστό που φτάνει το 89%. Κατά τη χρονική περίοδο μεταξύ 2010 με 2014, οι γυναίκες της μαύρης φυλής εμφάνισαν καρκίνο του μαστού τη στιγμή που εντοπίστηκε η νόσος, κατά μέσο όρο στην ηλικία των 59 ετών ενώ οι γυναίκες της λευκής φυλής παρουσίασαν κατά μέσο όρο σε λίγο μεγαλύτερη ηλικία καρκίνο του μαστού (63 έτη). Γενικά, το γυναικείο φύλο διαγνώστηκε κατά την προαναφερθείσα περίοδο με καρκίνο του μαστού κατά μέσο όρο στην ηλικία των 62 ετών. Αντίστοιχα, οι μαύρες γυναίκες πεθαίνουν από καρκίνο του μαστού κατά μέσο όρο 3 έτη μετά τη λήψη της διάγνωσης (70 ετών) ενώ οι λευκές γυναίκες 7 έτη μετά τη διάγνωση (70 ετών). Συνολικά για τις γυναίκες στις Ηνωμένες Πολιτείες ανεξαρτήτως φυλής, έχει βρεθεί ότι χάνουν τη ζωή τους από τη συγκεκριμένη νόσο σε ηλικία 68 ετών [32-33].

Όσον αφορά τις πιθανότητες νόσησης από καρκίνο του μαστού στις γυναίκες στις Ηνωμένες Πολιτείες καθόλη τη διάρκεια της ζωής τους (ως διάρκεια ζωής νοείται το

προσδόκιμο ζωής για τις γυναίκες στις δυτικές κοινωνίες χωρίς να αποκλείεται στο μεσοδιάστημα η πιθανότητα θανάτου από άλλη αιτία) ο κίνδυνος αγγίζει το 12,4%, όπως προκύπτει από τα διαγνωσθέντα περιστατικά κατά την περίοδο από το 2012 έως και το 2014. Ειδικότερα, μία εξηντάχρονη γυναίκα κινδυνεύει να νοσήσει από καρκίνο του μαστού εντός της επόμενης δεκαετίας σε ποσοστό 3,4% [32-33].

Ο πολυπολιτισμικός χαρακτήρας των Ηνωμένων Πολιτειών αντικατοπτρίζεται και στα ποσοστά εμφάνισης καθώς και στα ποσοστά θνησιμότητας από καρκίνου του μαστού στις γυναίκες ανά φυλή/εθνικότητα. Ειδικότερα λαμβάνοντας υπόψη τον παράγοντα φυλή/εθνικότητα, διαπιστώνεται ότι οι γυναίκες κάτοικοι των Ηνωμένων Πολιτειών που προέρχονται από την Ασία ή τα Νησιά του Ειρηνικού Ωκεανού βρίσκονται στο χαμηλότερο σημείο της λίστας όσον αφορά τα ποσοστά εμφάνισης και τα ποσοστά θνησιμότητας από τη νόσο σε σύγκριση με άλλες φυλές/εθνότητες ενώ πρώτες στη λίστα βρίσκονται οι μη ισπανόφωνες λευκές και οι μη ισπανόφωνες μαύρες γυναίκες. Δεδομένα από την περίοδο 2010 έως 2014 αναφέρουν ότι το ποσοστό επίπτωσης συχνότητας του καρκίνου του μαστού σε μη ισπανόφωνες μαύρες γυναίκες ανήλθε στο 2%, που είναι ελαφρώς μικρότερο από το αντίστοιχο των μη ισπανόφωνων λευκών γυναικών. Ωστόσο, τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν κατά την περίοδο 2011 – 2015 για το ποσοστό επίπτωσης θνησιμότητας στον ίδιο πληθυσμό, δεν εμφανίζουν ανάλογα αποτελέσματα. Στην περίπτωση αυτή, οι μη ισπανόφωνες μαύρες γυναίκες εμφανίζονται να υπερέχουν σχεδόν κατά 50% έναντι των μη ισπανόφωνων λευκών. Ο συγκεκριμένος πληθυσμός παρουσιάζει επίσης ηλικιακές διαφορές, με τις μη ισπανόφωνες μαύρες γυναίκες να κινδυνεύουν να νοσήσουν από καρκίνο του μαστού πριν τα 40 έτη. Αντιθέτως, τα ποσοστά κινδύνου εμφανίζονται ελαττωμένα στη συγκεκριμένη κατηγορία γυναικών για την ηλικιακή ομάδα 65 με 84 ετών. Ο κίνδυνος θανάτου από καρκίνο του μαστού είναι ο ίδιος στις μη ισπανόφωνες μαύρες γυναίκες καθόλη τη διάρκεια της ζωής τους. Επιπλέον, προκύπτει ότι οι γυναίκες που προέρχονται από την Ασία ή τα Νησιά του Ειρηνικού Ωκεανού εμφανίζουν υψηλότερη πενταετούς διάρκειας επιβίωση έναντι των μη ισπανόφωνων μαύρων γυναικών των Ηνωμένων Πολιτειών. Επιπλέον, παρά το γεγονός ότι η επίπτωση συχνότητα του καρκίνου του μαστού στις γυναίκες των Ηνωμένων Πολιτειών είναι μεγαλύτερη στις μη ισπανόφωνες λευκές γυναίκες συγκριτικά με τις μη ισπανόφωνες μαύρες, προκύπτει ότι οι τελευταίες υπερτερούν σε 9 από τις 43 υπό μελέτη πολιτείες [32-33].

Η παρατηρούμενη αύξηση στα ποσοστά επίπτωσης συχνότητας καρκίνου του μαστού στις γυναίκες των Ηνωμένων Πολιτειών ανά φυλή/εθνικότητα, μπορεί να ερμηνευθεί λόγω της παρουσίας παραγόντων όπως η απόκτηση παιδιών σε μεγαλύτερη

αναπαραγωγική ηλικία και η απόκτηση μικρότερου αριθμού τέκνων σε σχέση με το παρελθόν, σε συνδυασμό με την αύξηση των προληπτικών εξετάσεων (μαστογραφία) κατά τις δεκαετίες 1980-1990. Η αύξηση του καρκίνου του μαστού σε μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες κατά την προαναφερθείσα περίοδο αντικατοπτρίζει την αύξηση της παχυσαρκίας, της λήψης εμμηνοπαυσιακών ορμονών και του μαστογραφικού ελέγχου στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα. Από το 2000, άρχισε να παρατηρείται μείωση της εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες άνω των 50 ετών, γεγονός που μπορεί να οφείλεται αφενός στη μείωση της χρήσης εμμηνοπαυσιακών ορμονών καθώς συνδέθηκαν με την πρόκληση καρδιακής νόσου και καρκίνου του μαστού και αφετέρου στην ελάττωση της μαστογραφικής προληπτικής εξέτασης (το 2015 παρατηρήθηκε μείωση του μαστογραφικού ελέγχου που άγγιξε το 64%, μεταξύ των γυναικών μετά την ηλικία των 40 ετών) [32-33].

Δεδομένα από την περίοδο 2005 έως 2014 εμφανίζουν αυξητικές τάσεις στα ποσοστά συχνότητας καρκίνου του μαστού στις υπό μελέτη φυλές/εθνικότητες της Αμερικής. Συγκεκριμένα, ο καρκίνος του μαστού μεταξύ των γυναικών που προέρχονται από την Ασία ή είναι κάτοικοι των νησιών του Ειρηνικού Ωκεανού, σημείωσε αύξηση 1,7% ανά έτος, ενώ ανάλογη αύξηση παρατηρήθηκε στις μη ισπανόφωνες μαύρες γυναίκες καθώς και στις ισπανόφωνες, με ποσοστά 0,4% ανά έτος και 0,3% ανά έτος αντιστοίχως. Τα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του μαστού διατηρήθηκαν σε σταθερά επίπεδα μεταξύ των μη ισπανόφωνων λευκών γυναικών καθώς και μεταξύ των γυναικών που ανήκουν στη φυλή των ινδιάνων της Αμερικής ή των αυτοχθόνων γυναικών κατοίκων της Αλάσκας. Στην τελευταία περίπτωση, ωστόσο, τα δεδομένα δεν είναι αντιπροσωπευτικά του πληθυσμού λόγω των δυσκολιών κατά την καταγραφή περιστατικών σε δύσβατες και απομακρυσμένες γεωγραφικές περιοχές [32-33].

Η θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού μεταξύ των γυναικών της Αμερικής παρουσιάζει ελάττωση κατά 39% έως το 2015, μετά από μία περίοδο 14 ετών (1975-1989) κατά την οποία είχε σημειώσει αύξηση της τάξης του 0,4% ετησίως. Η ποσοστιαία μείωση αφορούσε όλο το εύρος των ηλικιών του γυναικείου φύλου, ωστόσο από το 2007 η μείωση γίνεται με πιο αργούς στις γυναίκες έως 50 ετών. Προληπτικές μέθοδοι όπως η μαστογραφία και θεραπευτικές τεχνικές όπως η επικουρική χημειοθεραπεία και η ορμονοθεραπεία που άρχισαν να εφαρμόζονται στην Αμερική από τη δεκαετία του 1980 καθώς και οι προσανατολισμένες σε ένα στόχο θεραπείες από τη δεκαετία του 1990, συνέβαλαν στη σημαντική μείωση των θανάτων από καρκίνο του μαστού στις γυναίκες της Αμερικής. Ωστόσο, δεν έχουν απολαύσει οι γυναίκες στο σύνολό τους τις προαναφερθείσες προληπτικές και θεραπευτικές μεθόδους. Οι φυλετικές ανισότητες υπήρξαν έντονες κατά

τις προηγούμενες δεκαετίες, στο εγγύς όμως παρελθόν άρχισε να επέρχεται σταθεροποίηση, με τα ποσοστά θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού στις μαύρες γυναίκες να υπερβαίνουν κατά 39% έναντι των λευκών για το έτος 2015 και μία γενικότερη μείωση των θανάτων στις γυναίκες που ανήκουν στις μεγάλες φυλές/εθνικότητες των Ηνωμένων Πολιτειών [32-33].

Η επίπτωση θνησιμότητας στις γυναίκες των Ηνωμένων Πολιτειών μέσα από δεδομένα για την πλειοψηφία σχεδόν των επιμέρους πολιτειών, θέτει σε ανώτερη θέση ιεραρχικά τις μη ισπανόφωνες μαύρες γυναίκες σε σχέση με τις μη ισπανόφωνες λευκές. Ειδικότερα, υπάρχουν πολιτείες όπου τα ποσοστά θανάτων είναι 60% υψηλότερα (π.χ. Λουιζιάνα). Οι λευκές γυναίκες εμφανίζουν μία τάση για υψηλότερη θνησιμότητα στις Βόρειο-Κεντρικές, Μέσο-Ατλαντικές και Δυτικές πολιτείες των Ηνωμένων Πολιτειών, ενώ η θνησιμότητα των μαύρων γυναικών είναι υψηλότερη στην Καλιφόρνια και σε ορισμένες Νοτιο-Κεντρικές και Μεσο-Ατλαντικές πολιτείες. Η διαφοροποίηση ανά γεωγραφική περιοχή αποδίδεται στους διαφορετικούς παράγοντες επικινδυνότητας και στην ενδεχόμενη πρόσβαση σε ιατρικές υπηρεσίες [32-33].

Πρόσφατες μελέτες σχετικά με τα ποσοστά επιβίωσης των γυναικών που έχουν λάβει διάγνωση για καρκίνο του μαστού στις Ηνωμένες Πολιτείες αναφέρουν ότι το 91% επιβιώνει 5 έτη μετά από τη διάγνωση, 10 έτη μετά τη διάγνωση επιβιώνει το 86% των γυναικών ενώ 15 έτη μετά επιζεί το 80%. Η επιβίωση των γυναικών με διαγνωσμένο καρκίνο του μαστού παρουσιάζει διαφορές οι οποίες καθορίζονται από το στάδιο της νόσου κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι η πενταετής επιβίωση μετά από διάγνωση της νόσου φθίνει όσο αυξάνει η επικινδυνότητα του σταδίου διάγνωσης (σε αρχικό στάδιο ανάγεται στο 99%, σε επόμενο στάδιο στο 85% και σε μεταστατικό-μακρυνό στάδιο στο 27%). Η επιβίωση από τον καρκίνο του μαστού των γυναικών στις Ηνωμένες Πολιτείες εξαρτάται από έναν ακόμη παράγοντα, το μέγεθος του όγκου. Ειδικότερα, σε γυναίκες με διάγνωση σε πρώιμο-τοπικό στάδιο της νόσου, η πενταετής επιβίωση ανέρχεται στο 95% όταν πρόκειται για όγκο μικρότερο ή ίσο με 2,0 εκατοστά ενώ όγκοι μεγέθους από 2,1 έως 5,0 εκατοστά σχετίζονται με επιβίωση που φτάνει το 85% των περιπτώσεων και όγκοι μεγέθους πάνω από 5,0 εκατοστά με το 72% των περιπτώσεων [32-33].

Τα ποσοστά επιβίωσης του καρκίνου του μαστού αναφορικά με το στάδιο της νόσου και ανά φυλή/εθνικότητα έχουν αυξηθεί κατά τα τελευταία έτη τόσο στις λευκές όσο και στις μαύρες γυναίκες κατοίκους των Ηνωμένων Πολιτειών. Τα υψηλότερα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης των γυναικών στις Ηνωμένες Πολιτείες ανά φυλή/εθνικότητα και

στάδιο της νόσου σε σχέση με το παρελθόν καθορίζονται από την εξέλιξη που παρατηρείται τα τελευταία έτη στην επιστήμη της ογκολογίας καθώς και στην εξασφάλιση της μείωσης του μεγέθους του όγκου σε κάθε στάδιο της νόσου ξεχωριστά. Ειδικότερα, τα υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης σημειώθηκαν σε γυναίκες που νοσούσαν από καρκίνο του μαστού σε περιφερειακό στάδιο (regional-stage disease), με τις λευκές γυναίκες να υπερέχουν έναντι των μαύρων. Το όφελος για τις λευκές γυναίκες εντοπίστηκε και ως προς τα πιο απομακρυσμένα στάδια της νόσου (distant – stage disease), σημειώνοντας ωστόσο μικρότερη άνοδο με άλλα στάδια ενώ όσον αφορά τον παράγοντα φυλή/εθνικότητα, οι λευκές βρέθηκαν περισσότεροι ωφελημένες από τις μαύρες. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι ανεξαρτήτως γεωγραφικής περιοχής, το υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας εντοπίζεται στις μη ισπανόφωνες μαύρες γυναίκες σε σύγκριση με τις μη ισπανόφωνες λευκές. Γενικότερα, οι λευκές γυναίκες στις Ηνωμένες Πολιτείες έχουν υψηλότερο πενταετές ποσοστό επιβίωσης σε σχέση με τις μαύρες (92% έναντι 83%), αριθμοί που αντικατοπτρίζουν τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού σε πιο προχωρημένα στάδια καθώς επίσης τη διάγνωση πιο επιθετικών καρκίνων του μαστού στις μαύρες γυναίκες. Αξίζει επίσης να αναφερθεί ότι ανεξαρτήτως σταδίου της νόσου, η υψηλότερη πενταετής επιβίωση σημειώνεται στις γυναίκες Ασιατικής καταγωγής/προερχόμενες από τα νησιά του Ειρηνικού ωκεανού και η χαμηλότερη στις μη ισπανόφωνες μαύρες γυναίκες. Παράγοντες όπως η έλλειψη οικονομικών πόρων, εκπαίδευσης και ασφαλιστικής κάλυψης σχετίζονται με χαμηλά ποσοστά επιβίωσης και θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν τις παραπάνω διαφορές μεταξύ των φυλετικών ανισοτήτων των γυναικών στις Ηνωμένες Πολιτείες [32-33].

Η Ευρώπη παρά το γεγονός ότι κατατάχθηκε στην 9^η θέση παγκοσμίως όσον αφορά το πληθυσμό, συνέβαλε με ποσοστό 25% στην παγκόσμια επιβάρυνση από τη νόσο του καρκίνου συνολικά κατά το έτος 2008. Τα διαθέσιμα στοιχεία για το 2012, ανέφεραν ότι η Ευρώπη συγκέντρωσε 3,4 εκατομμύρια ισόποσα κατανεμημένες ανά φύλο νεοδιαγνωσμένες περιπτώσεις διαφόρων τύπων καρκίνου, με πιο διαδεδομένους καρκίνους, στην 1^η θέση τον καρκίνο του μαστού (13,5% του συνόλου των καρκίνων), ακολούθως τον καρκίνο του παχέος εντέρου (13%), τον καρκίνο του προστάτη (12,1%) και τον καρκίνο του πνεύμονα στη 4^η θέση (11,9%). Σύμφωνα με εκτιμήσεις, οι προαναφερθέντες τύποι καρκίνου συμπεριελήφθησαν με ποσοστό 50,5% στην επιβάρυνση από τη νόσο συνολικά σε επίπεδο Ευρώπης. Οι πιο συχνές διαγνώσεις στους άντρες ήταν με φθίνουσα σειρά ο καρκίνος του προστάτη (22,8% του συνόλου των καρκίνων), ο ορθοκολικός καρκίνος (13,2%) και ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης (6,5%) ενώ στις γυναίκες ο καρκίνος του μαστού βρέθηκε στην πρώτη θέση (22,8), με τον καρκίνο του

πνεύμονα να έρχεται δεύτερος (12,7%) και τον καρκίνο της μήτρας να ακολουθεί με ποσοστό 6,1% στο σύνολο των καρκίνων. Οι εκτιμώμενες νέες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού παρουσίασαν διαφοροποιήσεις ανά γεωγραφική περιοχή εντός Ευρώπης το 2012. Συγκεκριμένα, οι εκτιμήσεις ανέδειξαν στην πρώτη θέση, όσον αφορά τα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του μαστού, τις χώρες της Δυτικής Ευρώπης (το Βέλγιο με 147 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους, τη Γαλλία με 137 και τις Κάτω Χώρες με 131) και τις χώρες της Βόρειας Ευρώπης (το Ηνωμένο Βασίλειο με 129, τη Δανία με 143, την Ισλανδία με 131 και τη Φινλανδία με 121). Τα χαμηλότερα ποσοστά διάγνωσης του καρκίνου του μαστού εντοπίστηκαν στις χώρες της Ανατολικής Ευρώπης (η Ουκρανία με 54 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους και η Μολδαβία με 53) [34].

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Στατιστική Υπηρεσία (Eurostat), οι θάνατοι από καρκίνο του μαστού στις γυναίκες ανήλθαν στους 92.500 το έτος 2014, σύμφωνα με δεδομένα που προήλθαν από 28 ευρωπαϊκές χώρες, αποτελώντας το 15,5% σε σχέση με το σύνολο των θανάτων από καρκίνο μεταξύ των γυναικών. Επιπλέον, βρέθηκε ότι μελετώντας όλες τις αιτίες θανάτων, ο καρκίνος του μαστού αφορούσε το 3,7% των θανάτων από τη συγκεκριμένη αιτία στο γυναικείο φύλο. Μεταξύ των κρατών μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης, τα ποσοστά παρουσίασαν διακυμάνσεις. Ενδεικτικά, το υψηλότερο ποσοστό θανάτων στο γυναικείο πληθυσμό, σημειώθηκε στην Ιρλανδία (5,1%), με το Λουξεμβούργο να ακολουθεί με ποσοστό 4,8% και τη Μάλτα με ποσοστό 4,6% ενώ στη Ρουμανία, τη Βουλγαρία και τη Λιθουανία σημειώθηκαν τα χαμηλότερα ποσοστά (το αντίστοιχο ποσοστό δεν ξεπέρασε το 3,0%) [35].

Όσον αφορά το τυποποιημένο ποσοστό θνησιμότητας στις γυναίκες με βάση τα δεδομένα από 28 κράτη για το 2014, άγγιξε το 32,6 ανά 100.000 κατοίκους ενώ στις ηλικίες 65 ετών και άνω το τυποποιημένο ποσοστό θανάτων ανήλθε στο 66,4 ανά 100.000 κατοίκους, ποσοστό που υπερβαίνει κατά πολύ το αντίστοιχο στις μικρότερες ηλικίες, όπου το ποσοστό δεν ξεπέρασε το 7,2 ανά 100.000 κατοίκους (ποσοστό αναμενόμενο διότι η διαφοροποίηση μεταξύ των ηλικιών παρατηρείται σε κάθε τύπο καρκίνου). Δεδομένα που προήλθαν από τα ενταγμένα στην Ευρωπαϊκή Ένωση κράτη, περιελάμβαναν την Κροατία και την Ιρλανδία στις πρώτες θέσεις με τα υψηλότερα τυποποιημένα ποσοστά θνησιμότητας από τον καρκίνο του μαστού στις γυναίκες (περίπου 44 ανά 100.000 κατοίκους). Από το σύνολο των κρατών μελών, σε 7 κράτη μέλη (Τσεχία, Λιθουανία, Σουηδία, Πορτογαλία, Φινλανδία, Κύπρο και Ισπανία) καταγράφηκαν τα χαμηλότερα τυποποιημένα ποσοστά θνησιμότητας, τα οποία δεν ξεπέρασαν το 30 ανά 100.000 κατοίκους. Το τυποποιημένο ποσοστό θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού στις γυναίκες

συγκρινόμενο με τον καρκίνο του πνεύμονα, υπερίσχυε σε 18 από τα 28 κράτη μέλη, με τη Λετονία και Μάλτα να βρίσκονται στις δύο πρώτες θέσεις και τη Δανία, την Ουγγαρία, το Ηνωμένο Βασίλειο, τις Κάτω Χώρες και την Ιρλανδία στις τελευταίες [35].

Η έρευνα της Eurostat σχετικά με τα ποσοστά εξιτηρίων κατόπιν διάγνωσης ή θεραπείας του καρκίνου του μαστού στα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης για το 2015, καταγράφει συνολικά 527.000 εξιτήρια, η πλειοψηφία των οποίων χορηγήθηκε στην Αυστρία και τη Γερμανία (πάνω από 200 εξιτήρια ανά 100.000 κατοίκους) ενώ τα χαμηλότερα ποσοστά καταγράφηκαν σε 13 από τα υπόλοιπα κράτη μέλη, με το χαμηλότερο ποσοστό να ανήκει στην Κύπρο (49 εξιτήρια ανά 100.000 κατοίκους) [35].

Βάσει διαθέσιμων δεδομένων από 25 κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης, το 2015, τα υψηλότερα ποσοστά νοσηλείας των νοσούντων από καρκίνο του μαστού εντοπίστηκαν στη Γερμανία και τη Λιθουανία (10 ημέρες) και τα χαμηλότερα στη Δανία (2,6 ημέρες). Σε αντιπαράθεση με το μέσο όρο διάρκειας νοσηλείας των ασθενών για θεραπεία νεοπλασμάτων γενικότερα, ο μικρότερος μέσος όρος νοσηλείας για θεραπεία καρκίνου του μαστού σημειώθηκε στην πλειοψηφία των κρατών μελών (Πορτογαλία, Ιταλία, Ισπανία, Ηνωμένο Βασίλειο, Σουηδία, Βέλγιο, Ιρλανδία, Γαλλία, Μάλτα), με εξαίρεση τη Βουλγαρία όπου τα ποσοστά ήταν τα ίδια και τη Λιθουανία, τη Γερμανία και τη Σλοβακία όπου η μέση διάρκεια παραμονής σε νοσοκομείο για θεραπεία καρκίνου του μαστού υπερίσχυσε της μέσης διάρκειας παραμονής για θεραπεία νεοπλασμάτων [35].

Τα αποτελέσματα των μελετών για το 2014 αναφορικά με τη συχνότητα προσυμπτωματικού ελέγχου για καρκίνο του μαστού στις γυναίκες κατοίκους 24 κρατών μελών, από 50 έως 69 ετών, που ελέγχθηκαν την προηγούμενη διετία, τοποθέτησαν τον έλεγχο για τη συγκεκριμένη νόσο στην πρώτη θέση με τον έλεγχο για τον ορθοκολικό καρκίνο να έπεται. Σύμφωνα με διαθέσιμα δεδομένα για το 2013, πάνω από το 80% των γυναικών ηλικίας 50 – 69 ετών στην Πορτογαλία και τη Φινλανδία έκαναν προληπτική μαστογραφία ενώ στο Ηνωμένο Βασίλειο, τη Σλοβενία, την Ισπανία και την Ιρλανδία εξετάστηκε το 75% των γυναικών. Περίπου οι μισές γυναίκες εξετάστηκαν με μαστογραφία σε έξι από τα υπόλοιπα κράτη μέλη ενώ το χαμηλότερο ποσοστό σημειώθηκε στη Ρουμανία, με μόλις 6,4% των γυναικών (δεδομένα για το 2014). Κατά το διάστημα 2009 – 2014, τα ποσοστά του προληπτικού μαστογραφικού ελέγχου ελαττώθηκαν σε 11 από τα κράτη μέλη ενώ στα μισά από τα κράτη μέλη καταγράφηκε αύξηση, με μεγαλύτερη στη Λιθουανία, τη Λετονία και τη Δημοκρατία της Τσεχίας [35].

Ο τεχνολογικός εξοπλισμός που αποσκοπεί στη τέλεση μαστογραφιών παρουσίασε διακυμάνσεις μεταξύ των κρατών που μελετήθηκαν κατά το έτος 2013. Συγκεκριμένα, ο

διαθέσιμος εξοπλισμός στην Κύπρο και την Ελλάδα ήταν ο υψηλότερος συγκριτικά με το μέγεθος του πληθυσμού των δύο χωρών. Όσον αφορά τα ποσοστά μαστογραφικής εξέτασης σε σχέση με τη διαθεσιμότητα μαστογράφων στις χώρες μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης, η Κύπρος και η Βουλγαρία κατέγραψαν τα χαμηλότερα ποσοστά ενώ η Πορτογαλία και το Λουξεμβούργο τα υψηλότερα [35].

Η Ελλάδα εμφανίζει παρόμοια στοιχεία με τις ευρωπαϊκές χώρες, σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης και τη θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού μεταξύ των γυναικών σύμφωνα με δεδομένα για το έτος 2012. Συγκριτικά με διάφορους τύπους καρκίνου, ο καρκίνος του μαστού κυριαρχεί ως η μορφή καρκίνου με τα περισσότερα κρούσματα στο γυναικείο πληθυσμό καθώς και ως η πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο στον ίδιο πληθυσμό, με δεύτερη συχνότερη μορφή και αιτία θανάτου τον ορθοκολικό καρκίνο και τρίτο κατά σειρά τον καρκίνο του πνεύμονα. Ειδικότερα, οι εκτιμώμενες, για το 2012, νέες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού στις ελληνίδες, άγγιξαν τις 364.400 ενώ τα ηλικιακά εκτιμώμενα ποσοστά ανήλθαν σε 108,8 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους. Αντιστοίχως, οι θάνατοι από καρκίνο του μαστού στις γυναίκες, για το έτος 2012, εκτιμήθηκαν σε 90.600 ενώ τα ηλικιακά τυποποιημένα ποσοστά θανάτων από καρκίνο του μαστού έφτασαν στους 22,4 θανάτους ανά 100.000 κατοίκους. Τα προγνωστικά στοιχεία για το έτος 2012, που αφορούν τις ελληνίδες που έχουν λάβει στο παρελθόν διάγνωση για καρκίνο του μαστού αναφέρουν ότι το 11,8% θα επιβιώσει ένα έτος μετά τη διάγνωση, το 34% θα τύχει τριετούς επιβίωσης και το 54,2% θα εξακολουθήσει να ζει πέντε έτη μετά τη λήψη της διάγνωσης [34].

Αιτιολογικοί παράγοντες

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί μία πάθηση χωρίς σαφή αιτιολογικό προσδιορισμό. Η νόσος συνδέεται με μία σειρά παραγόντων κινδύνου, οι οποίοι αυξάνουν είτε μεμονωμένα είτε αθροιστικά/συσσωρευτικά την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου σε μια γυναίκα κάποια στιγμή στη διάρκεια της ζωής της. Οι παράγοντες κινδύνου διαφοροποιούνται ανάλογα με τον τύπο καρκίνου. Ο καρκίνος του μαστού μπορεί να μοιράζεται κάποιους παράγοντες κινδύνου με τον καρκίνο του πνεύμονα, ωστόσο υπάρχουν ορισμένοι που συνδέονται αποκλειστικά με τη συγκεκριμένη πάθηση. Οι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου του μαστού, έχουν ταυτιστεί με τη νόσο, παρόλα αυτά, η επιστημονική κοινότητα δεν είναι ακόμα σε θέση να διαβεβαιώσει με απόλυτη σιγουριά το βαθμό στον οποίο ορισμένοι παράγοντες κινδύνου συνεισφέρουν

στην εκδήλωση της νόσου. Υπάρχουν παράγοντες που έχουν κατηγορηθεί για πρόκληση καρκίνου στο μαστό, τους οποίους μπορεί να φέρουν ορισμένες γυναίκες, ωστόσο οι γυναίκες αυτές να μη νοσήσουν ποτέ και γυναίκες που να μη διατρέχουν κανέναν κίνδυνο, τελικά να νοσούν [4,32].

Αξίζει να σημειωθεί ότι ο κίνδυνος που διατρέχει μία γυναίκα να διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού μπορεί να παρουσιάσει διακυμάνσεις εξαιτίας παραγόντων όπως η γήρανση ή τροποποιήσεις στον τρόπο ζωής. Θεωρείται ευρέως αποδεκτό ότι οι γυναικείες ορμόνες μπορεί να προκαλέσουν αύξηση των κυττάρων του μαστού, οδηγώντας σε πιθανές γονιδιακές μεταλλάξεις που έχουν ως τελική έκφραση την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων στην περιοχή. Η παρατεταμένη και συσσωρευτικού χαρακτήρα έκθεση του γυναικείου οργανισμού αναγνωρίζεται ως έχουσα πρωτεύοντα ρόλο στην ανάπτυξη καρκίνου στο μαστό. Μη ελεγχόμενοι παράγοντες όπως η πρώιμη εμμηναρχή, η καθυστερημένη εμμηνόπαυση προμηνύουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου στο μαστό. Ωστόσο, παράγοντες οι οποίοι υπόκεινται στον έλεγχο των γυναικών στους οποίους ανήκουν ενδεικτικά το βάρος, η χρήση ορμονικής αποκατάστασης κατά την εμμηνόπαυση, η τεκνοποίηση, ο θηλασμός μπορεί να επηρεάσουν, να περιορίσουν και να αναστείλουν την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού [36-37]. Εκτιμάται ότι το ένα τρίτο των καρκίνων του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μπορούν να προληφθούν διότι προέρχονται από αίτια ελεγχόμενα όπως παχυσαρκία και ορμονική αποκατάσταση. Από τα προαναφερθέντα προκύπτει το συμπέρασμα ότι, όταν μία γυναίκα βρίσκεται αντιμέτωπη με παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί για δημιουργία καρκίνου στο μαστό, αυτό σημαίνει ότι η γυναίκα αυτή ανήκει σε έναν ευπαθή πληθυσμό και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως τέτοια. Η ενημέρωση και εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας σχετικά με τους επιβαρυντικούς παράγοντες, τη σχολαστική αξιολόγηση των γυναικών υψηλού κινδύνου και την έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση σε γυναίκες που διαγνώστηκαν με τη νόσο, κρίνεται επιβεβλημένη. Προτείνεται η μέριμνα για την εντατικοποίηση της ενημέρωσης των γυναικών με σκοπό την πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση της νόσου καθώς και την ενθάρρυνση των γυναικών προς την κατεύθυνση της αλλαγής βλαβερών συνηθειών που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση της νόσου [38].

Οι επιστήμονες κατάφεραν μετά από πληθώρα μελετών, να εντοπίσουν παράγοντες οι οποίοι φαίνεται να ενεργοποιούν την έναρξη του καρκίνου του μαστού. Οι επιβαρυντικοί παράγοντες σε σχέση με τον καρκίνο του μαστού ταξινομούνται σε διάφορες κατηγορίες όπως στους παράγοντες που δεν επιδέχονται έλεγχο (ηλικία, φυλή), στους γενετικούς που κληρονομούνται από τους γονείς, σε εκείνους που οφείλονται σε περιβαλλοντικές

συνθήκες ή σε όσους σχετίζονται με ατομικές συνήθειες/συμπεριφορές (κάπνισμα, διατροφή). Οι παράγοντες κινδύνου που έχουν συνδεθεί με την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού στις γυναίκες κατηγοριοποιούνται σε δύο μεγάλες ομάδες: τους μη ελεγχόμενους και τους ελεγχόμενους παράγοντες (οι οποίοι σχετίζονται με τον τρόπο ζωής). Ακολουθούν οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου όπως έχουν προσδιοριστεί ανάλογα με τη βαρύτητα και τη συνεισφορά στις πιθανότητες εμφάνισης της νόσου [39-40].

A) Μη ελεγχόμενοι παράγοντες κινδύνου

1. Το φύλο

Το γυναικείο φύλο θεωρείται περισσότερο επιρρεπές στην εκδήλωση καρκίνου του μαστού συγκριτικά με το αντρικό, χωρίς να αποκλείεται η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου στους άντρες. Σύμφωνα με μελέτες ο επιπολασμός της νόσου στα δύο φύλα επιβαρύνει τις γυναίκες 100 φορές περισσότερο σε σχέση με τους άντρες. Ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας που δυσχεραίνει τις γυναίκες εντοπίζεται όχι τόσο στην ύπαρξη περισσότερων κυττάρων στο μαστό των γυναικών σε σχέση με το μαστό των αντρών, όσο στη ατέρμονη έκθεση του γυναικείου μαστού κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου στην παραγωγή και επίδραση των γυναικείων ορμονών (προγεστερόνη και οιστρογόνα) διάρκειας αρκετών ετών που κυμαίνεται από την έναρξη της εμμήνου ρύσεως έως την εμμηνόπαυση [41].

2. Η ηλικία

Αποτελέσματα μελετών καταδεικνύουν ότι ο καρκίνος του μαστού αποτελεί μία νόσο από την οποία κινδυνεύουν οι γυναίκες σε οποιαδήποτε ηλικία μετά την εφηβεία. Ωστόσο, η ηλικία ανάγεται σε σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα για τις γυναίκες και λειτουργεί επιβαρυντικά με την άνοδο της ηλικιακής κλίμακας. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με υπολογισμούς, η ηλικία των 70 ετών διπλασιάζει τις πιθανότητες διάγνωσης της νόσου, τα 2/3 των διηθητικών καρκίνων του μαστού εντοπίζονται σε γυναίκες μεγαλύτερες των 55 ετών, ενώ στην ηλικία κάτω των 45 ετών ο διηθητικός καρκίνος διαγιγνώσκεται στο 1/8 των περιπτώσεων [41].

3. Γονιδιακά αίτια/κληρονομικότητα

Ο καρκίνος του μαστού στις γυναίκες έχει κληρονομικό υπόβαθρο σε ποσοστό 5-10% που οφείλεται σε γονιδιακές μεταλλάξεις [42]. Τα δεδομένα αναφέρουν ότι η γενετική προδιάθεση συμβάλλει στο 30% των κρουσμάτων καρκίνου του μαστού μεταξύ των γυναικών που είναι άνω των 30 ετών [43-44].

Οι πιο διαδεδομένες γονιδιακές βλάβες που μπορεί να προκαλέσουν καρκίνο του μαστού θεωρούνται οι μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 ή BRCA2, που κληροδοτεί ο ένας ή και οι δύο γονείς στους απογόνους. Σε περιπτώσεις όπου τα κύτταρα είναι φυσιολογικά, τα συγκεκριμένα γονίδια δρουν προστατευτικά στον οργανισμό, συμβάλλοντας στην παραγωγή πρωτεϊνών που καταστρέφουν τα καρκινικά κύτταρα. Οι πιθανότητες προσβολής από καρκίνο του μαστού αυξάνονται επικίνδυνα και αγγίζουν σε ποσοστό το 80% στις γυναίκες που φέρουν στο DNA τους τα κληρονομικά μεταλλαγμένα γονίδια BRCA1 ή BRCA2 ενώ οι πιθανότητες αυτές εντοπίζονται σε μικρότερη ηλικία σε σχέση με τις γυναίκες που δεν έχουν κληρονομική προδιάθεση. Οι συγκεκριμένες γονιδιακές μεταλλάξεις ευθύνονται για την εμφάνιση καρκίνου και στους δύο μαστούς σε συνδυασμό με τον αυξημένο κίνδυνο διάγνωσης και άλλων τύπων καρκίνων, συνηθέστερα του καρκίνου των ωοθηκών [45-46].

Οι προαναφερθείσες μεταλλάξεις παρουσιάζονται σε μεγαλύτερο ποσοστό μεταξύ των γυναικών εβραϊκής καταγωγής (Ασκενάζι) [47], ενώ ακολουθούν οι γυναίκες ισπανικής καθώς και αφρικανικής καταγωγής που κατοικούν στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής. Λιγότερο συχνές κληρονομικές γονιδιακές αλλοιώσεις που μπορεί να προκαλέσουν καρκίνο του μαστού συνιστούν οι μεταλλάξεις των γονιδίων ATM, p53, CHEK2, PTEN και CDH1 [48].

4. Το οικογενειακό ιστορικό

Οι γυναίκες, των οποίων συγγενείς πρώτου βαθμού (μητέρα, αδελφή ή κόρη) έχουν λάβει διάγνωση καρκίνου του μαστού, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να διαγνωστούν και οι ίδιες με αυτή τη νόσο κάποια στιγμή στη ζωή τους [49]. Φαίνεται ότι όσο μικρότερη είναι η ηλικία όπου γίνεται η διάγνωση της νόσου σε μία γυναίκα της οικογένειας, τόσο αυξάνονται οι πιθανότητες να νοσήσουν και οι υπόλοιπες γυναίκες που συνδέονται μεταξύ με σχέση εξ' αίματος. Στην περίπτωση οικογενειακού ιστορικού με έναν συγγενή εξ αίματος με καρκίνο του μαστού ο κίνδυνος διπλασιάζεται, στην περίπτωση με δύο συγγενείς εξ αίματος η επιβάρυνση τριπλασιάζεται ενώ στην περίπτωση με συγγενή πατέρα ή αδερφό ο κίνδυνος υφίσταται χωρίς όμως να είναι γνωστός ο βαθμός επιβάρυνσης. Ανάλογα στοιχεία αναδεικνύουν την αύξηση του κινδύνου βασιζόμενα στον αριθμό περιπτώσεων καρκίνου του μαστού εντός οικογενειακού περιβάλλοντος (όσο περισσότερα τα κρούσματα τόσο

μεγαλύτερη η επιβάρυνση για τα υπόλοιπα μέλη). Ωστόσο, το ποσοστό κίνδυνου των γυναικών που έχουν στην οικογένειά τους ένα άτομο με καρκίνο του μαστού δεν ξεπερνά το 15%, γεγονός που δείχνει ότι από μόνος του ο συγκεκριμένος παράγοντας δεν είναι αρκετά ισχυρός ώστε να προκαλέσει τη νόσο [50].

5. Το ατομικό ιστορικό

Η διάγνωση καρκίνου στον ένα μαστό σε μια γυναίκα πολλαπλασιάζει τις πιθανότητες ανάπτυξης καρκίνου σε άλλο σημείο του ίδιου μαστού ή στον άλλο μαστό. Το πορογενές τοπικό καρκίνωμα μπορεί να προαναγγείλει την εμφάνιση διηθητικού καρκίνου με πιθανότητες που υπολογίζονται σε 10 φορές περισσότερες συγκριτικά με τις γυναίκες που δεν έχουν λάβει διάγνωση πορογενούς τοπικού καρκινώματος [51].

Ανάλογο κίνδυνο αντιμετωπίζουν οι γυναίκες με ιστορικό λοβιακού τοπικού καρκινώματος, παρά το γεγονός ότι το συγκεκριμένο καρκίνωμα σε ελάχιστες περιπτώσεις μετατρέπεται σε διηθητικό καρκίνο. Έχει φανεί ότι ο δείκτης κινδύνου για εκδήλωση διηθητικού καρκίνου σε κάθε μαστό είναι 7 έως 12 φορές υψηλότερος σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν εκδήλωσαν ποτέ λοβιακό τοπικό καρκίνωμα ενώ ο ετήσιος κίνδυνος ανάγεται σε ποσοστό 2% [52-53].

6. Φυλή και εθνικότητα

Ο καρκίνος του μαστού παρουσιάζει διαφορές ανάμεσα στις διάφορες φυλές και εθνικότητες. Συγκεκριμένα, είναι πιο διαδεδομένος μεταξύ των λευκών γυναικών σε σύγκριση με τις μαύρες γυναίκες, με τις τελευταίες ωστόσο να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιμότητας εξαιτίας της προσβολής από περισσότερο επιθετικούς καρκίνους. Οι πιθανότητες εμφάνισης και θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού εντοπίζονται σε μικρότερο βαθμό μεταξύ των ντόπιων αμερικανίδων καθώς και των αμερικανίδων ασιατικής και ισπανικής καταγωγής [48].

7. Η πυκνότητα του μαστού

Η πυκνή σύσταση ενός μαστού συνδέεται με υψηλότερα ποσοστά ανάπτυξης καρκίνου στο συγκεκριμένο όργανο. Η πυκνότητα ανιχνεύεται με τη μαστογραφική εξέταση που συνιστά μία μέθοδο μέτρησης της ποσότητας λιπώδους, αδενικού και συνδετικού

ιστού στους γυναικείους μαστούς. Ο κίνδυνος είναι 4 φορές μεγαλύτερος σε γυναίκες με πυκνό μαστό που καλύπτει τουλάχιστον το 75% της συνολικής επιφάνειας [54]. Αυτό ερμηνεύεται διότι ένας πυκνός μαστός αποτελείται από περισσότερο αδενικό ιστό σε σχέση με λιπώδη, γεγονός που δυσχεραίνει τη διάγνωση κατά το μαστογραφικό προληπτικό έλεγχο [55].

Αξίζει να σημειωθεί ότι σε γυναίκες ηλικίας από 40 έως 70 ετών εντοπίζεται ένα ποσοστό της τάξης του 43%, με ετερογενώς πυκνούς ή σε μεγάλο βαθμό πυκνούς μαστούς [56]. Λαμβάνοντας υπόψη και τον παράγοντα ο οποίος σχετίζεται με την επιρροή της συνδυασμένης ορμονοθεραπείας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στην πυκνότητα των μαστών (αύξηση), κρίνεται απαραίτητη η με φειδώ χορήγηση της προαναφερθείσας φαρμακευτικής αγωγής ώστε να μειωθούν οι πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε αυτή την ομάδα γυναικών [57].

8. Καλοήγη ευρήματα στο μαστό

Ο εντοπισμός αλλοιώσεων ή ογκιδίων στο μαστό κατόπιν ψηλάφησης ή κατά τη διάρκεια μαστογραφίας δε συνιστά απαραίτητα κακοήθεια. Ορισμένες ωστόσο αλλοιώσεις λειτουργούν ως προπομποί για μελλοντικές κακοήθειες βλάβες. Έχει φανεί επομένως ότι ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού συνδέεται με καλοήθεις καταστάσεις, οι οποίες μπορεί να διεγείρουν, με διαφορετική βαρύτητα η κάθε μία, την ανάπτυξη της νόσου κάποια στιγμή στη ζωή μιας γυναίκας. Τα καλοήγη ευρήματα μαστού κατηγοριοποιούνται στις ακόλουθες ομάδες, που περιλαμβάνουν τις μη πολλαπλασιαστικές βλάβες, τις πολλαπλασιαστικές βλάβες χωρίς ατυπία και τις πολλαπλασιαστικές βλάβες με ατυπία.

Στην πρώτη κατηγορία εντάσσονται η ινοκυστική ασθένεια (ίνωση ή/και κύστεις), η ήπια υπερπλασία, τα μη σκληρά αδενώματα, ο καλοήθης όγκος, το μονό θήλωμα, το νεκρωμένο λίπος, η μαστίτιδα, το απλό ινωαδένωμα και άλλοι καλοήθεις όγκοι όπως το λίπωμα, το αιμαγγείωμα και το νευρώδες βρωμίδιο. Πρόκειται για συνθήκες στις οποίες τα κύτταρα του μαστού δεν αυξάνονται ανεξέλεγκτα όπως συμβαίνει με τα καρκινικά και ο βαθμός επικινδυνότητας για ανάπτυξη καρκίνου στο μαστό φαίνεται να είναι περιορισμένος. Η δεύτερη κατηγορία αποτελείται από τη συνηθισμένη υπερπλασία των μαστικών πόρων (χωρίς ατυπία), το σύνθετο ινοαδένωμα, το σκληρό αδένωμα, τα πολλαπλά θηλώματα και την ακτινωτή ουλή. Αυτή η κατηγορία βλαβών σχετίζεται με την ανάπτυξη των κυττάρων που βρίσκονται στους πόρους ή τους λοβούς του μαστού και αυξάνουν τον κίνδυνο να νοσήσει μια γυναίκα από καρκίνο του μαστού σε διπλάσιο βαθμό σε σχέση με μια γυναίκα που δεν εμφανίζει τις προαναφερθείσες αλλοιώσεις. Η τρίτη

κατηγορία περιλαμβάνει την άτυπη υπερπλασία των πόρων και την άτυπη υπερπλασία των λοβών του μαστού και σχετίζεται με την αύξηση των κυττάρων στις προαναφερθείσες περιοχές (αλλοιωμένα κύτταρα). Οι προαναφερθείσες αλλοιώσεις σε συνδυασμό με την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού, τετραπλασιάζουν και πενταπλασιάζουν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού [58].

9. Αριθμός κύκλων εμμηνορρυσίας

Η πρώιμη εμμηναρχή (πριν τα 12 έτη) ή/και η καθυστερημένη εμμηνόπαυση (μετά τα 55 έτη) μπορεί να επιδράσει αρνητικά στο γυναικείο οργανισμό αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις γυναίκες αυτές. Φαίνεται ότι για κάθε έτος πρώιμης έναρξης της εμμηνορρυσίας και για κάθε έτος ύστερης έναρξης της εμμηνόπαυσης οι πιθανότητες εμφάνισης της νόσου σχετίζονται με αύξηση της τάξης του 5% στην πρώτη περίπτωση και της τάξης του 3% στη δεύτερη περίπτωση [59]. Η πιο μακρόχρονη έκθεση των γυναικών αυτών κατά τη διάρκεια της ζωής τους στις γυναικείες ορμόνες (οιστρογόνα και προγεστερόνη) σε σχέση που βρίσκονται εντός φυσιολογικών ορίων ευθύνεται για τον υψηλότερο βαθμού κίνδυνο για ανάπτυξη της νόσου [60].

10. Προηγούμενη ακτινοβολία στο θώρακα

Η θεραπευτική παρέμβαση που περιλαμβάνει ακτινοβολία στον άνω κορμό (θώρακας) γυναικών μετά τα 40 έτη, αποσκοπώντας στην αντιμετώπιση άλλων τύπων καρκίνου εκτός του καρκίνου του μαστού, φαίνεται να μη συμβάλλει στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Αυτό όμως δεν ισχύει για γυναίκες οι οποίες νόσησαν από καρκίνους όπως η νόσος Hodgkin ή το λέμφωμα μη Hodgkin, κατά την παιδική ή νεαρή ηλικία και στις οποίες εφαρμόστηκε ακτινοθεραπεία. Η πιο επικίνδυνη ηλικία θεωρείται η περίοδος της εφηβείας, όπου οι μαστοί βρίσκονται υπό διαδικασία ανάπτυξης. Ωστόσο, φαίνεται ότι η συμπληρωματική χορήγηση χημειοθεραπείας λόγω του ότι παρεμποδίζει για την περίοδο εκείνη την έκκριση ωοθηκικών ορμονών, ελαττώνει σημαντικά τον κίνδυνο διάγνωσης καρκίνου του μαστού στις γυναίκες αυτές.

11. Λήψη διαιθυλοστιλβεστρόλης κατά την εγκυμοσύνη

Η χορήγηση του φαρμάκου διαιθυλοστυλβεστρόλης (DES) σε έγκυες γυναίκες, κατά την περίοδο από τη δεκαετία του 1940 έως τη δεκαετία του 1970, που είχαν αυξημένο κίνδυνο αποβολής, φαίνεται να σχετίζεται με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Ανάλογο κίνδυνο διατρέχουν και οι κόρες των γυναικών αυτών [61-62].

B) Ελεγχόμενοι παράγοντες κινδύνου (σχετίζονται με τον τρόπο ζωής)

1. Ιστορικό εγκυμοσύνης

Το ιστορικό εγκυμοσύνης σε νεαρή ηλικία ή οι απόκτηση πολλών παιδιών λειτουργεί προστατευτικά απέναντι στις γυναίκες διότι κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν υπάρχει εμμηνορρυσία με αποτέλεσμα να μειώνεται ο αριθμός εμμηνορρυσιακών κύκλων κατά την αναπαραγωγική ηλικία (μειώνεται το διάστημα έκθεσης σε γυναικείες ορμόνες που παράγονται κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου) [63]. Αντίθετα, οι γυναίκες που παρέμειναν άτεκνες ή δεν είχαν ολοκληρωμένες κυήσεις ή απέκτησαν το πρώτο τους παιδί σε ηλικία άνω των 35 ετών φαίνεται να εμφανίζουν κίνδυνο για διάγνωση καρκίνου του μαστού [64].

2. Λήψη αντισυλληπτικών χαπιών

Η χρήση αντισυλληπτικών χαπιών για λόγους αποφυγής εγκυμοσύνης έχει συσχετιστεί με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, ιδιαίτερα σε γυναίκες με έναρξη της χρήσης νωρίτερα από την ηλικία των 20 ετών ή πριν την πρώτη εγκυμοσύνη [65]. Ωστόσο, η διακοπή της λήψης αυτών των χαπιών για περισσότερα από δέκα έτη περιορίζει σημαντικά τις αρνητικές επιπτώσεις της χρήσης αντισυλληπτικών. Ως εκ τούτου οι γυναικολόγοι θα πρέπει να ενημερώνουν τις γυναίκες για τους κινδύνους που συνδέονται με τη χρήση αυτών των χαπιών, να μην επιτρέπουν την παρατεταμένη χρήση τους καθώς και τις υψηλές δόσεις και να ενθαρρύνουν τις γυναίκες να χρησιμοποιούν άλλες μεθόδους αντισύλληψης [66].

3. Μετεμμηνοπαυσιακή ορμονοθεραπεία

Η θεραπεία ορμονικής αποκατάστασης χρησιμοποιείται θεραπευτικά σε σχέση με τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης και προληπτικά σε σχέση με την οστεοπόρωση σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες και έχει ενοχοποιηθεί για την επικινδυνότητά της σε σχέση με τη νόσο του καρκίνου του μαστού σε αυτή την ομάδα γυναικών. Η συνδυασμένη

ορμονοθεραπεία (οιστρογόνα και προγεστερόνη), που απευθύνεται σε γυναίκες που δεν έχουν υποστεί υστερεκτομή, φαίνεται να σχετίζεται με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού (δύο έτη μετά από τη χορήγηση των ορμονών) καθώς και με το θάνατο από καρκίνο του μαστού δεδομένου ότι οι ορμόνες αυτές μεταβάλλουν τη σύσταση των μαστών με αποτέλεσμα ο μαστογραφικός έλεγχος να δίνει ψευδώς αληθή αποτελέσματα και η διάγνωση της νόσου να μη γίνεται εγκαίρως. Η πενταετής διακοπή της αγωγής αυτής έχει φανεί ότι σχεδόν εκμηδενίζει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Η μέθοδος που εφαρμόζεται στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, που έχουν υποστεί υστερεκτομή, σχετίζεται με την αποκλειστική θεραπεία με οιστρογόνα για την ανακούφιση από τη μετεμμηνοπαυσιακή δυσφορία και την πρόληψη της οστεοπόρωσης δεν έχει φανεί να συνδέεται με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Ο κίνδυνος για καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών αυξάνεται μόνο στην περίπτωση παρατεταμένης λήψης των οιστρογόνων για διάστημα μεγαλύτερο των 10 ετών. Προτείνεται η ενημέρωση των γυναικών από τους επαγγελματίες υγείας σχετικά με τα μειονεκτήματα της ορμονοθεραπείας, η βραχυπρόθεσμη χορήγηση της χαμηλότερης δόσης ορμονών και στις δύο κατηγορίες γυναικών και η αντικατάστασή τους με άλλους τρόπους ανακούφισης από τα συμπτώματα της εμμηνοπαύσεως καθώς και πρόληψης της οστεοπόρωσης [67-68].

4. Θηλασμός

Η πρακτική του θηλασμού με διάρκεια έως περίπου 2 έτη μπορεί να μειώσει σε ένα βαθμό τον κίνδυνο να νοσήσουν οι γυναίκες από καρκίνο του μαστού κάποια στιγμή της ζωής τους. Επιπλέον, η διάρκεια του θηλασμού είναι αντιστρόφως ανάλογη του κινδύνου που σχετίζεται με τη νόσο. Ειδικότερα, φαίνεται ότι ο θηλασμός ετήσιας διάρκειας μπορεί να μειώσει την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου σε ποσοστό που φτάνει το 4%. Η μείωση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου συνδέεται με το γεγονός της μείωσης του αριθμού των εμμηνορρυσιακών κύκλων κατά την αναπαραγωγική ηλικία, δεδομένου ότι κατά την περίοδο του θηλασμού διακόπτεται με φυσιολογικό τρόπο η έμμηνος ρύση. Οι αλλαγές στη δομή των μαστών μετά τον απογαλακτισμό αποτελούν έναν επιπρόσθετο αιτιολογικό παράγοντα για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που έχουν θηλάσει τα παιδιά τους [69-70].

5. Κατανάλωση αλκοόλ

Η κατανάλωση αλκοόλ έχει φανεί ότι επιδρά αρνητικά στον οργανισμό της γυναίκας, αυξάνοντας τις πιθανότητες προσβολής από τη νόσο του καρκίνου του μαστού. Στην περίπτωση της κατανάλωσης ενός ποτού ημερησίως έχει επιβεβαιωθεί ότι ο κίνδυνος αυξάνεται κατά 7 – 10%. Η κατανάλωση αλκοόλ σε καθημερινή βάση από την εφηβική περίοδο δρα πολλαπλασιαστικά ως προς τις πιθανότητες εκδήλωσης της νόσου. Σύμφωνα με τις συστάσεις της ιατρικής κοινότητας, η κατανάλωση ενός αλκοολούχου ποτού ημερησίως αποτελεί το επιτρεπτό και ασφαλές όριο για τις γυναίκες, καθώς έχει φανεί ότι η μεγαλύτερη κατανάλωση (δύο έως πέντε ποτά ημερησίως) σχεδόν διπλασιάζει τον κίνδυνο να διαγνωστεί μια γυναίκα με καρκίνο στο μαστό. Επιπλέον, φαίνεται ότι οι γυναίκες που καταναλώνουν αλκοόλ πριν από την πρώτη εγκυμοσύνη, θέτουν σε κίνδυνο τον οργανισμό τους αυξάνοντας τις πιθανότητες εμφάνισης της νόσου κάποια στιγμή της ζωής τους. Τα παραπάνω ευρήματα στηρίζονται στο ότι το αλκοόλ αυξάνει τη συγκέντρωση των επιπέδων οιστρογόνων και των ανδρογόνων στο αίμα [71-73].

6. Βάρος πάνω από το φυσιολογικό ή παχυσαρκία

Οι εμμηνοπαυσιακές υπέρβαρες γυναίκες, κινδυνεύουν 1,5 φορές περισσότερο από εκείνες με φυσιολογικό βάρος, να εμφανίσουν καρκίνο του μαστού ενώ το ποσοστό αυτό διπλασιάζεται στις γυναίκες που εντάσσονται στην κατηγορία των υπέρβαρων.

Ο κίνδυνος στις γυναίκες αυτές είναι αυξημένος διότι ενώ κατά την αναπαραγωγική ηλικία τα οιστρογόνα παράγονται κατά βάση από τις ωοθήκες και λιγότερο από το λιπώδη ιστό, αυτή η διαδικασία αντιστρέφεται κατά την εμμηνοπαυσιακή περίοδο όπου η παραγωγή οιστρογόνων επισυμβαίνει αποκλειστικά από το λιπώδη ιστό. Συμπεραίνεται ότι η αύξηση του λιπώδους ιστού μετά την εμμηνοπαυση υποδηλώνει την αύξηση της παραγωγής οιστρογόνων, που με τη σειρά της θέτει σε υψηλό κίνδυνο την υγεία των γυναικών. Επιπλέον, έχει φανεί ότι οι εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, το βάρος των οποίων αυξήθηκε κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής κατά 5 κιλά, κινδυνεύουν σε μεγαλύτερο βαθμό να νοσήσουν από καρκίνο του μαστού (κατά 11%) συγκριτικά με τις γυναίκες που ήταν παχύσαρκες από την παιδική ηλικία. Επιπλέον, η νόσος του διαβήτη τύπου II μπορεί να προκαλέσει καρκίνο του μαστού στις γυναίκες αυξάνοντας τον κίνδυνο κατά 16%.

Ένας ακόμη παράγοντας, η συγκέντρωση του λίπους στην περιοχή γύρω από τη μέση επιδρά περισσότερο αρνητικά συγκρινόμενος με την εναπόθεση περισσότερου λίπους στην περιοχή των γοφών και των μηρών. Οι συστάσεις των ειδικών αναφέρουν ότι η διατήρηση ενός φυσιολογικού βάρους και η σωματική δραστηριότητα μπορεί να λειτουργήσει ως ασπίδα προστασίας απέναντι στον καρκίνο του μαστού [74-77].

7. Σωματική δραστηριότητα

Η άσκηση μπορεί να ελαττώσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις γυναίκες. Σύμφωνα με έρευνες, το έντονο περπάτημα διάρκειας από μία ώρα και δεκαπέντε λεπτά έως δυόμιση ώρες εβδομαδιαίως φαίνεται να λειτουργεί προστατευτικά στις γυναίκες (ο κίνδυνος μειώνεται σε ποσοστό 10-20%). Η προστασία που παρέχει η άσκηση στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αυξάνεται όσο πιο εντατική και συχνή είναι η άσκηση. Οι ειδικοί συνιστούν στις γυναίκες τη σωματική δραστηριότητα με τη μορφή περπατήματος τουλάχιστον 5 φορές εβδομαδιαίως με διάρκεια από 45 έως 60 λεπτά, ώστε να διατηρηθεί το βάρος των γυναικών σε φυσιολογικά επίπεδα, γεγονός που έχει προστατευτική δράση απέναντι στον καρκίνο του μαστού (μειώνει τον κίνδυνο κατά 14%) [78-80].

8. Κάπνισμα

Το κάπνισμα φαίνεται να λειτουργεί επιβαρυντικά ως προς την εμφάνιση καρκίνου του μαστού στις γυναίκες. Οι γυναίκες που επιδεικνύουν μακροχρόνια καπνιστική συνήθεια καθώς και οι γυναίκες στις οποίες η έναρξη του καπνίσματος προηγείται της πρώτης εγκυμοσύνης βρίσκονται αντιμέτωπες με πιθανότητα εμφάνισης της νόσου της τάξης του 21%. Ειδικότερα, οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, που καταναλώνουν ένα πακέτο τσιγάρων την ημέρα επί εννέα έτη, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο κατά 60%, ωστόσο όσες διακόψουν εγκαίρως το κάπνισμα, αποκλείουν το συγκεκριμένο παράγοντα κινδύνου, ο οποίος είναι πλέον μη απειλητικός για τη ζωή τους. Οι εμμηνοπαυσιακές γυναίκες εμφανίζουν μειωμένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού κατά 50%, ωστόσο οι γυναίκες που εκτίθενται σε παθητικό κάπνισμα διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο να νοσήσουν πριν την ένταξη στην μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο [81].

Σύμφωνα με μελέτη του 2005, η συνεισφορά της κατανάλωσης αλκοόλ, της παχυσαρκίας και της απουσίας σωματικής άσκησης στα ποσοστά θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού σε παγκόσμιο επίπεδο ήταν σημαντική καθώς το 21% των θανάτων από καρκίνο του μαστού αποδόθηκε στους προαναφερθέντες παράγοντες. Οι χώρες με υψηλό κατά κεφαλήν εισόδημα δέχτηκαν τη μεγαλύτερη επιβάρυνση (27%) ενώ οι γυναίκες με μεγαλύτερο δείκτη μάζας σώματος (παχύσαρκες) διέτρεχαν τον υψηλότερο κίνδυνο θανάτου από καρκίνο του μαστού εξαιτίας του σωματικού τους βάρους. Από την άλλη, η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας λειτούργησε επιβαρυντικά στις γυναίκες που προέρχονται από χώρες με μεσαίο ή χαμηλό κατά κεφαλήν εισόδημα σε ποσοστό 10% ενώ

οι προαναφερθέντες παράγοντες ευθύνονταν για το 18% του συνόλου εμφάνισης καρκίνου του μαστού.

Η συνεχώς αυξανόμενη υιοθέτηση δυτικών διατροφικών συνηθειών από τις γυναίκες των αναπτυσσόμενων χωρών, χωρίς να παραβλέπονται και άλλοι παράγοντες όπως η μετάθεση της τεκνοποίησης σε μεγαλύτερη ηλικία και η μείωση της διάρκειας θηλασμού των παιδιών, μπορούν να ερμηνεύσουν ως ένα βαθμό την άνοδο των περιπτώσεων που νοσούν από καρκίνο του μαστού στις εν λόγω χώρες [82].

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ - ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Οι όγκοι του μαστού κατατάσσονται σε κατηγορίες με βάση τα ακόλουθα κριτήρια [83-84]:

A) Ιστός γένεσης:

1. **Επιθηλιακοί όγκοι** (καρκίνοι): οι όγκοι που πηγάζουν από το επιθήλιο των πόρων ή των λοβών του μαστού.
2. **Μη επιθηλιακοί όγκοι** (σαρκώματα): οι όγκοι που πηγάζουν από τον ενδιάμεσο ιστό (αγγεία, νεύρα).

B) Βάθος διήθησης:

1. **Διηθητικοί όγκοι:** οι όγκοι που διαπερνούν τα τοιχώματα του επιθηλίου και διηθούν τις άλλες περιοχές του μαστού.
 - *Πορογενές καρκίνωμα (Ductalcarcinoma):* θεωρείται ο τύπος καρκίνου του μαστού με την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης που φτάνει το 80%, ο οποίος εδράζεται στο επιθήλιο των πόρων του μαστού. Ακολουθούν το μυελοειδές, το κολλοειδές και το σωληνώδες καρκίνωμα.
 - *Λοβιακό καρκίνωμα (Lobularcarcinoma):* εμφανίζεται στο 8 με 10% των περιπτώσεων διηθητικών καρκίνων, προέρχεται από το επιθήλιο των λοβών

του μαστού, συνήθως είναι αμφοτερόπλευρο και παρουσιάζει καλύτερη πρόγνωση έναντι άλλων.

- *Θηλώδεις καρκίνωμα (Papillary Carcinoma)*
- *Νόσος Paget της θηλής* : συνιστά κακοήγη όγκο που αγγίζει το 1 έως 3% του συνόλου των κακοηθών κρουσμάτων. Η θηλή εμφανίζει εκζεματοειδή βλάβη με ή άνευ όγκου.
- *Σωληνώδεις καρκίνωμα (Tubular Carcinoma)*
- *Φλεγμονώδης καρκίνος*: αποτελεί το 1 έως 4% του συνόλου των κακοηθών κρουσμάτων με προσβολή των μασχαλιαίων λεμφαδένων και υψηλά αρνητική πρόγνωση. Πρόκειται για αδιαφοροποίητο καρκίνο με ύπαρξη μεταστάσεων σε ποσοστό μεταξύ 17 και 36% κατά τη διάγνωση.
- *Μυελοειδές καρκίνωμα (Medullary Carcinoma)*
- *Βλεννώδεις καρκίνωμα (Colloid Carcinoma)*

2. **Μη διηθητικοί όγκοι (insitu)**: οι όγκοι που δεν διηθούν τη βασική μεμβράνη και βρίσκονται περιορισμένοι εντός του επιθηλίου των πόρων ή των λοβών.

- *Πορογενές τοπικό καρκίνωμα (Ductal carcinoma In Situ, DCIS)*: προκαρκινοματώδης βλάβη με μέγεθος από 2mm έως και αρκετά εκατοστά, πλήττει τις γυναίκες μετά τα 50 έτη, εμφανίζεται πιο συχνά από ότι το λοβιακό τοπικό καρκίνωμα, στο 80% των περιπτώσεων είναι μη ψηλαφητό, μετά από 10 έτη συνύπαρξης με διηθητικό όγκο ο κίνδυνος μεταλλαγής σε διηθητικό αγγίζει το 25 με 30%.

- *Λοβιακό τοπικό καρκίνωμα (Lobular carcinoma In Situ, LCIS)*: συνιστά δείκτη υψηλού κινδύνου για δημιουργία μεταστατικού καρκίνου, πλήττει τις γυναίκες μετά τα 40 έτη, η πιθανότητα μετεξέλιξης σε διηθητικό όγκο φτάνει το 20%.

Γ) Προσδιορισμός θέσης:

1. **Πολυεστιακοί:** ο καρκινικός όγκος εντοπίζεται σε διάφορα σημεία εντός του ίδιου τεταρτημόριου.
2. **Πολυκεντρικοί:** ο καρκινικός όγκος εντοπίζεται σε πάνω από ένα τεταρτημόρια εντός του ίδιου μαστού.
3. **Αμφοτερόπλευροι:** ο καρκινικός όγκος εντοπίζεται και στους δύο μαστούς.
4. **Ανάλογα με το μαστό:** ο καρκινικός όγκος προσβάλλει περισσότερο τον αριστερό μαστό των γυναικών.
5. **Ανάλογα με τα τεταρτημόρια του μαστού:** ο καρκινικός όγκος προκαλεί αλλοιώσεις σε ποσοστό 45% στο άνω έξω τεταρτημόριο του μαστού, 15% στο άνω έσω, 5% στο κάτω έσω και 25% στη θηλή.

ΣΤΑΔΙΑ ΝΟΣΟΥ

Αφού έχει προηγηθεί ιστολογική διάγνωση του εντοπιζόμενου ογκιδίου στο μαστό μιας γυναίκας (κλινική εξέταση και παθολογοανατομική διάγνωση) ακολουθεί η διαδικασία της σταδιοποίησης του όγκου. Η διαδικασία αυτή αναφέρεται στην περιγραφή της εμβέλειας στην οποία εκτείνεται ο υπό βλάβη μαστικός ιστός και στην κατάταξη του κακοήθους όγκου λαμβάνοντας υπόψη την ανατομική έκτασή του. Η αξιολόγηση της ανατομικής έκτασης που καταλαμβάνει ένας όγκος εμπίπτει σε ορισμένα κριτήρια όπως ο διηθητικός ή μη χαρακτήρας του καρκινικού όγκου, το μέγεθός του, ο αριθμός των λεμφογαγγλίων που έχουν προσβληθεί και η ανίχνευση πιθανής επέκτασης του όγκου σε περιοχές του σώματος πέραν του μαστικού αδένος. Η εξακρίβωση του σταδίου στο οποίο εντάσσεται ένας καρκινικός όγκος μετά τον εντοπισμό του, θεωρείται υψίστης σημασίας, δεδομένου ότι η ακριβής εύρεση του βαθμού εξάπλωσης ενός καρκινικού όγκου, συντελεί στην αποτελεσματική πρόγνωση και θεραπεία του [85].

Ο εντοπισμός τυχόν μεταστάσεων που οφείλονται σε επέκταση των καρκινικών κυττάρων, τα οποία προηγουμένως έχουν ανιχνευθεί στο μαστό, επιτυγχάνεται μέσα από την εφαρμογή διαφόρων τύπων εξέτασης. Οι απεικονιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την εξακρίβωση πιθανής μετάστασης καρκινικού όγκου αρχικά εντοπισμένου στο μαστό, σε άλλα μέρη του σώματος περιλαμβάνουν την ακτινογραφία θώρακος με σκοπό την ανίχνευση μετάστασης στους πνεύμονες, τις εκτεταμένες μαστογραφίες για τον έλεγχο του μαστού στο σύνολό του και τον εντοπισμό βλαβών και σε

άλλα σημεία πέραν του αρχικού, την ανίχνευση οστών (Bonescan, εξέταση που αποσκοπεί στην εξακρίβωση τυχόν μεταστάσεων στα οστά), την αξονική τομογραφία (Computed Tomography – CT) για τον έλεγχο εξάπλωσης καρκινικών κυττάρων σε άλλα όργανα (σε συνδυασμό ή μη με ταυτόχρονη τέλεση βιοψίας με βελόνα), τη μαγνητική τομογραφία (Magnetic resonance imaging – MRI) για τον προσδιορισμό τυχόν βλαβών και σε άλλα σημεία του μαστού ή για την εξέταση του αντίθετου μαστού ή άλλων οργάνων (εγκέφαλος, νωτιαίος μυελός), τον υπέρηχο, την Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography - PET) καθώς και αιματολογικές εξετάσεις [85].

Το πιο διαδεδομένο σύστημα που ακολουθείται κατά τη φάση προσδιορισμού του σταδίου στο οποίο ανήκει ένας καρκινικός όγκος, όπου περιγράφεται ο βαθμός έκτασης του όγκου στον ανθρώπινο οργανισμό, καλείται ταξινόμηση καρκινικών όγκων TNT. Το συγκεκριμένο τυποποιημένο σύστημα προέρχεται από την Αμερικανική Μεικτή Επιτροπή για τον Καρκίνο (American Joint Committee on Cancer -AJCC), λαμβάνει υπόψη τα κλινικά ευρήματα (όγκου και λεμφαδένων) καθώς και την ύπαρξη ή όχι μεταστάσεων σε απομακρυσμένους λεμφαδένες ή όργανα και απαρτίζεται από αλφαριθμητικούς κωδικούς ανάλογα με το στάδιο εντοπισμού ενός κακοήθους όγκου. Η σταδιοποίηση της νόσου με βάση το διεθνώς αποδεκτό κλινικό σύστημα ταξινόμησης TNT αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για τους ειδικούς καθώς επιτρέπει την ανταλλαγή πληροφοριών μεταξύ των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων, προσφέρει πληροφορίες για την πρόγνωση της νόσου, συμβάλλει στην εκλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής και βοηθά στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας που έχει επιλεγεί [85].

Τα αρχικά **TNM** αντιστοιχούν στις λέξεις **Tumour, Lymph Nodes και Metastasis** και η ταξινόμηση των όγκων βασίζεται στα ακόλουθα στάδια [85]:

- Το **T (από 0 έως 4)** αντιστοιχεί στο μέγεθος του αρχικού καρκινικού όγκου και εξετάζει το ενδεχόμενο προσβολής των διπλανών ιστών (δέρμα ή θωρακική περιοχή υπό του μαστού). Αριθμοί μεγαλύτεροι του 4 υποδηλώνουν όγκο μεγαλύτερου μεγέθους ή/και εκτεταμένη εξάπλωση του όγκου σε κοντινούς ιστούς.
- Το **N(από 0 έως 3)** περιγράφει τις βλάβες που έχουν σημειωθεί σε περιφερειακούς λεμφαδένες κοντά στο μαστό και αριθμεί τους λεμφαδένες αυτούς.
- Το **M(από 0 ή 1)** αναφέρεται σε μεταστάσεις που εντοπίζονται σε άλλα όργανα σε απομακρυσμένες περιοχές από το μαστό (όπως πνεύμονες ή οστά).

Ο αρχικός όγκος ταξινομείται στις ακόλουθες κατηγορίες (T):

- **Tx:** Ο αρχικός όγκος θεωρείται μη αξιολογήσιμος.
- **T0:** Μη σημαντικά ευρήματα αρχικού όγκου.
- **Tis (όγκος παρών):** Ανίχνευση τοπικού μη διηθητικού καρκινώματος – Carcinomainsitu (πορογενούς – DCIS ή λοβιακού – LCIS ή ασθένεια Paget της θηλής χωρίς σχετική μάζα όγκου).
- **T1:** Η διάμετρος του όγκου αντιστοιχεί σε διάμετρο ≤ 2 cm.
- **T2:** Ο όγκος κυμαίνεται μεταξύ 2 και 5 cm.
- **T3:** Ο όγκος ξεπερνά τα 5 cm.
- **T4:** Ο όγκος ανεξαρτήτως μεγέθους εντοπίζεται στο θωρακικό τοίχωμα ή το δέρμα. Σε αυτή την κατηγορία εντάσσεται και ο φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού (Inflammatory breastcancer).

Σταδιοποίηση περιφερειακών λεμφαδένων (N):

Ο προσδιορισμός του κάθε σταδίου N καθορίζεται από τον αριθμό των καρκινικών κυττάρων που εντοπίζονται στους κοντινούς λεμφαδένες και από την απόσταση που υπάρχει μεταξύ τους. Ειδικότερα, το πρωτόκολλο αναφέρει ότι το στάδιο N αλλάζει όταν

- Η περιοχή επέκτασης των καρκινικών κυττάρων περιλαμβάνει τουλάχιστον 200 κύτταρα ή απέχουν μεταξύ τους τουλάχιστον 0,2 mm όπως προκύπτει από εξέταση των κυττάρων σε μικροσκόπιο. Η συντομογραφία « i+ » υποδηλώνει τη χρήση της τεχνικής της ανοσοϊστοχημείας για τον καθορισμό των κοντινών περιοχών με καρκινικά κύτταρα, ενώ η συντομογραφία « mol + » αφορά τη χρήση της τεχνικής PCR.
- Η περιοχή επέκτασης των καρκινικών κυττάρων κυμαίνεται μεταξύ 0,2 mm (ή 200 κύτταρα) και 2 mm (μικρομεταστολή ή μικρομετάσταση).

- Η περιοχή επέκτασης των καρκινικών κυττάρων ξεπερνά τα 2mm (μακρομεταστολή μετάσταση). Στην περίπτωση αυτή επηρεάζεται η πρόγνωση.

Οι περιφερειακοί λεμφαδένες ταξινομούνται στις ακόλουθες κατηγορίες (N):

- NX: Οι περιφερειακοί λεμφαδένες θεωρούνται μη αξιολογήσιμοι ως προς την ύπαρξη καρκινικών κυττάρων.
- N0: Οι περιφερειακοί λεμφαδένες είναι άνευ καρκινικών κυττάρων.

N0 (i +): Ίχνη καρκινικών κυττάρων ανιχνεύονται σε μασχαλιαίους λεμφαδένες χρησιμοποιώντας την τεχνική της ανοσοϊστοχημείας. Η περιοχή επέκτασης των καρκινικών κυττάρων περιλαμβάνει το πολύ 200 κύτταρα ή απέχουν μεταξύ τους το πολύ 0,2 mm.

N0 (mol +): Ίχνη καρκινικών κυττάρων εντοπίζονται σε μασχαλιαίους λεμφαδένες χρησιμοποιώντας την τεχνική PCR.

- N1: Καρκινικά κύτταρα έχουν επεκταθεί σε 1 έως 3 μασχαλιαίους λεμφαδένες ή/και μικρομεταστάσεις παρατηρούνται σε εσωτερικούς μαστικούς λεμφαδένες.

N1mi: Μικρομεταστάσεις εντοπίζονται σε 1 έως 3 μασχαλιαίους λεμφαδένες. Οι περιοχές αυτές έχουν μέγεθος μικρότερο ή ίσο των 2 mm, ωστόσο η περιοχή επέκτασης των καρκινικών κυττάρων περιλαμβάνει τουλάχιστον 200 κύτταρα ή απέχουν μεταξύ τους τουλάχιστον 0,2 mm.

N1a: Καρκινικά κύτταρα εντοπίζονται σε 1 έως 3 μασχαλιαίους λεμφαδένες με τουλάχιστον μία περιοχή άνω των 2 mm.

N1b: Καρκινικά κύτταρα ανιχνεύονται στο εσωτερικό μαστικών λεμφαδένων αλλά δεν προκαλούν διόγκωση των λεμφαδένων.

N1c: Ισχύουν το N1a και το N1b.

- N2: Καρκινικά κύτταρα έχουν επεκταθεί σε 4 έως 9 μασχαλιαίους λεμφαδένες ή έχουν προκαλέσει τη διόγκωση των εσωτερικών μαστικών λεμφαδένων (ισχύει το N2a ή το N2b).

N2a: Η μετάσταση εντοπίζεται σε 4 έως 9 μασχαλιαίους λεμφαδένες, με τουλάχιστον μία περιοχή άνω των 2 mm.

N2b: Η μετάσταση εντοπίζεται σε έναν ή περισσότερους εσωτερικούς μαστικούς λεμφαδένες, με αποτέλεσμα τη διόγκωσή τους.

- N3: Ισχύει οποιαδήποτε από τις ακόλουθες συνθήκες:

N3a: • Η μετάσταση εντοπίζεται σε 10 ή περισσότερους μασχαλιαίους λεμφαδένες, με τουλάχιστον μία περιοχή άνω των 2 mm.

Ή

- Η μετάσταση εντοπίζεται στους λεμφαδένες κάτω από την κλείδα, με τουλάχιστον μία περιοχή άνω των 2 mm.

N3b: • Η μετάσταση εντοπίζεται σε τουλάχιστον ένα μασχαλιαίο λεμφαδένα (με τουλάχιστον μία περιοχή άνω των 2 mm) και έχει προκαλέσει τη διόγκωση των εσωτερικών μαστικών λεμφαδένων.

Ή

- Η μετάσταση εντοπίζεται σε 4 ή περισσότερους μασχαλιαίους λεμφαδένες (με τουλάχιστον μία περιοχή άνω των 2 mm) και μικρομεταστάσεις ανιχνεύονται σε εσωτερικούς μαστικούς λεμφαδένες κατόπιν βιοψίας.

N3c: Η μετάσταση εντοπίζεται στους λεμφαδένες πάνω από την κλείδα με τουλάχιστον μία περιοχή άνω των 2 mm.

Οι μεταστάσεις ταξινομούνται στις ακόλουθες κατηγορίες (M):

- MX: Η απομακρυσμένη μετάσταση θεωρείται μη αξιολογήσιμη.
- M0: Δεν εντοπίζονται απομακρυσμένες μεταστάσεις.

cM0 (i +): Ένας μικρός αριθμός καρκινικών κυττάρων ανιχνεύεται στο αίμα ή το μυελό των οστών ή μικρομεταστάσεις (0,2 mm ή μικρότερες) εντοπίζονται σε οποιονδήποτε λεμφαδένα.

- M1: Μετάσταση εντοπίζεται σε απομακρυσμένα όργανα (συνήθως στα οστά, στον πνεύμονα, τον εγκέφαλο και το ήπαρ).

Ομαδοποίηση των σταδίων του καρκίνου του μαστού

Η ομαδοποίηση των σταδίων που αφορούν τη νόσο του καρκίνου του μαστού έπεται της διαδικασίας όπου συντελείται η ταξινόμηση των σταδίων στις κατηγορίες που προαναφέρθηκαν (T,N,M). Τα στάδια ομαδοποιούνται σε νέες κατηγορίες και εκφράζονται με λατινικούς αριθμούς από το στάδιο 0 έως το στάδιο IV. Το στάδιο IV υποδηλώνει ότι καρκίνος του μαστού βρίσκεται στο πιο προχωρημένο στάδιο. Η διαδικασία της ομαδοποίησης χρησιμεύει στην προσέγγιση της νόσου με πιο μεθοδικό και αποτελεσματικό τρόπο δεδομένου ότι οι καρκίνοι που διαγιγνώσκονται σε παρόμοια στάδια φαίνεται να εμφανίζουν παρόμοια πρόγνωση και οι θεραπευτικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπισή τους να είναι παραπλήσιες.

Το 2018 θα τεθεί προς χρήση από τους κλινικούς ογκολόγους στις Η.Π.Α. η πιο πρόσφατη έκδοση του συστήματος σταδιοποίησης TNM για τον καρκίνο του μαστού, στο οποίο εμπεριέχεται ο συνυπολογισμός των βιολογικών παραγόντων στην ακριβέστερη ταξινόμηση των όγκων του μαστού [86].

- **Στάδιο 0: Tis, N0, M0**

Το στάδιο 0 περιλαμβάνει το τοπικό πορογενές μη διηθητικό καρκίνωμα (DCIS), που συνιστά καρκίνο του μαστού σε αρχικό στάδιο καθώς τα καρκινικά κύτταρα εντοπίζονται εντός ενός αγωγού στο μαστό χωρίς να έχουν επεκταθεί έξω από αυτή την περιοχή ή σε απομακρυσμένες περιοχές ή λεμφαδένες καθώς επίσης την ασθένεια Paget της θηλής (χωρίς καρκινικά κύτταρα υπό της θηλής). Ορισμένες φορές το τοπικό λοβιακό μη διηθητικό καρκίνωμα (LCIS) παρατίθεται ως καρκίνος του μαστού που ανήκει στο στάδιο 0, ωστόσο η ταξινόμηση αυτή δεν τυγχάνει ευρείας αποδοχής από την επιστημονική κοινότητα διότι στη συγκεκριμένη περίπτωση τα καρκινικά κύτταρα που ανιχνεύονται στους λοβούς του μαστού δεν έχουν τη δυνατότητα να εισχωρούν και να προσβάλλουν γειτονικές περιοχές του μαστού, επομένως δε συνιστά πραγματικό καρκίνο.

- **Στάδιο I:**

- **Στάδιο IA: T1, N0, M0**

Η διάμετρος του όγκου είναι ≤ 2 cm, τα καρκινικά κύτταρα εντοπίζονται εντός της περιοχής (T1), δεν εμφανίζουν μετάσταση στους κοντινούς λεμφαδένες (N0) ή σε απομακρυσμένες περιοχές (M0).

- **Στάδιο IB: T0 ή T1, N1mi, M0**

Ο όγκος αξιολογείται ≤ 2 cm ή δεν ανιχνεύεται (T1 ή T0) ενώ διακρίνεται από μικρομεταστάσεις σε 1 έως 3 μασχαλιαίους λεμφαδένες [όγκος $> 0,2$ mm ή/και > 200 κύτταρα αλλά όχι > 2 mm] (N1mi). Τα καρκινικά κύτταρα δεν έχουν επεκταθεί σε απομακρυσμένες θέσεις (M0).

- **Στάδιο II:**

- **Στάδιο IIA (Ισχύει το A ή το B):**

A) T0 ή T1, N1 (αλλά όχι N1mi), M0:

Ο όγκος αξιολογείται ≤ 2 cm ή δεν ανιχνεύεται (T1 ή T0) και ισχύει το N1a ή το N1b ή το N1c.

- **N1a**(Ο καρκινικός όγκος έχει προσβάλλει 1 έως 3 μασχαλιαίους λεμφαδένες, με διάμετρο > 2 mm).

- **N1b**(Η βιοψία λεμφαδένων εντοπίζει μικρές ποσότητες καρκινικών κυττάρων σε εσωτερικούς μαστικούς λεμφαδένες).

- **N1c**(Ο καρκίνος έχει μετασταθεί σε 1 έως 3 λεμφαδένες κάτω από το βραχίονα και τους εσωτερικούς μαστικούς λεμφαδένες).

B) T2, N0, M0:

Ο καρκινικός όγκος είναι > 2 cm και < 5 cm (T2), ωστόσο δεν εντοπίζεται στους λεμφαδένες (N0) και δεν έχει επεκταθεί σε απομακρυσμένες θέσεις (M0).

- **Στάδιο IIB** (Ισχύει το A ή το B):

A) T2, N1, M0:

Ο καρκινικός όγκος είναι μεταξύ 2 και 5 cm (T2), εντοπίζεται σε 1 έως 3 μασχαλιαίους λεμφαδένες ή/και ελάχιστες ποσότητες καρκινικών κυττάρων ανιχνεύονται σε εσωτερικούς μαστικούς λεμφαδένες (N1) ενώ δεν έχει μετασταθεί σε απομακρυσμένες περιοχές (M0).

B) T3, N0, M0:

Ο καρκινικός όγκος είναι > 5 cm, ωστόσο απουσιάζει από το θωρακικό τοίχωμα ή το δέρμα καθώς και τους λεμφαδένες (T3, N0) ενώ δεν εμφανίζει μεταστάσεις σε απομακρυσμένες περιοχές του σώματος (M0).

- **Στάδιο III:**

- **Στάδιο IIIA** (Ισχύει το A ή το B):

A) T0 έως T2, N2, M0:

Ο καρκινικός όγκος δεν ξεπερνά τα 5 cm ή είναι μη ανιχνεύσιμος (T0, T1, T2), έχει επεκταθεί σε 4 έως 9 μασχαλιαίους λεμφαδένες ή έχει προκαλέσει τη διόγκωση των εσωτερικών μαστικών λεμφαδένων (N2), ωστόσο δεν έχει μετασταθεί σε απομακρυσμένες περιοχές (M0).

B) T3, N1 ή N2, M0:

Ο όγκος έχει διάμετρο > 5 cm χωρίς να έχει εξαπλωθεί στη θωρακική περιοχή ή το δέρμα (T3). Έχει επεκταθεί σε 1 έως 9 μασχαλιαίους λεμφαδένες ή στους εσωτερικούς μαστικούς λεμφαδένες (N1 ή N2) όμως δεν εμφανίζει μεταστάσεις σε απομακρυσμένες περιοχές (M0).

- **Στάδιο IIIB** (T4, N0 έως N2, M0):

Ο καρκινικός όγκος εδράζεται στη θωρακική περιοχή και το δέρμα (T4), δεν παρουσιάζει μεταστάσεις σε απομακρυσμένες περιοχές (M0) και ισχύει το Α, το Β ή το Γ:

Α) Καρκινικά κύτταρα δεν ανιχνεύονται στους κοντινούς λεμφαδένες (N0).

Β) 1 έως 3 μασχαλιαίοι λεμφαδένες διαγιγνώσκονται με καρκινικά κύτταρα ή/και ελάχιστες ποσότητες καρκινικών κυττάρων εντοπίζονται σε εσωτερικούς μαστικούς λεμφαδένες κατά τη βιοψία (N1).

Γ) Ο καρκινικός όγκος έχει επεκταθεί σε 4 έως 9 μασχαλιαίους λεμφαδένες ή έχει συντελέσει στη διόγκωση των εσωτερικών μαστικών λεμφαδένων (N2).

Ο φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού χαρακτηρίζεται ως T4 και εντάσσεται στο στάδιο IIIB. Ωστόσο αν εντοπιστεί σε απομακρυσμένους λεμφαδένες ή όργανα εντάσσεται στο στάδιο IV.

- **Στάδιο IIIC** (κάθε T, N3, M0):

Ο καρκινικός όγκος φτάνει σε οποιοδήποτε μέγεθος ή δεν ανιχνεύεται (κάθε T), δεν έχει μετασταθεί σε απομακρυσμένες θέσεις (M0) και ισχύει το Α, το Β, το Γ, το Δ ή το Ε (N3):

Α) Ο κακοήθης όγκος έχει προσβάλει ≥ 10 μασχαλιαίων λεμφαδένων.

Β) Ο κακοήθης όγκος έχει εισχωρήσει στους λεμφαδένες κάτω από την κλείδα.

Γ) Ο κακοήθης όγκος έχει εισχωρήσει στους λεμφαδένες πάνω από την κλείδα.

Δ) Ο κακοήθης όγκος εντοπίζεται σε μασχαλιαίους λεμφαδένες και έχει συμβάλει στη διόγκωση των εσωτερικών μαστικών λεμφαδένων.

Ε) Ο κακοήθης όγκος εντοπίζεται σε ≥ 4 μασχαλιαίων λεμφαδένων ενώ ελάχιστες ποσότητες

καρκινικών κυττάρων ανιχνεύονται σε εσωτερικούς μαστικούς λεμφαδένες μετά από βιοψία.

- **Στάδιο IV**(κάθε T, κάθε N, M1)

Ο καρκινικός όγκος ανιχνεύεται σε οποιοδήποτε μέγεθος (κάθε T), έχει ή δεν έχει επεκταθεί σε παρακείμενους λεμφαδένες (κάθε N), παρουσιάζει μεταστάσεις σε απομακρυσμένους λεμφαδένες ή όργανα [συχνότερα στα οστά, το ήπαρ, τον εγκέφαλο και τους πνεύμονες] (M1).

Ποσοστά επιβίωσης ανά στάδιο καρκίνου του μαστού

Σύμφωνα με την Εθνική Βάση Δεδομένων για τον Καρκίνο στις Η.Π.Α. τα ποσοστά επιβίωσης μεταξύ των γυναικών διαφέρουν ανάλογα με το στάδιο στο οποίο βρίσκεται η νόσος. Συγκεκριμένα, τα δεδομένα που αντιστοιχούν στους ασθενείς που διαγνώστηκαν με καρκίνο του μαστού τα έτη 2001 και 2002 αναφέρουν ότι τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης φθίνουν όσο αυξάνεται το στάδιο. Η καλύτερη πρόγνωση εντοπίζεται σε ασθενείς που ανήκουν στο στάδιο 0 με ποσοστό πενταετούς επιβίωσης που ανέρχεται στο 93% ενώ ασθενείς που διαγιγνώσκονται με τοπικό μη διηθητικό καρκίνωμα χαίρουν πλήρους ίασης. Τα στάδια I, IIA και IIB εμφανίζουν αρκετά καλή πρόγνωση (88, 81 και 74% αντίστοιχα) ενώ οι μισοί ασθενείς που διαγιγνώσκονται στο στάδιο IIIA επιβιώνουν 5 έτη μετά τη διάγνωση (67%). Τα στάδια III και IV υποδηλώνουν τη χειρότερη πενταετή επιβίωση (IIB 41%, IIIC 49% και IV 15%, με διαφοροποιήσεις στα υποστάδια IIB και IIIC) [32].

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Η αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού διακρίνεται σε δύο κατηγορίες θεραπευτικών παρεμβάσεων, την τοπική και τη συστηματική. Η τοπική θεραπεία περιλαμβάνει την αντιμετώπιση του καρκινικού όγκου σε τοπικό επίπεδο και είναι εστιασμένη στην περιοχή που έχει προσβληθεί από τη νόσο. Ενδεικτικές περιπτώσεις θεραπευτικών μεθόδων τοπικού χαρακτήρα αποτελούν η ακτινοβολία και η χειρουργική παρέμβαση. Αντιθέτως, η συστηματικού τύπου θεραπεία της νόσου χρησιμοποιεί τη φαρμακευτική αγωγή η οποία λαμβάνεται εκ του στόματος ή διοχετεύεται απευθείας στην κυκλοφορία του αίματος. Οι ουσίες αυτές επιδρούν στα κύτταρα του σώματος συνολικά.

Στη συστηματικού τύπου θεραπεία συγκαταλέγονται η χημειοθεραπεία, η ορμονοθεραπεία και η στοχευμένη HER2 θεραπεία. Η θεραπεία εκλογής που θα ακολουθήσει ο θεράπων ιατρός, περιλαμβάνει στις περισσότερες περιπτώσεις το συνδυασμό μεθόδων που ανήκουν και στις δύο κατηγορίες θεραπευτικών παρεμβάσεων (τοπική και συστηματική) ενώ η απόφαση λαμβάνεται κατόπιν συνεργασίας μεταξύ των μελών μιας διεπιστημονικής ομάδας και του ιδίου. Το θεραπευτικό πλάνο στηρίζεται στην αξιολόγηση του σταδίου, του μεγέθους και των χαρακτηριστικών του καρκινικού όγκου καθώς επίσης στην ηλικία της ασθενούς και την ύπαρξη συννοσηρότητας [87].

A) ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΝΤΟΠΙΣΜΕΝΗΣ ΝΟΣΟΥ

Σχεδόν στο σύνολό τους, οι γυναίκες που λαμβάνουν τη διάγνωση του καρκίνου στο μαστού υποβάλλονται σε κάποια μορφή χειρουργικής επέμβασης με σκοπό την αφαίρεση του όγκου, τον καθορισμό του σταδίου και τελικά τη θεραπεία. Υπάρχουν 4 τύποι χειρουργικής επέμβασης που έχουν ως αναφορά τον καρκίνο του μαστού. Ο πρώτος τύπος χειρουργείου αφορά την αφαίρεση του συνόλου του κακοήθους όγκου μέσα από ένα χειρουργείο διατήρησης του μαστού ή μέσα από μαστεκτομή. Ο δεύτερος τύπος χειρουργείου εστιάζει στην ανακάλυψη μεταστάσεων του καρκινικού όγκου εκτός της περιοχής του μαστού, στους μασχαλιαίους λεμφαδένες. Ο επόμενος τύπος χειρουργείου αποσκοπεί στην αποκατάσταση του σχήματος του μαστού και την επαναφορά του στην πρότερή του μορφή με την τοποθέτηση ενθέματος. Επίσης, μία γυναίκα με νόσο προχωρημένου σταδίου, μπορεί να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση ούτως ώστε να αμβλυνθούν τα συμπτώματα της νόσου και να επέλθει ανακούφιση [88].

A' τύπος χειρουργείου:

- **Χειρουργείο διατήρησης του μαστού ή μερική μαστεκτομή**

Στο χειρουργείο διατήρησης του μαστού, γίνεται αφαίρεση του καρκινικού όγκου χωρίς να πειραχτεί ο μαστός ή αποκοπή υγιούς τμήματος του μαστικού αδένα το οποίο εμπεριέχει τον κακοήγη όγκο. Εκτός από υγιή μαστικό ιστό συνήθως αφαιρούνται και μερικοί λεμφαδένες. Παράγοντες όπως το μέγεθος και η θέση του καρκινικού όγκου καθορίζουν την ποσότητα μαστικού αδένα που αφαιρείται.

Το σημαντικότερο πλεονέκτημα της τεχνικής αυτής έγκειται στη δυνατότητα που προσφέρεται σε μια γυναίκα με καρκίνο του μαστού πρώτου βαθμού να διατηρήσει το μαστό της στο μεγαλύτερό του κομμάτι. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις η εκτομή

το όγκου δεν επαρκεί και συστήνεται συνοδευτικά η θεραπεία με ακτινοβολία ενώ ορισμένες γυναίκες υποβάλλονται και σε άλλες θεραπείες όπως χημειοθεραπεία ή ορμονοθεραπεία. Οι παρενέργειες από την τεχνική αυτή περιλαμβάνουν πιθανό πόνο, λεμφοίδημα (πρήξιμο στην περιοχή του βραχίονα), ουλή ή βαθούλωμα (ανάλογα με την ποσότητα μαστικού ιστού που έχει αφαιρεθεί) που μπορεί να αποκατασταθούν σε μεγάλο βαθμό με πλαστική χειρουργική.

Η έρευνα έχει δείξει ότι η γυναίκα που θα επιλέξει την τεχνική του χειρουργείου διατήρησης του μαστού σε συνδυασμό με ακτινοβολία, δεν παρουσιάζει μικρότερες πιθανότητες επιβίωσης από μία γυναίκα που θα επιλέξει τη δεύτερη τεχνική ούτε εμφανίζει υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής [89].

Οστόσο, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, φαίνεται ότι η μερική μαστεκτομή αυξάνει το ποσοστό επιβίωσης και μειώνει την πιθανότητα υποτροπής της νόσου [90-91].

Η τεχνική της μερικής μαστεκτομής ενδείκνυται στις περιπτώσεις ασθενών που δυσκολεύονται να διαχειριστούν την ολική απώλεια του στήθους (την οποία απαιτεί η μαστεκτομή), που δέχονται να υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία, που δεν έχουν υποβληθεί στο παρελθόν στις συγκεκριμένες τεχνικές, που ο εντοπισμένος όγκος είναι ένας ή περισσότεροι σε κοντινές ωστόσο περιοχές ώστε μετά την αφαίρεσή τους να μην επηρεαστεί σε μεγάλο βαθμό η όψη του μαστού και που έχουν διαγνωστεί με όγκο έως 5 cm και ο οποίος δεν είναι δυσανάλογα μεγάλος σε σχέση με το μέγεθος του στήθους. Αντιθέτως, η εγκυμοσύνη συνιστά αντένδειξη για τη εκλογή της μερικής μαστεκτομής ως μέθοδο εξάλειψης του καρκίνου του μαστού καθώς η ακτινοβολία έχει αρνητική επίδραση στο έμβρυο, όπως επίσης η διάγνωση φλεγμονώδους καρκίνου του μαστού, η ύπαρξη μετάλλαξης BRCA διότι μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα επανεμφάνισης της νόσου και η ύπαρξη αυτοάνοσου νοσήματος (λύκου ή σκληροδέρματος) καθώς οι παρενέργειες της ακτινοθεραπείας μπορεί να είναι αρκετά επιβαρυντικές για την ασθενή [92].

Παρενέργειες του χειρουργείου διατήρησης μαστού

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του χειρουργείου διατήρησης μαστού περιλαμβάνουν πόνο ή ευαισθησία ή αίσθηση τραβήγματος, παροδικό πρήξιμο στο μαστό, σχηματισμό σκληρό ιστό ουλής, τροποποίηση του σχήματος του στήθους, νευροπαθητικό πόνο στην περιοχή του θώρακα, στη μασχάλη ή το βραχίονα, αιμορραγία και τοπική μόλυνση. Η αφαίρεση λεμφαδένων μπορεί να προκαλέσει λεμφοίδημα. Η επέμβαση διατήρησης του μαστού πραγματοποιείται συνήθως στα εξωτερικά ιατρεία των νοσοκομείων και δεν απαιτεί τη

νοσηλεία των ασθενών. Η λειτουργικότητα της γυναίκας επανέρχεται συνήθως εντός 2 εβδομάδων [93].

- **Μαστεκτομή**

Αντιθέτως, η μαστεκτομή περιλαμβάνει όχι περιορισμένη και τοπική θεραπεία αλλά εκτομή του συνόλου του μαστικού αδένα μη συμπεριλαμβανομένων του δέρματος και των μυών. Κατά τη διάρκεια του χειρουργείου αφαίρεσης του μαστού, υπάρχει η δυνατότητα της άμεσης αποκατάστασης του αφαιρεθέντος μαστού με προσθήκη ενθέματος ή η μεταγενέστερη αποκατάστασή του εάν συντρέχουν ιατρικοί ή προσωπικοί λόγοι, χωρίς να δυσχεραίνεται η διάγνωση μελλοντικής υποτροπής της νόσου [94].

Η μαστεκτομή που προορίζεται για την αντιμετώπιση του καρκίνου σε μη προχωρημένο στάδιο, μειώνει τις πιθανότητες να χρειαστεί επικουρικά θεραπεία με ακτινοβολία. Επιπλέον, η τεχνική της διπλής μαστεκτομής συστήνεται σε ασθενείς που εμφανίζουν υψηλές πιθανότητες επανεμφάνισης καρκίνου στο μαστό, χωρίς ωστόσο να αποκλείεται η πιθανότητα επανεμφάνισης του καρκίνου σε άλλα σημεία του σώματος. Ωστόσο, οι γυναίκες που επιλέγουν τη θεραπεία με την τεχνική της μαστεκτομής και αποκατάστασης του μαστού εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών από ότι οι γυναίκες που υποβάλλονται σε χειρουργείο διατήρησης μαστού σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία [95].

Τύποι μαστεκτομής[94]:

1. Απλή ή ολική μαστεκτομή:

Η ολική μαστεκτομή συντελείται με αφαίρεση του στήθους στο σύνολό του (αδένας, θηλή, θηλαία άλω και δέρμα). Η επιλογή της αφαίρεσης και ορισμένων μασχαλιαίων λεμφαδένων εξαρτάται από την κάθε ασθενή.

2. Μαστεκτομή που προστατεύει το δέρμα:

Στην τεχνική αυτή, αφαιρείται μόνο ο μαστικός ιστός, η θηλή και η θηλαία άλω χωρίς να πειραχτεί το δέρμα που καλύπτει το μαστό. Αυτό αποσκοπεί στην παροχή δυνατότητας αποκατάστασης του αφαιρεθέντος μαστού ενώ δεν αφήνει έντονες ουλές. Ωστόσο, η μέθοδος αυτή μπορεί να κρίνεται ως ακατάλληλη για όγκους μεγάλου μεγέθους

ή για όγκους που έχουν εντοπιστεί κοντά στην επιφάνεια του δέρματος. Η επιλογή αυτής της τεχνικής, όπως και κάθε άλλου τύπου, δεν περιορίζει τον κίνδυνο επανεμφάνισης καρκίνου στο ίδιο σημείο.

3. Μαστεκτομή που διατηρεί τη θηλή:

Στην περίπτωση αυτή, γίνεται αφαίρεση του ιστού του μαστού με διατήρηση του δέρματος και της θηλής και ακολουθεί συνήθως αποκατάσταση του μαστού με τοποθέτηση ενθέματος. Εάν δεν εντοπιστεί καρκίνος κάτω από τη θηλή, η θηλή διατηρείται ωστόσο συνήθως ακτινοβολείται για την αποτροπή επανεμφάνισης καρκίνου, εάν όμως εντοπιστεί καρκίνος τότε η θηλή απομακρύνεται ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος επανεμφάνισης καρκίνου ειδικά στις περιπτώσεις όπου ο όγκος στο μαστό έχει μεγάλο μέγεθος ή βρίσκεται κοντά στη θηλή. Η τεχνική αυτή της μαστεκτομής με διατήρηση της θηλής επιλέγεται για ασθενείς με όγκο μικρού μεγέθους που βρίσκεται κοντά στο εξωτερικό τμήμα του μαστού, πρώιμου σταδίου. Αποκλείονται ασθενείς με εντοπισμένο καρκίνο στο δέρμα ή κοντά στη θηλή. Ωστόσο, η μέθοδος αυτή δεν αποτελεί μια συνήθη επιλογή για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού.

4. Τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή:

Η συγκεκριμένη τεχνική συνίσταται στην ολική μαστεκτομή η οποία συνοδεύεται από αφαίρεση μασχαλιαίων λεμφαδένων.

5. Ριζική μαστεκτομή:

Η ριζική μαστεκτομή αποτελεί συνηθισμένη πρακτική του παρελθόντος και έχει αντικατασταθεί σχεδόν εξ'ολοκλήρου από την τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή καθώς η τελευταία θεωρείται στον ίδιο βαθμό αποτελεσματική και με λιγότερες παρενέργειες. Η επέμβαση αυτή περιλαμβάνει την εκτομή ολόκληρου του μαστού και συνοδεύεται από απομάκρυνση τόσο των μασχαλιαίων λεμφαδένων όσο και των θωρακικών μυών. Η εκτεταμένη αυτή επέμβαση ενδείκνυται επίσης για την εξάλειψη καρκίνου που εδράζεται στους θωρακικούς μύες.

6. Διπλή μαστεκτομή:

Η διπλή μαστεκτομή αναφέρεται στην αφαίρεση του μαστού και από τα δύο στήθη ακολουθώντας την τεχνική της απλής μαστεκτομής ή της μαστεκτομής με διατήρηση της θηλής. Ενδείκνυται για ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο επανεμφάνισης καρκίνου στο μαστό ειδικά στις περιπτώσεις ύπαρξης μεταλλαγμένου γονιδίου BRCA.

Η τεχνική της μαστεκτομής ενδείκνυται για ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία ή που είχαν υποβληθεί στο παρελθόν, που επιλέγουν μια ριζική μέθοδο θεραπεία παρά την ακτινοβολία, που είχαν υποβληθεί σε χειρουργείο διατήρησης μαστού χωρίς αποτέλεσμα, που έχουν δύο ή περισσότερες εστίες καρκίνου στο ίδιο στήθος απομακρυσμένες μεταξύ τους (με αποτέλεσμα αν αφαιρεθούν να αλλάξει η όψη του στήθους), που έχουν διαγνωστεί με όγκο > 5 cm ή δυσανάλογα μεγάλο συγκριτικά με το μέγεθος του στήθους, που βρίσκονται σε κατάσταση εγκυμοσύνης καθώς η επέμβαση θεωρείται ασφαλής για το έμβρυο δεδομένου ότι δε συνοδεύεται από ακτινοθεραπεία, διαθέτουν μια μετάλλαξη BRCA (η οποία μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα επανεμφάνισης της νόσου), που πάσχουν από αυτοάνοσο νόσημα όπως λύκο ή σκληρόδερμα ή που έχουν διαγνωστεί με φλεγμονώδη καρκίνο του μαστού. Ένας μεγάλος αριθμός ασθενών που καλύπτουν τα κριτήρια για χειρουργείο διατήρησης του μαστού επιλέγουν τελικά τη μαστεκτομή εξαιτίας του φόβου υποτροπής και της μη επιθυμίας να δεχτούν ακτινοθεραπεία [96-97].

Παρενέργειες της μαστεκτομής

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της μαστεκτομής σχετίζονται πολλές φορές με τον τύπο της μαστεκτομής που έχει πραγματοποιηθεί. Όσο αυξάνεται η έκταση της μαστεκτομής τόσο αυξάνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την επέμβαση. Ειδικότερα, η μαστεκτομή μπορεί να προκαλέσει μετεγχειρητικά πόνο ή ευαισθησία, πρήξιμο στην περιοχή του μαστού, αιμάτωμα, συλλογή υγρού κάτω από το δέρμα, δυσκινησία στο βραχίονα ή τον ώμο, αίσθηση μουδιάσματος στο στήθος ή το βραχίονα, νευροπαθητικό πόνο στην περιοχή του θώρακα, στη μασχάλη ή το βραχίονα (σύνδρομο πόνου μετά τη μαστεκτομή) ή αιμορραγία και τοπική μόλυνση. Η αφαίρεση λεμφαδένων μπορεί να προκαλέσει λεμφοίδημα. Η επέμβαση της μαστεκτομής απαιτεί συνήθως την παραμονή στο νοσοκομείο για ένα σύντομο διάστημα (1 με 2 ημέρες) ενώ ο χρόνος αποκατάστασης και επαναφοράς των ασθενών στις καθημερινές τους συνήθειες δεν ξεπερνά τις 4 εβδομάδες.

Το χειρουργείο εκλογής μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης μεθόδου προϋποθέτει την εξέταση παραμέτρων όπως, η επιθυμία της ασθενούς, το μέγεθος του μαστού καθώς επίσης τα χαρακτηριστικά και η θέση του καοήθους όγκου/ων. Τα 2/3 των γυναικών στις αναπτυγμένες κοινωνίες επιλέγουν κατόπιν ενημέρωσης από το θεράποντα ιατρό για τα οφέλη και των δύο μεθόδων, το χειρουργείο διατήρησης του μαστού [94,98].

Β' τύπος χειρουργείου του μαστού:

- **Χειρουργική επέμβαση αφαίρεσης μασχαλιαίων λεμφαδένων**

Συνήθως, ο καρκίνος του μαστού εξαπλώνεται αρχικά στην περιοχή των μασχαλιαίων λεμφαδένων χωρίς απαραίτητα να προκαλεί τη διόγκωσή τους, για το λόγο αυτό κρίνεται απαραίτητη η εξέτάσή τους. Ο εντοπισμός μεταστάσεων στους λεμφαδένες που βρίσκονται κάτω από το βραχίονα απαιτεί τη χειρουργική αφαίρεση ενός ή περισσότερων εξ αυτών καθώς εάν εμπεριέχουν καρκινικά κύτταρα αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης μεταστάσεων και σε άλλα μέρη του σώματος. Η διερεύνηση της έκτασης που καταλαμβάνει ο καρκίνος εντός του σώματος μέσα από τον εντοπισμό καρκίνου και στους λεμφαδένες, καθορίζει τη θεραπεία εκλογής. Η συγκεκριμένη επέμβαση μπορεί να γίνει μεμονωμένα ή συνδυαστικά με χειρουργική επέμβαση αφαίρεσης καρκίνου από το μαστό. Παράγοντες όπως το μέγεθος του καρκινικού όγκου που έχει εντοπιστεί στο μαστό ή η ανακάλυψη διογκωμένων περιφερειακών λεμφαδένων επηρεάζουν τη μέθοδο που θα χρησιμοποιηθεί για την εξάλειψη των προσβεβλημένων λεμφαδένων. Η ύπαρξη διογκωμένου περιφερειακού λεμφαδένα επιτάσσει την άμεση βιοψία με τη χρήση βελόνας το περιεχόμενο της οποίας εξετάζεται για καρκινική βλάβη. Η θετική διάγνωση αντιμετωπίζεται με την εν συνεχεία αφαίρεση του υπό βλάβη λεμφαδένα [88].

Τύποι χειρουργικής επέμβασης αφαίρεσης μασχαλιαίων λεμφαδένων:

1. Ανίχνευση και βιοψία του λεμφαδένα φρουρού (SLNB)

Θεωρείται η συνηθέστερη και λιγότερο επεμβατική μέθοδος που αποσκοπεί στην προληπτική αφαίρεση ορισμένων λεμφαδένων όπου συνήθως εξαπλώνεται αρχικά ο καρκίνος του μαστού. Στην περίπτωση που εντοπιστούν καρκινικά κύτταρα στο λεμφαδένα φρουρό μετά από παθολογοανατομική εξέταση, ακολουθεί η χειρουργική αφαίρεση περισσότερων λεμφαδένων. Η παράλειψη της αφαίρεσης περισσότερων λεμφαδένων

γίνεται όταν πρόκειται για όγκους κάτω των 5 cm που έχουν υποβληθεί σε εγχείρηση διατήρησης μαστού ή μαστεκτομή σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία [99].

2. Καθαρισμός των μασχαλιαίων λεμφαδένων (ALND):

Στην τεχνική αυτή αφαιρούνται από 10 έως 40 μασχαλιαίοι λεμφαδένες οι οποίοι εξετάζονται για ύπαρξη καρκινικών κυττάρων. Συνήθως πραγματοποιείται ταυτόχρονα με μαστεκτομή ή χειρουργείο διατήρησης μαστού, μπορεί όμως να γίνει και αργότερα ως ανεξάρτητο χειρουργείο. Πλέον, δε χρησιμοποιείται συχνά, παρά μόνο όταν κρίνεται αναγκαίο [100-101].

Μετεγχειρητικά και στις δύο τεχνικές αφαίρεσης μασχαλιαίων λεμφαδένων είναι πιθανό να εμφανιστεί πόνος, οίδημα, αιμορραγία, θρόμβωση, λοίμωξη, λεμφοίδημα, δυσκαμψία του βραχίονα και του ώμου και μούδιασμα [102].

Γ' τύπος χειρουργείου:

Αποκατάσταση του μαστού

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση καρκίνου από το μαστό έχουν τη δυνατότητα εάν το επιθυμούν, να προβούν σε επέμβαση ανακατασκευής του αφαιρεθέντος μαστού ταυτόχρονα ή σε μεταγενέστερο χρόνο. Η αποκατάσταση του μαστού αποσκοπεί στη διόρθωση της εμφάνισης του στήθους είτε στο σύνολό του είτε στα σημεία με εμφανείς ουλές. Η ιατρική κατάσταση και οι προσωπικές επιλογές των ασθενών καθορίζουν τον τύπο χειρουργικής αποκατάστασης του μαστού που επιλεγεί [103-104].

Β) ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η εκρίζωση των καρκινικών κυττάρων από το μαστό επιτυγχάνεται με την ακτινοβολήση του όγκου και τη χειρουργική επέμβαση. Ωστόσο, ο καρκίνος του μαστού είναι διττής φύσεως νόσος, συνιστά τοπική νόσο που αντιμετωπίζεται με τις προαναφερθείσες μεθόδους καθώς και συστηματική νόσο, η οποία εμπλέκει τον οργανισμό στο σύνολό του. Η εκρίζωση του καρκίνου από τον οργανισμό καθίσταται εφικτή με τη συστηματική θεραπεία στην οποία εφαρμόζεται η μέθοδος της χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής στη νοσούσα. Η χημειοθεραπεία, η ορμονοθεραπεία και η στοχευμένη θεραπεία θεωρούνται χαρακτηριστικά παραδείγματα συστηματικής θεραπείας του καρκίνου του μαστού [105-106].

Η χημειοθεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί σε μία ασθενή πριν (neo-adjuvant therapy) ή μετά (adjuvant therapy) τη χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση του εντοπισμένου καρκινικού όγκου. Γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού που έχει διασπαρθεί στη μασχαλιαία περιοχή μπορούν επίσης να ακολουθήσουν τη συγκεκριμένη θεραπευτική μέθοδο είτε ως αρχική θεραπεία είτε στην περίπτωση που έχουν προηγηθεί άλλες θεραπείες. Παράγοντες όπως το μέγεθος του καρκινικού όγκου, η προσβολή μασχαλιαίων λεμφαδένων και ο αριθμός αυτών, ο εντοπισμός υποδοχέων οιστρογόνου ή προγεστερόνης, η ύπαρξη καρκίνου στο μαστό με υπερέκφραση HER2 (HER2-positive), η ύπαρξη luminal HER2 αρνητικού καρκίνου υψηλού κινδύνου καθώς και οι τριπλά αρνητικοί καρκίνοι αποτελούν κριτήρια που συμπληρώνουν το προφίλ των ασθενών που είναι κατάλληλοι για ένταξη σε χημειοθεραπευτικό πρόγραμμα. Οι ασθενείς με ER-αρνητικούς όγκους επωφελούνται στο μέγιστο βαθμό από τη χημειοθεραπεία. Ασθενείς που παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής λόγω α) προσβολής 4 και άνω μασχαλιαίων λεμφαδένων ή β) προσβολής 1 έως 3 μασχαλιαίων λεμφαδένων και απουσίας οιστρογονικών/προγεστερονικών υποδοχέων ή υπερέκφρασης της ογκοπρωτεΐνης HER2 επωφελούνται από τη χημειοθεραπεία. Επιπλέον, κατάλληλοι για χημειοθεραπεία είναι οι ασθενείς με μεσαίο κίνδυνο υποτροπής οι οποίοι εντάσσονται στις ακόλουθες κατηγορίες: α) απουσία ορμονικών υποδοχέων και μέγεθος καρκινικού όγκου μεγαλύτερο από 0,5 εκατοστά, β) παρουσία ορμονικών υποδοχέων και υψηλό δείκτη πολλαπλασιασμού Ki-67 ή προσβολή 1-3 μασχαλιαίων λεμφαδένων ή μεγάλο μέγεθος όγκου ή grade 3 ή γ) υπερέκφραση HER2, παρουσία ή απουσία ορμονικών υποδοχέων και μέγεθος καρκινικού όγκου μεγαλύτερο από 0,5 εκατοστά [107-109].

Η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής ωστόσο δεν ενδείκνυται σε όλες τις προαναφερθείσες περιπτώσεις. Εργαλεία αξιολόγησης (πχ Oncotype DX και το MammaPrint, Prosigna ROR και Endopredict) κάθε ασθενή ως προς την καταλληλότητα ή όχι για φαρμακοθεραπεία που έπεται της χειρουργικής επέμβασης, έχουν αποδειχθεί χρήσιμα [110].

Η μετεγχειρητική συμπληρωματική χημειοθεραπεία χρησιμεύει σε περιπτώσεις όπου ενώ έχει προηγηθεί χειρουργείο για την πλήρη καταστροφή της πρωτοπαθούς εστίας χωρίς υπολειπόμενη νόσο, υπάρχει η πιθανότητα καρκινικά κύτταρα να έχουν απομείνει χωρίς να ανιχνεύονται ή να έχουν διαρρεύσει από την περιοχή του μαστού και να έχουν διασπαρθεί σε άλλα σημεία του σώματος (μικρομεταστάσεις). Τα κύτταρα αυτά όντας ασυμπτωματικά και μη ανιχνεύσιμα ακόμα και σε αρχικά στάδια αλλά δυνάμενα να σχηματίσουν νέους καρκινικούς μεταστατικούς όγκους σε άλλα όργανα ή

οστά, καθίστανται ιδιαιτέρως επικίνδυνα για την υγεία της ασθενούς. Για το λόγο αυτό η χημειοθεραπεία μπορεί να λειτουργήσει επικουρικά στη θεραπεία εκλογής (χειρουργική επέμβαση) και να προστατέψει την ασθενή από μεταστατικούς καρκίνους σε σημεία του σώματος, η θεραπεία των οποίων μπορεί να είναι δύσκολη [111].

Η επικουρική/συμπληρωματική χημειοθεραπεία αναφέρεται στη χορήγηση φαρμάκων στην ασθενή ενδοφλεβίως, εκ του στόματος ή ενίοτε στο υγρό πέριξ του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού με έναρξη εντός 2-6 εβδομάδων από το πέρας της χειρουργικής επέμβασης καθώς έχει φανεί ότι η έναρξη 2 μήνες μετά το χειρουργείο μειώνει τα ποσοστά αποτελεσματικότητας. Η διεπιστημονική ομάδα θα πρέπει να συνυπολογίσει τους ακόλουθους παράγοντες προτού προτείνει τη συγκεκριμένη θεραπεία σε μία γυναίκα, που είναι τα θεραπευτικά οφέλη και μειονεκτήματα (παρενέργειες), η ευαισθησία στην επιλεγόμενη τεχνική, ο κίνδυνος υποτροπής, η συννοσηρότητα, η ηλικία, η γενική σωματική υγεία και η επιθυμία της ασθενούς [112].

Η ασθενής που υποβάλλεται σε χημειοθεραπεία, ακολουθεί έως 8 κύκλους ανά 2 ή 4 εβδομάδες με περιόδους ανάπαυσης ώστε να επέλθει ανάκαμψη του οργανισμού και η επιβάρυνση να περιοριστεί ενώ στον προχωρημένο καρκίνο η διάρκεια καθορίζεται από την ανταπόκριση της ασθενούς και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Οι ουσίες που εμπεριέχονται στα φάρμακα έχουν τη δυνατότητα διοχετευόμενες στον οργανισμό, να ταξιδέψουν μέσω της κυκλοφορίας του αίματος, να εντοπίσουν και να καταστρέψουν καρκινικά κύτταρα που έχουν δραπετεύσει από την περιοχή του μαστού και βρίσκονται σε άλλα σημεία, απαλλάσσοντας τον οργανισμό από αυτά. Η φαρμακευτική αγωγή αποσκοπεί στην εξουδετέρωση καρκινικών κυττάρων που δεν έχουν απομακρυνθεί από το μαστό κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης (τυχόν υπολείμματα) ή που έχουν καταφέρει να εξέλθουν της περιοχής του μαστού και να έχουν μεταφερθεί σε άλλα σημεία του σώματος. Και στις δύο περιπτώσεις, τα καρκινικά κύτταρα είναι μη ανιχνεύσιμα ψηλαφητά ή απεικονιστικά. Το πλεονέκτημα της μεθόδου έγκειται στο γεγονός της έγκαιρης πρόληψης του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων πριν δημιουργηθούν καρκινικοί όγκοι. Επομένως, η μέθοδος αυτή αυξάνει τις πιθανότητες μη επανεμφάνισης της νόσου.

Η χρήση χημικών ουσιών (κυτταροτοξικά φάρμακα) για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού εφαρμόζεται υπό προϋποθέσεις και συνήθως συνδυαστικά με τη χειρουργική επέμβαση και την ακτινοθεραπεία σε αντίθεση με το παρελθόν όπου η χημειοθεραπεία επιλεγόταν ως μέθοδος θεραπείας όταν η ακτινοβολίες και το χειρουργείο αποδεικνύονταν αναποτελεσματικές. Βασικό κριτήριο αποτελεί το μέγεθος, η έκταση της βλάβης και η απουσία ορμονικών υποδοχέων. Συγκεκριμένα, ένας όγκος μεγάλος σε

μέγεθος ή ένας όγκος που έχει προκαλέσει αλλοίωση των κυττάρων στην περιοχή των λεμφαδένων εμφανίζει αυξημένες πιθανότητες να έχει διασπαρθεί μέσω της κυκλοφορίας του αίματος ή της λέμφου σε άλλα σημεία του σώματος. Επιπλέον, πριν τη χορήγηση χημειοθεραπείας, απαιτείται ο γενετικός έλεγχος για ύπαρξη μεταλλάξεων στα γονίδια BRCA1 και BRCA2 σε γυναίκες έως 50 ετών με τριπλό αρνητικό καρκίνο του μαστού χωρίς οικογενειακό ιστορικό [113-114].

Το Ki-67 αναφέρεται σε ένα δείκτη για την επιλογή ή μη επικουρικής χημειοθεραπείας σε περιπτώσεις ER θετικών καρκινικών όγκων στο μαστό. Οι όγκοι αυτοί διακρίνονται σε δύο κατηγορίες (luminal A και luminal B), με τη δεύτερη κατηγορία να επωφελείται σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι η πρώτη. Οι γονιδιακές εξετάσεις σε συνδυασμό με την αξιολόγηση των παραγόντων ER / PgR, HER2 και Ki67, που προσδιορίζουν τον υποκατάστατο εγγενή φαινότυπο, μπορούν να βοηθήσουν τους ειδικούς στην τελική απόφαση υπέρ ή κατά της χρήσης επικουρικής χημειοθεραπείας [115].

Το θεραπευτικό σχήμα που ακολουθείται στους Luminal B HER2-θετικούς όγκους του μαστού περιλαμβάνει τη χημειοθεραπεία, την ορμονική θεραπεία και τη χορήγηση τραστουζουμάμπης. Η συγκεκριμένη ουσία φαίνεται ότι έχει ευεργετικά αποτελέσματα στους ασθενείς με Luminal B HER2-θετικούς όγκους του μαστού σε αντίθεση με τη μονοθεραπεία που βασίζεται στη χημειοθεραπεία, καθώς μπορεί να μειώσει κατά 50% τον κίνδυνο υποτροπής αφενός και αφετέρου να αυξήσει κατά 10% την ελεύθερης νόσου επιβίωση και κατά 9% τη δεκαετή επιβίωση. Σε ασθενείς με μικρού μεγέθους καρκινικό όγκο, που δεν έχει εξαπλωθεί στους μασχαλιαίους λεμφαδένες συνιστάται μονοθεραπεία που βασίζεται στην πακλιταξέλη ή την τραστουζουμάμπη σε αντίθεση με τους ασθενείς με εξαπλωμένο καρκίνο στους μασχαλιαίους λεμφαδένες όπου η ντοσεταξέλη αποδεικνύεται περισσότερο αποτελεσματική [116-119].

Η αντιμετώπιση της καρδιοτοξικότητας της τραστουζουμάμπης που συνήθως χορηγείται για 12 μήνες, επιτυγχάνεται με καρδιακό έλεγχο ανά 3 ή 4 μήνες [117].

Οι ασθενείς με τριπλά αρνητικούς όγκους επιδεικνύουν θετική αντίδραση στη χημειοθεραπεία ενώ οι περιπτώσεις HER2 (non-luminal) καρκίνων απολαμβάνουν τα θετικά οφέλη του συνδυασμού χημειοθεραπείας και τραστουζουμάμπης [113].

Τα συνηθέστερα χημειοθεραπευτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη συμπληρωματική χημειοθεραπεία πρώιμου καρκίνου στο μαστό είναι οι ανθρακυκλίνες (πχ δοξορουνική, επιρουνική), οι ταξάνες (πχ πακλιταξέλη, ντοσεταξέλη), η 5-φθοριοουρακίλη (5-FU), η κυκλοφωσφαμίδη και η καρβοπλατίνη (αλκυλιωτικά), σε συνδυασμούς των 2 ή 3 εξ αυτών ώστε να αυξάνονται οι πιθανότητες ίασης (πχ ο

συνδυασμός δοσεταξέλης και κυκλοφωσφαμίδης έχει εμφανίσει θετικά αποτελέσματα) ανάλογα με τον κίνδυνο υποτροπής και την ύπαρξη καρδιαγγειακών παθήσεων [114, 120-122].

Αρχικά οι επιλογές των ειδικών περιορίζονταν στο χημειοθεραπευτικό σχήμα κυκλοφωσφαμίδης, μεθοτρεξάτης και 5-φλουουοουρακίλης (cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil - CMF) ενώ σταδιακά προστέθηκαν στη φαρέτρα των ειδικών για τη θεραπεία του καρκίνου οι ανθρακυκλίνες (δοξορουμπικίνη και επιρουμπικίνη) και οι ταξάνες (δοσεταξέλη και πακλιταξέλη). Οι σύγχρονες επιλογές χημειοθεραπευτικών σχημάτων περιλαμβάνουν: α) CMF διάρκειας 6 κύκλων, β) ανθρακυκλίνη (δοξορουμπικίνη ή επιρουμπικίνη) με κυκλοφωσφαμίδα διάρκειας 6 κύκλων, γ) ανθρακυκλίνη με κυκλοφωσφαμίδα διάρκειας 4 κύκλων με τη χορήγηση ταξανών (πακλιταξέλη για 12 εβδομαδιαίους κύκλους ή δοσεταξέλη για 4 κύκλους ανά 21 ημέρες) να έπεται. [Η δοσεταξέλη έχει μεγαλύτερο όφελος για τους ασθενείς σε σύγκριση με την πακλιταξέλη διότι συμβάλλει στην αύξηση τόσο της ελεύθερης νόσου επιβίωσης όσο και της επιβίωσης γενικότερα.] γ) Δοξορουμπικίνη, κυκλοφωσφαμίδα και δοσεταξέλη (TAC) διάρκειας 6 κύκλων σε συνδυασμό με προληπτική αγωγή για την αντιμετώπιση της πτώσης των λευκών αιμοσφαιρίων [114, 123-124].

Η χορήγηση της χημικής ουσίας τραστουζουμπάσης (μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει στην πρωτεΐνη HER2 καταστέλλοντας τη δράση της) αφορά τις γυναίκες με καρκίνο του μαστού που εμφανίζει υπερέκφραση HER-2 (20 έως 25% του συνόλου των καρκίνων, ο πιο επιθετικός καρκίνος με υψηλό κίνδυνο υποτροπής, άσχημη πρόγνωση και μεταστατικές ιδιότητες). Έχει φανεί ότι η χορήγηση του φαρμάκου που περιέχει την ουσία αυτή σε ασθενείς επί 1 έτος μετά τη χειρουργική επέμβαση και τη χημειοθεραπεία, μειώνει τις υποτροπές και κατά 34% τον κίνδυνο θανάτου ενώ το όφελος αφορά τόσο τις περιπτώσεις μεταστάσεων όσο και τις περιπτώσεις καρκίνου του μαστού αρχικών σταδίων [116].

Μετα-ανάλυση σε μελέτες που διεξήχθησαν έως το 1989 σε γυναίκες πριν και μετά την εμμηνόπαυση με σκοπό τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των χημειοθεραπευτικών σχημάτων που βασίζονται στις ανθρακυκλίνες συγκρινόμενα με σχήματα που περιέχουν CMF, έδειξε ότι και στις δύο κατηγορίες γυναικών τα σχήματα με ανθρακυκλίνες υπερέχουν σε ένα βαθμό έναντι των σχημάτων CMF [106]. Σε άλλη μετα-ανάλυση, ο κίνδυνος θανάτου ανά έτος στις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπευτικά σχήματα με ανθρακυκλίνες ελαττώθηκε κατά 16% ενώ οι πιθανότητες

υποτροπής μειώθηκαν κατά 11% ετησίως σε σύγκριση με τα αντίστοιχα ποσοστά των γυναικών στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν CMF σχήματα [125].

Η συνεισφορά των χημειοθεραπευτικών σχημάτων ανθρακυκλίνης και ταξάνης στη μείωση των ποσοστών θανάτου από καρκίνο του μαστού στις γυναίκες κατά 30% έχει διαπιστωθεί μέσα από πλήθος μελετών [106,114], ωστόσο σε περιπτώσεις ασθενών με καρδιαγγειακά νοσήματα, συνίσταται η προφυλακτική χημειοθεραπεία 4 κύκλων με βάση τις ταξάνες (δοσεταξέλη και κυκλοφωσφαμίδη) σε αντικατάσταση των 4 κύκλων ανθρακυκλίνης [122].

Τα ευεργετικά αποτελέσματα της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού έναντι της μη χορήγησης έχουν αναδειχτεί και σε πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση, όπου καταγράφηκε μείωση του κινδύνου υποτροπής κατά το ήμισυ στα επόμενα 2 έτη και κατά το ένα τρίτο στα επόμενα 8 έτη και μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού κατά το ένα τέταρτο κατόπιν χορήγησης CMF ή σχήματος με ανθρακυκλίνη AC [114].

Από το 2000 και μετά συνηθίζεται τις περισσότερες φορές οι γυναίκες με εντοπισμένο καρκίνο του μαστού που έχει εξαπλωθεί στους μασχαλιαίους λεμφαδένες και υποβάλλονται σε χημειοθεραπευτικά σχήματα με ανθρακυκλίνες, να προσλαμβάνουν επιπροσθέτως ταξάνες με ευεργετικά αποτελέσματα όπως φαίνεται από πληθώρα μελετών [126-129].

Αρχικά, το θεραπευτικό σχήμα που απευθυνόταν σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού που υποβάλλονταν σε επικουρική χημειοθεραπεία βασιζόταν σε έναν κύκλο διάρκειας 3 εβδομάδων. Με το πέρασμα των ετών, άρχισε να διερευνάται κατά πόσο η αύξηση της πυκνότητας των δόσεων χημειοθεραπείας διατηρώντας σταθερή τη δοσολογία, θα συσχετιζόταν με αύξηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας, μείωση του ποσοστού επανεμφάνισης της νόσου και αύξηση του ποσοστού επιβίωσης. Τα θετικά αποτελέσματα της τροποποίησης αυτής έχουν αναδειχτεί ως επί το πλείστον μέσα από μελέτες σε γυναίκες με HER2 - αρνητικό καρκίνο μαστού [130-132].

Γ) ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ορμονοθεραπεία είναι μια ακόμη κατηγορία συστηματικής θεραπείας που χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού και περιλαμβάνει τη χορήγηση φαρμάκων σε γυναίκες στις οποίες έχουν ανιχνευτεί υποδοχείς οιστρογόνων (καρκίνοι ER-θετικοί) ή/και προγεστερόνης (καρκίνοι PR-θετικοί) πάνω στους οποίους προσκολλώνται τα καρκινικά κύτταρα και στη συνέχεια πολλαπλασιάζονται. Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας εκκρίνουν τη μεγαλύτερη ποσότητα ορμονών (οιστρογόνα, προγεστερόνη) από τις

ωοθήκες ενώ στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ο λιπώδης ιστός αναλαμβάνει την παραγωγή οιστρογόνων. Η ορμονοθεραπεία στοχεύει στην αναστολή της δράσης των οιστρογόνων ή στη μείωση των επιπέδων οιστρογόνου σε καρκίνους θετικούς στον υποδοχέα οιστρογόνων ή σε καρκίνους PR- θετικούς, παρεμποδίζοντας με τον τρόπο αυτό την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων [106].

Η ορμονοθεραπεία ενδείκνυται για περιπτώσεις προχωρημένου καρκίνου του μαστού ή για ασθενείς που είτε δεν επιθυμούν τη μέθοδο της χειρουργικής επέμβασης είτε η χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου θεωρείται απαγορευτική για τους συγκεκριμένους ασθενείς λόγω άλλων προβλημάτων υγείας. Η ύπαρξη ορμονικής ευαισθησίας στις γυναίκες αυτές αποτελεί ένδειξη για τη χορήγηση ορμονοθεραπείας με αποτέλεσμα τη διακοπή ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων ή τη συρρίκνωση του όγκου, συντελώντας στην προστασία των ασθενών από υποτροπές για πάνω από 18 μήνες ή 2 έτη. Η μελλοντική ενεργοποίηση πολλαπλασιασμού των κυττάρων καθοδηγεί το θεράποντα ιατρό στην αλλαγή του τύπου ορμονοθεραπείας ώστε να επέλθει εκ νέου έλεγχος του καρκίνου.

Η ορμονοθεραπεία μπορεί να επιλεγεί και ως μέθοδος που προηγείται της χειρουργικής επέμβασης (νέο-επικουρική θεραπεία) σε ορμονικά ευαίσθητους ασθενείς, αποσκοπώντας στη μείωση ενός μεγάλου μεγέθους ή ενός τοπικά προχωρημένου καρκινικού όγκου με περισσότερες πιθανότητες να χρειαστεί ακολούθως να αφαιρεθεί χειρουργικά μόνο το προσβαλλόμενο τμήμα και όχι ολόκληρος ο μαστός. Συνήθως, όμως, η ορμονοθεραπεία χορηγείται επικουρικά μετά τη χειρουργική αφαίρεση του καρκινικού όγκου στο μαστό σε περιπτώσεις με ορμονική ευαισθησία αποβλέποντας στην αύξηση των πιθανοτήτων επιβίωσης των ασθενών. Η διάρκεια της ορμονοθεραπείας μπορεί να φτάσει ή να ξεπεράσει τα 5 έτη ανάλογα με τον τύπο φαρμακευτικής αγωγής που θα επιλεγεί, την ανοχή στις παρενέργειες και τη γενική κατάσταση του οργανισμού. Εάν η ορμονοθεραπεία έπεται του χειρουργείου, τότε χορηγείται μετά τη λήξη της χημειοθεραπείας ενώ εάν η ακτινοθεραπεία ακολουθεί το χειρουργείο, τότε η ορμονοθεραπεία χορηγείται ταυτόχρονα ή μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας [113].

Ο επιλεγόμενος τύπος ορμονοθεραπείας είναι εξατομικευμένος και καθορίζεται από παραμέτρους όπως, εμμηνοπαυσιακή κατάσταση ασθενούς ή μη, κίνδυνος υποτροπής, γενική κατάσταση υγείας ασθενούς, παρενέργειες φαρμάκου και ανοχή σε αυτό. Δεδομένου ότι περίπου το 70% των πρωτοπαθών καρκινικών όγκων στο μαστό διαγιγνώσκονται ER-θετικοί, το 45% θετικοί και στους δύο υποδοχείς, 25% ER-Θετικοί / PR-αρνητικοί και 10% ER-αρνητικοί / PR-Θετικοί. Οι ER-Θετικοί καρκίνοι φαίνεται να συσχετίζονται με την ηλικία της ασθενούς, εμφανίζοντας υψηλά ποσοστά (80%) στις

μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Από την άλλη, η ηλικία και η εμμηνοπαυσιακή κατάσταση των ασθενών δε φαίνεται να επηρεάζει την PR θετικότητα των καρκίνων στο μαστό [133].

Η ορμονοθεραπεία περιλαμβάνει τους τρεις ακόλουθους τύπους. Ο πρώτος και συνηθέστερος τύπος αναφέρεται στη χορήγηση ταμοξιφαίνης, η οποία μπλοκάρει τους υποδοχείς οιστρογόνων ώστε να μην επιτραπεί η ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Η αντι-οιστρογονική δράση του φαρμάκου, περιορίζει την πιθανότητα υποτροπής μετά από χειρουργική αφαίρεση του όγκου ή αποτρέπει την ανάπτυξη καρκίνου στον άλλο μαστό ή άλλα μέρη του σώματος ή ελέγχει την ανάπτυξη του προχωρημένου καρκίνου με θετική ένδειξη τόσο για προεμμηνοπαυσιακές όσο και για μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς [134].

Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι η επικουρική ορμονοθεραπεία με ταμοξιφαίνη διάρκειας 5 ετών σε ορμονοθετικούς καρκίνους στο μαστό πρώιμου σταδίου δρα προληπτικά κατά 40-50% έναντι υποτροπής εντός δεκαετίας και προστατευτικά κατά περίπου 30% έναντι του θανάτου από καρκίνο στο μαστό εντός δεκαπενταετίας [135]. Σήμερα, προτείνεται η δεκαετούς διάρκειας χορήγηση ταμοξιφαίνης έναντι 5 ετών καθώς έχει φανεί ότι η αύξηση της διάρκειας χορήγησης έχει θετική συσχέτιση με χαμηλότερα ποσοστά υποτροπής και θνησιμότητας στους ασθενείς [136].

Ο δεύτερος τύπος ορμονοθεραπείας εστιάζει στη θεραπεία των μετεμμηνοπαυσιακών ορμονοθετικών γυναικών και περιλαμβάνει τη χορήγηση αναστολών αρωματάσης τόσο σε περιπτώσεις πρώιμου καρκίνου του μαστού όσο και προχωρημένου. Η δράση των αναστολών αρωματάσης έγκειται στη μείωση της παραγωγής οιστρογόνων μέσω της παρεμπόδισης ενός ενζύμου που ονομάζεται αρωματάση, το οποίο ενεργοποιεί την παραγωγή οιστρογόνων στο λιπώδη ιστό των ορμονοθετικών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών ευνοώντας την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων ή την υποτροπή της νόσου. Πρόκειται για τρία φάρμακα, την αναστροζόλη, τη λετροζόλη και την εξεμεστάνη που ενδείκνυνται τόσο για μετεμμηνοπαυσιακές όσο και για προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (με απώτερο στόχο την καταστολή λειτουργίας των ωοθηκών). Η δράση των φαρμάκων αυτών έγκειται στην ικανότητα για αναστολή της διαδικασίας αρωματοποίησης, δηλαδή της μετατροπής των ανδρογόνων σε οιστρογόνα, η οποία επιτελείται στο λιπώδη ιστό κυρίως επιτυγχάνοντας τη μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων και την αναστολή ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων.

Οι σημερινές κατευθυντήριες γραμμές προτείνουν την επικουρική ορμονοθεραπεία με αναστολείς αρωματάσης, συνδυαστικά με άλλες θεραπείες για τις ορμονοθετικές μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς. Μάλιστα έχει φανεί ότι η αποκλειστική χορήγηση ταμοξιφαίνης έχει μικρότερα οφέλη για τους συγκεκριμένους ασθενείς από ότι ο

συνδυασμός αναστολών αρωματάσης με ταμοξιφαίνη επί 5 έτη (οι αναστολείς αρωματάσης μπορούν να χορηγηθούν είτε στο αρχικό στάδιο της θεραπείας με ταμοξιφαίνη είτε κατά τη διάρκεια) [137].

Σε πρώιμου σταδίου καρκίνο του μαστού ορμονοθετικές προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς προτείνεται η χορήγηση ταμοξιφαίνης και αν η θεραπεία συνεχιστεί και μετά την εμμηνόπαυση η χορήγηση αναστολών αρωματάσης. Η αποκλειστική θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης στις γυναίκες αυτές κρίνεται επικίνδυνη καθώς μπορεί να προκαλέσει την αύξηση των ορμονικών επιπέδων. Για το λόγο αυτό συστήνεται η συνδυαστική χορήγηση αναστολών αρωματάσης με LHRH ώστε να ανασταλεί η λειτουργία των ωοθηκών [138-139].

Ο τρίτος τύπος ορμονοθεραπείας συνίσταται στην αναστολή παραγωγής ορμονών από τις ωοθήκες και αφορά προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με καρκίνο μαστού πρώιμου σταδίου ή μεταστατικό προκαλώντας πρόωρη εμμηνόπαυση. Η πρώτη μέθοδος που χρησιμοποιείται για την παρεμπόδιση παραγωγής ορμονών από τις ωοθήκες αφορά την ωοθηκεκτομή που προκαλεί μόνιμη εμμηνόπαυση, μία άλλη συχνότερη μέθοδος είναι η χορήγηση φαρμάκων LHRH με πιο χρησιμοποιούμενα τη γοσερελίνη και τη λευπρολίδη είτε μόνα τους είτε παράλληλα με ταμοξιφαίνη ή αναστολείς αρωματάσης που προκαλούν παροδική εμμηνόπαυση και μία τρίτη μέθοδος είναι η χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων προκαλώντας σε άλλες γυναίκες μόνιμη και σε άλλες παροδική εμμηνόπαυση [140-141].

Πιθανές παρενέργειες της χημειοθεραπείας

Το μειονέκτημα που παρουσιάζουν τα κυτταροτοξικά φάρμακα αφορά τη στόχευση και καταστροφή οποιοδήποτε κυττάρου που πολλαπλασιάζεται ταχέως και όχι αποκλειστικά τα κύτταρα που εμφανίζουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά όπως τα καρκινικά. Επομένως, τα φάρμακα αυτά μπορεί να εξουδετερώσουν και υγιή κύτταρα του οργανισμού προκαλώντας παρενέργειες και επιβαρύνοντας τον οργανισμό.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων εξαρτώνται από τον τύπο και την δόση των χορηγούμενων φαρμάκων καθώς και τη διάρκεια της θεραπείας με συνηθέστερες τη ναυτία, τον έμετο, την απώλεια όρεξης, την απώλεια βάρους, τη διάρροια, τη δύσπνοια, το χλωμό δέρμα, τη ρινορραγία, την ουλίτιδα, τους μώλωπες, την υπνηλία, την αλωπεκίαση, την αιματοουρία και την ανίχνευση πρωτεΐνης στα ούρα, το αίσθημα αδιαθεσίας, τα μπλε ή πράσινα ούρα, τη βλεννογονίτιδα, τις αλλοιώσεις στο σκώτι, τα συμπτώματα γρίπης (πονοκεφάλοι, μυαλγία, πυρετός, ρίγη), την κόπωση, τη

μυελοκαταστολή, την περιφερική νευροπάθεια, τις αλλαγές στην όραση, την απώλεια γεύσης ή την αίσθηση μεταλλικής γεύσης στο στόμα, την ευαισθησία στις λοιμώξεις, το σύνδρομο χειρός-ποδός (πρήξιμο σε πρόσωπο, χέρια και πόδια), το chemobrain, το συριγμό ή τη δύσπνοια και το εξάνθημα συνοδευόμενο από φαγούρα. Ανάμεσα στις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται σε μικρότερη συχνότητα αλλά χαρακτηρίζονται πιο σοβαρές συγκαταλέγονται οι καρδιακές νόσοι (οφειλόμενες στη χορήγηση ανθρακυκλινών) [142-143], η πρώιμη εμμηνόπαυση με αποτέλεσμα τα προβλήματα γονιμότητας [144] και η λευχαιμία εντός δεκαετίας από τη λήξη της χημειοθεραπείας (όταν οι ανθρακυκλίνες συμπεριλαμβάνονται στα χημειοθεραπευτικά σχήματα) [145]. Ειδικότερα, όσον αφορά τη χορήγηση ανθρακυκλινών έχει φανεί ότι αναλόγως της δόσης, αυξάνεται η πιθανότητα καρδιοτοξικότητας καθώς και ο θάνατος από έμφραγμα του μυοκαρδίου [142].

Στην περίπτωση συνδυαστικής χορήγησης χημειοθεραπευτικών φαρμάκων υψηλότερης δόσης, θα πρέπει να εκτιμώνται τα οφέλη και τα μειονεκτήματα που προκύπτουν καθώς τα σχήματα όπου γίνεται ταυτόχρονη χορήγηση ταξάνης και ανθρακυκλίνης έχουν σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας σε σχέση με τα σχήματα όπου η χορήγηση του ενός φαρμάκου προηγείται του άλλου [146]. Η τραστουζουμπάση, φάρμακο χορηγούμενο για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των HER2 θετικών καρκίνων του μαστού, χρήζει της προσοχής των ειδικών δεδομένου ότι μπορεί να προκαλέσει καρδιακά προβλήματα, πολύ περισσότερο σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο [147].

Πιθανές παρενέργειες της ορμονοθεραπείας

Η ορμονοθεραπεία αποτελεί μία εκ των αποτελεσματικών επιλογών των ιατρών για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού, χωρίς ωστόσο να παραβλέπεται η πιθανή εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών είτε κατά τη διάρκεια της χορήγησης είτε εκ των υστέρων.

Μεταξύ των πιο διαδεδομένων παρενεργειών της ταμοξιφαίνης συγκαταλέγονται η κατακράτηση υγρών που μπορεί να προκαλέσει οίδημα σε δάχτυλα, πρόσωπο και αστραγάλους που σε συνδυασμό με τις κράμπες δυσχεραίνουν τη μετακίνηση των ασθενών και προκαλούν δυσφορία, η ακανόνιστη έμμηνος ρύση ή η διακοπή αυτής, η αραίωση ή η λέπτυνση των μαλλιών, το αίσθημα αδιαθεσίας, τα προβλήματα στους οφθαλμούς (αλλοιωμένη όραση, καταρράκτης ή αλλαγές στον αμφιβληστροειδή), η κόπωση, η κολπική ξηρότητα ή κνησμός στα γεννητικά όργανα, οι εξάψεις σε συνδυασμό με εφίδρωση και τα εξανθήματα που μπορεί να προκαλέσουν κνησμό. Επιπροσθέτως, η ορμονοθεραπεία έχει

συνδεθεί με πρόκληση αύξησης στο βάρος των ασθενών, πονοκεφάλους, αλλαγές στη διάθεση (από θλίψη έως κατάθλιψη) και πόνο στα κόκαλα. Η ταμοξιφαίνη έχει επίσης ενοχοποιηθεί για την πιθανή εμφάνιση των ακόλουθων επιπλοκών που μπορεί να επιβαρύνουν τον οργανισμό των ασθενών σε μεγαλύτερο βαθμό από τις προαναφερθείσες παρενέργειες καθώς αξιολογούνται ως σοβαρότερες. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν θρομβοεμβολικές επιπλοκές, εγκεφαλικά επεισόδια, καρκίνο της μήτρας και προβλήματα στα οστά (αραίωση σε προεμμηνοπαυσιακές και οστεοπόρωση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες) [148-149].

Όσον αφορά τους αναστολείς αρωματάσης, μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς που βρίσκονται υπό αυτή την ορμονοθεραπευτική αγωγή χωρίς να θέτουν την υγεία των ασθενών στον κίνδυνο που μπορεί να θέσουν οι σοβαρότερες παρενέργειες που μπορεί να σχετιστούν με την ταμοξιφαίνη. Ειδικότερα, οι αναστολείς αρωματάσης φαίνεται να σχετίζονται με πονοκεφάλους, εξάψεις και εφίδρωση, εξάνθημα, αλλαγές στη διάθεση (κατάθλιψη), μειωμένο ενδιαφέρον για σεξουαλική δραστηριότητα, συμπτώματα γρίπης, κόπωση, πόνο στους μύες, πόνο ή δυσκαμψία στις αρθρώσεις, διόγκωση στις αρθρώσεις (αρθρίτιδα), απώλεια αντοχής στα οστά, διάρροια, κολπική ξηρότητα ή αιμορραγία, αραίωση μαλλιών, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, απώλεια όρεξης, υπνηλία ή αϋπνία, νευρική οξύτητα-οξυθμία-άγχος-προβλήματα μνήμης καθώς και υψηλή χοληστερίνη. Η σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια των αναστολών αρωματάσης θεωρείται η λέπτυνση των οστών που μπορεί να εξελιχθεί σε οστεοπόρωση με αυξημένο κίνδυνο για πρόκληση καταγμάτων [136, 150].

Οι γυναίκες που υποβάλλονται σε ορμονοθεραπεία με αναστολή παραγωγής ορμονών από τις ωοθήκες, υφίστανται ως βασική παρενέργεια την εμφάνιση εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων όπως νυχτερινός ιδρώτας, εξάψεις, κολπική ξηρότητα και αλλαγές στο συναίσθημα και παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο οστικής απώλειας [106].

Επίπτωση της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας και ορμονοθεραπείας στη λειτουργία του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ)

Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης των γυναικών που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού, υπολογίζεται αρκετά υψηλό στις δυτικές κοινωνίες και αγγίζει το 91% στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής [32-33], γεγονός που αποδίδεται τόσο στα υψηλά ποσοστά έγκαιρης διάγνωσης όσο και στην επιστημονική

πρόοδο που έχει σημειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες με την προσθήκη στη φαρέτρα των ιατρών, των επικουρικών θεραπειών που έρχονται να συμπληρώσουν τη χειρουργική επέμβαση με σκοπό την ίαση των ασθενών με καρκίνο του μαστού.

Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι οι συμπληρωματικές θεραπείες μπορούν να συμβάλλουν στην ίαση των ασθενών και να αυξήσουν το ποσοστό επιβίωσης, έχει διαπιστωθεί μέσα από πληθώρα μελετών ότι μπορεί να επιφέρουν μακροπρόθεσμες αρνητικές επιπτώσεις επιβαρύνοντας την ποιότητα ζωής των γυναικών. Επομένως, η ολοένα αυξανόμενη επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του μαστού συμπληρώνεται από μία ολοένα αυξανόμενη εμφάνιση νευροτοξικότητας που φαίνεται να σχετίζεται με τη φαρμακευτική αγωγή που χορηγείται στις ασθενείς στα πλαίσια επικουρικών θεραπειών. Οι νευρογνωσιακές και νευροψυχολογικές επιπλοκές σημειώνουν μια όλο και συχνότερα αναγνωρίσιμη απώτερη παρενέργεια τόσο της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας με βάση την ανθρακυκλίνη και τα αλκυλιωτικά [151] όσο και της ορμονοθεραπείας που βασίζεται στη χορήγηση ταμοξιφαίνης ή αναστραζόλης [152].

α) Δράσεις και παρενέργειες στο ΚΝΣ

Παρατηρείται συχνά το φαινόμενο, αρκετοί ασθενείς που υποβάλλονται σε συμπληρωματική θεραπεία για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού, να αναγνωρίζουν και να αναφέρουν συμπτώματα που σχετίζονται με αλλαγές στη γνωστική τους λειτουργία με επακόλουθο τη δυσχέρεια προσαρμογής των ασθενών στην καθημερινότητα σε επίπεδο κοινωνικό, εκπαιδευτικό και επαγγελματικό [153].

Οι αρχικές υποθέσεις των ερευνητών αφορούσαν στη συσχέτιση μεταξύ των γνωστικών αλλαγών με συχνές παρενέργειες που παρατηρούνται στους ασθενείς, κατά τη διάρκεια της επικουρικής θεραπείας του καρκίνου του μαστού, όπως η κόπωση (παράγων οργανικής δυσφορίας), η κατάθλιψη και το άγχος (παράγοντες ψυχολογικής δυσφορίας). Ωστόσο, στην πορεία, οι ερευνητές δοκίμασαν να απομονώσουν τους προαναφερθέντες οργανικούς και ψυχολογικούς παράγοντες, καθώς, επίσης, να αποκλείσουν ασθενείς που δεν εμφάνιζαν τέτοιου είδους συμπτώματα, με αποτέλεσμα το ενδιαφέρον τους να στραφεί στη διερεύνηση της αλληλεπίδρασης ανάμεσα στη φαρμακευτική αγωγή που χρησιμοποιείται στις επικουρικές θεραπείες των ασθενών με καρκίνο του μαστού και στις αλλαγές της γνωστικής λειτουργίας, κατά τη διάρκεια των θεραπειών ή μετά την ολοκλήρωσή τους. Εδώ και μερικές δεκαετίες, οι υποθέσεις των ερευνητών έχουν επιβεβαιωθεί μέσα από πληθώρα μελετών, οι οποίες αναφέρουν τον όρο “chemobrain” ή

“chemofog” για να περιγράψουν ένα φαινόμενο που προκαλείται στους ασθενείς με καρκίνο στο μαστό που έχουν εκτεθεί σε επικουρικές θεραπείες [154-155].

Υπάρχουν, ωστόσο, και μελέτες τα αποτελέσματα των οποίων δεν επιβεβαιώνουν την προαναφερθείσα συσχέτιση. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τα ευρήματα τριετούς προοπτικής μελέτης, στην πλειοψηφία τους, τόσο σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που υποβλήθηκαν σε επικουρική χημειοθεραπεία όσο και σε ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε επικουρικά ορμονοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία δεν επηρεάστηκαν αρνητικά οι γνωστικές τους λειτουργίες (μνήμη και ικανότητα συγκέντρωσης) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ή σημείωσαν καλύτερες επιδόσεις με το πέρασμα των ετών. Χαμηλότερες επιδόσεις σε γνωστικές δοκιμασίες παρατηρήθηκαν σε γυναίκες όπου η επικουρική θεραπεία (π.χ. με LHRH) προκάλεσε πρόωρη εμμηνόπαυση. Το αποτέλεσμα αυτό αξίζει περαιτέρω διερεύνησης από τους ερευνητές προκειμένου να διερευνηθεί κατά πόσο τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα σχετίζονται με έκπτωση στις γνωστικές λειτουργίες ή εάν η προκαλούμενη από τη χημειοθεραπεία μείωση του επιπέδου των οιστρογόνων μπορεί να επιφέρει δυσκολίες στη συγκέντρωση, αυξάνοντας τον κίνδυνο για επακόλουθη πτώση της μνημονικής ικανότητας [156]. Σε άλλη έρευνα, ο συνδυασμός επικουρικής χημειοθεραπείας και ακτινοβολίας ή η αποκλειστική θεραπεία με ακτινοβολία σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού σταδίου 0 έως II, δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σύγκριση με τη ομάδα ελέγχου όσον αφορά τη γλώσσα, την προσοχή, την επεισοδιακή μνήμη καθώς επίσης πολύπλοκες γνωστικές και κινητικές λειτουργίες [157].

Ο όρος “chemobrain” ή “chemofog” σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, αναφέρεται στην έκπτωση που μπορεί να παρατηρηθεί στις ασθενείς αυτές κατά τη διάρκεια ή μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπευτικής φαρμακευτικής αγωγής, σε επίπεδο γνωστικών λειτουργιών. Οι γνωστικές βλάβες προκαλούμενες από διάφορα είδη θεραπειών σε αρκετά είδη καρκίνου έχουν διαπιστωθεί εδώ και δεκαετίες, ωστόσο σχετικά πρόσφατα οι έρευνες έχουν εστιαστεί στις γνωστική δυσλειτουργία που μπορεί να προκληθεί μετά τη θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού. Οι γνωστικές λειτουργίες που μπορεί να υποστούν βλάβη κατά τη χημειοθεραπεία περιλαμβάνουν τη μνήμη (εργαζόμενη, επεισοδιακή και μακρόχρονη), ειδικούς τύπους μνήμης (λεκτική και οπτική), την εκτελεστική λειτουργία, την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, την οπτική – χωρική - κατασκευαστική ικανότητα, την προσοχή και συγκέντρωση, την ταχύτητα κίνησης και την επιδεξιότητα, καθώς και το χρόνο αντίδρασης στα ερεθίσματα [158-162].

Η συχνότητα εμφάνισης γνωστικών ελλειμμάτων σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού μετά τη λήψη χημειοθεραπείας, κυμαίνεται από 17% έως 75%. Συγκεκριμένα,

βρέθηκε ότι οι γυναίκες αυτές εκδηλώνουν δυσκολίες σε επίπεδο προσοχής, συγκέντρωσης, σχεδιασμού και εργαζόμενης μνήμης για ένα διάστημα που εκτείνεται από 6 μήνες έως 20 έτη μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπευτικής φαρμακευτικής αγωγής [163]. Ειδικότερα, η γνωστική έκπτωση που έπεται της επικουρικής χημειοθεραπείας παρατηρείται στο 35% των γυναικών για περισσότερα από 20 έτη αφότου έχει ολοκληρωθεί η θεραπεία [164].

Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι οι γυναίκες που δέχτηκαν θεραπεία με χημειοθεραπευτικά φάρμακα μετά τη χειρουργική επέμβαση, παρουσίασαν μεγαλύτερη έκπτωση νευρογνωστικών λειτουργιών συγκριτικά με τις γυναίκες που υποβλήθηκαν αποκλειστικά σε χειρουργική επέμβαση. Οι χειρότερες επιδόσεις παρατηρήθηκαν στις ασθενείς στις οποίες χορηγήθηκε χημειοθεραπευτική αγωγή και ορμονοθεραπεία με ταμοξιφαίνη [165].

Σε μελέτη που διεξήχθη με μονοζυγωτικά δίδυμα, από τα οποία το ένα μέλος ήταν υγιές και το άλλο είχε λάβει επικουρική χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση καρκίνου στο μαστό, διαφάνηκε ότι οι επιδόσεις των δύο ομάδων στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες παρουσίασαν πολύ μικρές διαφορές, ωστόσο δε συνέβη το ίδιο με τα αποτελέσματα της μαγνητικής τομογραφίας και την αυτο – αξιολόγηση των γνωστικών ικανοτήτων, όπου σε σύγκριση με τα υγιή άτομα, τα αδέρφια τους κατέγραψαν παράπονα σχετικά με το επίπεδο της γνωστικής τους λειτουργίας, ενώ στη μαγνητική τομογραφία φάνηκαν ενεργοποιημένες περισσότερες περιοχές του εγκεφάλου σε δοκιμασίες που απαιτούσαν τη χρήση της εργαζόμενης μνήμης (χρειάστηκε να κοπιάσουν περισσότερο προκειμένου να δώσουν μια επιτυχή απάντηση στις δοκιμασίες) [166].

Το 2008, μελετήθηκε η γνωστική λειτουργία των ασθενών με καρκίνο του μαστού αναφορικά με το βαθμό στον οποίο η γνωστική έκπτωση προϋπάρχει της επικουρικής θεραπείας (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, ορμονοθεραπεία) ή έπεται αυτής ώστε να διαπιστωθεί η πιθανή επίδρασή της στην πρόκληση γνωστικών βλαβών στους ασθενείς. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, διαφάνηκε ότι το 20% των ασθενών που εμφάνισαν γνωστική έκπτωση πριν την έναρξη επικουρικής θεραπείας, ανήκε στην ομάδα με καρκίνο μαστού πρώτου έως τρίτου σταδίου, ενώ οι ασθενείς μηδενικού σταδίου δεν εμφάνισαν γνωστική έκπτωση και η ομάδα ελέγχου (υγιείς) είχαν γνωστική έκπτωση σε ποσοστό μόλις 4%. Αυτό σημαίνει ότι δεν ευθύνεται αποκλειστικά η επικουρική θεραπεία για τις γνωστικές δυσκολίες που μπορεί να παρατηρηθούν σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, αλλά θα πρέπει να συνυπολογίζεται και να αξιολογείται πριν την έναρξη της

θεραπείας, η επίδοση των ασθενών διότι η επιβάρυνση σε γνωστικό επίπεδο ενδέχεται να προϋπάρχει [167].

Σε συμφωνία με την προαναφερθείσα μελέτη βρίσκεται και μία προοπτική μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκε μεγάλο δείγμα και η οποία δημοσιεύτηκε το 2017, όπου η αυτοαναφερόμενη γνωστική έκπτωση των ασθενών καταγράφηκε τόσο για το διάστημα πριν την έναρξη της θεραπείας έως και την έναρξη όσο και πριν την έναρξη της θεραπείας έως και 6 μήνες μετάν ενώ το υψηλό επίπεδο άγχους και κατάθλιψης σε συνδυασμό με τα γνωστικά προβλήματα που προϋπήρχαν της θεραπείας επηρέασαν αρνητικά τις αυτοαξιολογήσεις των ασθενών. Από τη μελέτη αυτή προέκυψε ένα νέο σημαντικό αποτέλεσμα, το οποίο σχετίζεται με τη θετική επίδραση της αντιμετώπισης του άγχους και της κατάθλιψης στη γνωστική τους λειτουργία, κατά τη διάρκεια της επικουρικής θεραπείας σε όσες ασθενείς έχουν εκτιμηθεί με τέτοια συμπτώματα πριν την έναρξη της θεραπείας και εύρημα που προβλέπεται να κινήσει το ενδιαφέρον των ερευνητών μελλοντικά, καθώς θα αποτελέσει μία μέθοδο βελτίωσης της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών [168].

Όσον αφορά στον προσδιορισμό της χημειοθεραπευτικής φαρμακευτικής αγωγής που μπορεί να αυξήσει περισσότερο τον κίνδυνο εμφάνισης γνωστικών ελλειμμάτων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, μία πρόσφατη αναδρομική μελέτη, παρά τους περιορισμούς της, ενδέχεται να αποτελέσει ένα πρώτο βήμα για περαιτέρω διερεύνηση πάνω στο συγκεκριμένο αντικείμενο. Σύμφωνα με την μελέτη αυτή, η χημειοθεραπεία που περιλαμβάνει ανθρακυκλίνη σχετίζεται με μεγαλύτερο ποσοστό γνωστικής έκπτωσης σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία που δε βασίζεται σε ανθρακυκλίνες σε ασθενείς που αξιολογήθηκαν 2 έτη μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας. Συγκεκριμένα, στην ομάδα που υποβλήθηκε σε χημειοθεραπεία με ανθρακυκλίνη καταγράφηκε χειρότερη επίδοση σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες λεκτικής μνήμης και λιγότερη συνδεσιμότητα στο κάτω αριστερό προσφηνοειδές λόβιο σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε χημειοθεραπεία με ανθρακυκλίνη, ενώ τα ποσοστά αρνητικών αυτοαξιολογήσεων της γνωστικής λειτουργίας και της ψυχολογικής κατάστασης στην ομάδα με ανθρακυκλίνη και χωρίς ανθρακυκλίνη ήταν υψηλότερα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου [169].

Πρόσφατη έρευνα σε θηλυκά ποντίκια με καρκίνο του μαστού, επιχείρησε να μελετήσει το βαθμό στον οποίο η γνωστική εξασθένηση των ασθενών με καρκίνο του μαστού οφείλεται στη χημειοθεραπεία, στην ίδια τη νόσο ή στο συνδυασμό τους. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι τα γνωστικά προβλήματα δημιουργούνται με την έναρξη της νόσου και εντείνονται με τη χορήγηση χημειοθεραπείας, αυξάνοντας τον κίνδυνο παρενεργειών, όπως εμφάνιση ψυχολογικών διαταραχών (άγχος και κατάθλιψη). Η

μελέτη αυτή θα μπορούσε να αποτελέσει το έναυσμα για τη διεξαγωγή μελετών στον άνθρωπο με σκοπό την αντιμετώπιση του chemo brain, λαμβάνοντας υπόψη και την αρνητική επίπτωση της ίδιας της νόσου στην εμφάνιση γνωστικών δυσλειτουργιών στους ασθενείς με καρκίνο του μαστού ώστε να βελτιωθεί η ποιότητα της ζωής τους [170].

Εκτός από τη χημειοθεραπεία, έχει φανεί ότι και η ορμονοθεραπεία μπορεί να επηρεάσει τη γνωστική λειτουργία των ασθενών με καρκίνο του μαστού [171]. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς υπό ορμονοθεραπεία με τα ταμοξιφαίνη ή αναστραζόλη, φαίνεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης γνωστικών προβλημάτων, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου με τους τομείς της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών και λεκτικής μνήμης να πλήττονται περισσότερο [152].

Έχει φανεί, επίσης, ότι ο συνδυασμός ταμοξιφαίνης και χημειοθεραπείας μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στη γνωστική λειτουργία των ασθενών με καρκίνο του μαστού σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [165,172]. Έχει, επίσης, διερευνηθεί εάν υπάρχουν παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο πρόκλησης γνωστικής δυσλειτουργίας μετά τη χορήγηση επικουρικών θεραπειών σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού και βρέθηκε ότι οι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, με χαμηλότερο γνωστικό δυναμικό πριν τη χορήγηση της θεραπείας, που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία και ορμονοθεραπεία με ταμοξιφαίνη, επέδειξαν χειρότερες επιδόσεις στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών κατά την αξιολόγηση της γνωστικής λειτουργίας μετά τη θεραπεία, με επιπλέον επίπτωση στη λεκτική ικανότητα, η οποία, ωστόσο, με την πάροδο του χρόνου αποκαταστάθηκε [172-174].

β) Μηχανισμοί

Οι βιολογικοί μηχανισμοί στους οποίους στηρίζεται η εμφάνιση γνωστικής έκπτωσης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία δεν έχουν πλήρως διερευνηθεί. Έχουν ωστόσο προταθεί ορισμένοι μηχανισμοί ως πιθανοί, οι οποίοι θα μπορούσαν να λειτουργήσουν ως παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα τόσο για εκδήλωση καρκίνου όσο και για εμφάνιση γνωστικής έκπτωσης οφειλόμενης σε επικουρική χημειοθεραπεία.

Ο πρώτος πιθανός μηχανισμός για την ερμηνεία του chemo brain σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που υποβάλλονται σε επικουρική χημειοθεραπεία σχετίζεται με την άμεση επίδραση των φαρμάκων στον εγκέφαλο και το βαθμό επιρροής της δόσης των φαρμάκων στη γνωστική λειτουργία των ασθενών. Σε αντίθεση με το παρελθόν, πρόσφατες μελέτες έχουν παρουσιάσει ευρήματα σχετικά με τη δυνατότητα της πλειοψηφίας σχεδόν

των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων να διαπερνούν το αιματο-εγκεφαλικό φραγμό με αρνητικές επιπτώσεις στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, όπως πρόκληση εγκεφαλοπάθειας, λευκοεγκεφαλοπάθειας, ωτοτοξικότητας και διαταραχών στην παρεγκεφαλίτιδα [175-176]. Επιπλέον, η ενδοφλέβια χορήγηση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων μπορεί να επιτρέψει τη μεταφορά μικρών ποσοτήτων από τις ουσίες που εμπεριέχουν τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, στον εγκέφαλο παρά το γεγονός ότι αυτή η μέθοδος δεν εμφανίζει υψηλή αποτελεσματικότητα στη θεραπεία εγκεφαλικών καρκινικών όγκων.

Η δόση της χημειοθεραπείας που μπορεί να προκαλέσει chemo brain μπορεί να επηρεαστεί και από τη γενετική πολυμορφία των μεταφορέων των φαρμάκων στο αίμα. Ασθενείς με πολυμορφισμούς οι οποίοι αφορούν χαμηλότερη έκφραση της πρωτεΐνης P - γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), φαίνεται να διαθέτουν ένα γενετικό υπόβαθρο που τους κάνει επιρρεπείς στη γνωστική έκπτωση εξαιτίας της επικουρικής χημειοθεραπείας [158].

Ένας δεύτερος μηχανισμός που θα μπορούσε να ερμηνεύσει τις γνωστικές αλλαγές που προκαλεί η επικουρική χημειοθεραπεία στους ασθενείς με καρκίνο του μαστού, σχετίζεται με τη δυνατότητα των περισσότερων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων όπως τα αλκυιωτικά, να πλήττουν και υγιή κύτταρα του οργανισμού. Ειδικότερα, έχει βρεθεί ότι τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν το DNA προκαλώντας οξειδωτικές βλάβες επιτυγχάνοντας αφενός την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων, αφετέρου πλήττοντας και υγιή κύτταρα, επηρεάζοντας το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και συμβάλλοντας στην εμφάνιση γνωστικής έκπτωσης [177-178]. Ο προαναφερθείς παράγων, σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα μελετών που καταγράφουν γνωστικές βλάβες σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού πριν τη χορήγηση χημειοθεραπείας [179], μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα η νόσος να οφείλεται σε προβλήματα κατά την επιδιόρθωση των βλαβών του DNA.

Η χημειοθεραπεία μπορεί, επίσης, να σχετιστεί με την επίδραση στα τελομερή των μιτωτικών κυττάρων με επακόλουθο τις επιπλοκές στη λειτουργία του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Η μείωση του μήκους των τελομερών έχει σχετιστεί με τη διαδικασία της γήρανσης του οργανισμού και την ευαλωτότητα σε μελλοντική εκδήλωση καρκίνου [180] και μπορεί να προκληθεί από γενετικές μεταλλάξεις και οξειδωτικό στρες [181-182].

Ένας ακόμη παράγοντας που μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τον αριθμό και να αλλοιώσει το μήκος των τελομερών είναι η χημειοθεραπεία που χορηγείται σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού [182-183]. Επομένως οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού που εμφανίζουν με λιγότερα και μικρότερα τελομερή πριν και μετά τη χημειοθεραπεία θα

μπορούσαν να αποτελέσουν μια ομάδα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση γνωστικών ανεπαρκειών μετά τη χορήγηση χημειοθεραπείας.

Ένας τρίτος υποψήφιος μηχανισμός που θα μπορούσε να ερμηνεύσει τη γνωστική έκπτωση που μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς υπό χημειοθεραπευτική αγωγή συνδέεται με τη δράση κυτοκινών στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Περιορισμένες μελέτες παρουσιάζουν ευρήματα που συσχετίζουν τη χημειοθεραπεία με την αύξηση του αριθμού των κυτοκινών με επακόλουθο την κόπωση διάρκειας 2 ή περισσότερων ετών μετά τη ολοκλήρωση της θεραπείας χωρίς ωστόσο να έχει διερευνηθεί η άμεση συσχέτιση των κυτοκινών και της γνωστικής έκπτωσης από χημειοθεραπευτική αγωγή [184-185].

Επιπροσθέτως, οι ασθενείς με καρκίνο εμφανίζουν υψηλά επίπεδα κυτοκινών πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας χωρίς ωστόσο να έχουν υλοποιηθεί μελέτες προς την κατεύθυνση της σύνδεσης μεταξύ του επιπέδου των κυτοκινών με την εκδήλωση καρκίνου και γνωστικής έκπτωσης σε ασθενείς που δεν έχουν ακόμη υποβληθεί σε χημειοθεραπεία. Επομένως, προκύπτει το ερώτημα προς διερεύνηση σχετικά με το βαθμό ενεργοποίησης της αύξησης των κυτοκινών κατά τη διαδικασία πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων ή της χημειοθεραπείας ή το βαθμό εμπλοκής των βλαβών στο DNA στην αύξηση των κυτοκινών με τελικό αποτέλεσμα την εκδήλωση γνωστικών προβλημάτων [186].

Ο τέταρτος πιθανός μηχανισμός ερμηνείας του τρόπου που η χημειοθεραπεία μπορεί να εμπλέκεται στην εμφάνιση αλλαγών στη γνωστική λειτουργία των ασθενών με καρκίνο του μαστού περιλαμβάνει την επίδραση του γονότυπου της απολιπορωτεΐνης Ε στην επίτευξη χαμηλών επιδόσεων οπτικής μνήμης και χωρικής ικανότητας σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία, χωρίς ωστόσο να έχει διευκρινιστεί πλήρως ο τρόπος λειτουργίας του μηχανισμού αυτού [187].

Δύο ακόμη μηχανισμοί που τίθενται προς διερεύνηση για την συσχέτιση μεταξύ γνωστικών διαταραχών και χημειοθεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού αφορούν αφενός τους πολυμορφισμούς στους νευροδιαβιβαστές και αφετέρου τη μείωση των επιπέδων οιστρογόνων (πρώρη εμμηνόπαυση οφειλόμενη σε χημειοθεραπεία) [158,187].

γ) Επίπτωση στην καθημερινή λειτουργία, νευρογνωσιακή λειτουργία και ποιότητα ζωής των γυναικών

Η επιβάρυνση στην ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών αποδίδεται όχι μόνο στη γνωστική έκπτωση που καταγράφεται, αλλά και στις αυτοαναφορές που σχετίζονται με συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης [151,165].

Ο αντίκτυπος της χημειοθεραπείας στην ποιότητα της ζωής των ασθενών με καρκίνο του μαστού είναι εμφανής μέσα από τα παράπονα που εκφράζουν οι ασθενείς σε επίπεδο όχι μόνο καθημερινών, αλλά και επαγγελματικών δραστηριοτήτων, δεδομένου ότι βιώνουν έντονη κόπωση, καθώς και σωματική και ψυχολογική δυσφορία [188-189]. Σύμφωνα με έρευνα, περίπου το 1/5 των ασθενών με καρκίνο του μαστού ανέφεραν σε ερωτηματολόγια αυτοαναφοράς ότι παρουσίαζαν συμπτώματα που παρέπεμπαν σε δυσκολίες μνήμης και εκτελεστικής λειτουργίας, τα οποία επιβεβαιώθηκαν μέσα από νευροψυχολογικές δοκιμασίες, ενώ ανιχνεύτηκαν, επίσης, συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης [190]. Έχει επίσης φανεί ότι το 61% των ασθενών με καρκίνο του μαστού που έχει υποβληθεί σε χημειοθεραπεία, παρουσίασε γνωστικά ελλείμματα, κυρίως στους γνωστικούς τομείς της προσοχής, της μάθησης και της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών, ενώ δεν κατάφερε να διατηρήσει την εργασιακή του ενασχόληση [191].

Η επίπτωση της γνωστικής έκπτωσης στην επαγγελματική σταδιοδρομία των γυναικών με καρκίνο του μαστού έχει αποτελέσει αντικείμενο έρευνας, δεδομένου ότι αποτελεί μία από τις παραμέτρους που εξασφαλίζουν την ποιότητα στη ζωή των ατόμων. Υπολογίζεται ότι οι γυναίκες που εργάζονταν πριν από τη διάγνωση του καρκίνου στο μαστό διακόπτουν την εργασία τους σε ποσοστό 12%, ενώ οι γυναίκες που ήταν άνεργες πριν από τη διάγνωση, 6 μήνες μετά είχαν 17% λιγότερες πιθανότητες να προσληφθούν. Σε περιπτώσεις γυναικών που έχουν επιβιώσει 3 και περισσότερα έτη μετά τη διάγνωση, έχει διαπιστωθεί ότι είχαν 9 φορές λιγότερες πιθανότητες να εργαστούν σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, ενώ οι γυναίκες που κατάφεραν να βρουν μια απασχόληση μετά τη διάγνωση, αφιέρωναν 3 με 4 επιπλέον ώρες την εβδομάδα στην εργασία τους και απολάμβαναν υψηλότερο μισθό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Σε άλλη έρευνα, με γυναίκες που είχαν επιβιώσει 5 έτη μετά τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού, η κατάσταση της υγείας τους ήταν τέτοια που το 41% αυτών είχε ανάγκη από αλλαγή των συνθηκών εργασίας για να μπορεί να ανταποκριθεί στις επαγγελματικές απαιτήσεις, ενώ αναγκάστηκε να εργάζεται λιγότερες ώρες σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και να υφίσταται μείωση του μισθού του [192].

Η ποιότητα ζωής σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού 1 έτος μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας, φαίνεται να επηρεάζεται αρνητικά, καθώς η χαμηλή επίδοση σε δοκιμασίες εκτελεστικής ικανότητας συσχετίστηκε με μειωμένη παραγωγικότητα, μειωμένη έκφραση του κοινωνικού τους ρόλου, με υψηλή απομόνωση από την κοινότητα και με υψηλά επίπεδα κατάθλιψης. Οι ασθενείς αυτοί χρήζουν κοινωνικής και συναισθηματικής υποστήριξης, δεδομένου ότι αρνούνται να προσφύγουν σε φορείς κοινωνικής στήριξης από

μόνοι τους για την αντιμετώπιση γνωστικών, σωματικών και ψυχολογικών προβλημάτων που μπορεί να αντιμετωπίζουν [193].

Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη έδειξε ότι η παρέμβαση γνωστικής αποκατάστασης με ψυχοεκπαίδευση και ασκήσεις για τη βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού μετά την ολοκλήρωση επικουρικών θεραπειών, έχει ευεργετικά αποτελέσματα στους ασθενείς βελτιώνοντας την ποιότητα της ζωής τους. Ειδικότερα, φάνηκε ότι η παρέμβαση αυτή επέφερε θετικά αποτελέσματα στη γνωστική λειτουργία, βελτίωσε το επίπεδο νευροψυχολογικής κατάστασης των ασθενών και είχε θετική επίδραση στις εγκεφαλικές λειτουργίες. Οι βελτιώσεις που καταγράφηκαν αφορούσαν δοκιμασίες μνήμης, προφορικής μάθησης και καθυστερημένης ανάκλησης [194].

Ενθαρρυντικά αποτελέσματα στη βελτίωση των συμπτωμάτων του chemo brain σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που υποβάλλονται σε επικουρικές θεραπείες, έχουν επιδείξει και άλλες μελέτες, οι οποίες περιελάμβαναν την ενσωμάτωση στη διαδικασία αποκατάστασης μεθόδων που βασίζονται στη γνωστική – συμπεριφορική θεραπεία ή εργαλείων γνωστικής εκπαίδευσης σε προγράμματα ψυχο-εκπαίδευσης ή δίνουν έμφαση στην εκπαίδευση με σκοπό την αποκατάσταση ελλειμμάτων σε τομείς όπως η προσοχή, η εκτελεστική λειτουργία και η μνήμη [195-197].

Τα προγράμματα αποκατάστασης των γνωστικών λειτουργιών και των ψυχολογικών διαταραχών, όπως κατάθλιψη και άγχος κρίνονται απαραίτητα σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που βιώνουν οργανική και ψυχολογική δυσφορία εξαιτίας της επικουρικής θεραπείας, καθώς έχει φανεί ότι αυξάνουν τις πιθανότητες θετικής επίδρασης στην εκπαίδευση, την επαγγελματική σταδιοδρομία και γενικότερα στην ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών [163].

Η διερεύνηση των μηχανισμών που ερμηνεύουν τη συσχέτιση μεταξύ γνωστικών δυσλειτουργιών και χημειοθεραπείας στους ασθενείς με καρκίνο του μαστού θα μπορούσε να συμβάλλει στη δημιουργία κατάλληλων εκπαιδευτικών προγραμμάτων ώστε να μειωθεί η οργανική και ψυχολογική δυσφορία και να βελτιωθεί η ποιότητα της ζωής τους ενώ η ικανοποίηση των αναγκών τους καθώς και η ανακούφιση θα μπορούσαν να επιτευχθούν μέσα από την ενθάρρυνση για συμμετοχή σε ψυχοκοινωνική συμβουλευτική τόσο κατά τη διάρκεια της διάγνωσης όσο και κατά τη θεραπεία και φροντίδα.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Στόχος

Οι νευρογνωσιακές και νευροψυχολογικές επιπλοκές αποτελούν μια ολοένα συχνότερα αναγνωρίσιμη απώτερη επιπλοκή της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας, με βάση την ανθρακυκλίνη και τα αλκυλιωτικά. Ως τέτοιες εννοούμε τις επιπτώσεις της θεραπείας στην ικανότητα μάθησης, τη μνήμη, την προσοχή, τη συγκέντρωση και, γενικότερα, στη νοητική κατάσταση. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η καταγραφή των άμεσων και μακροπρόθεσμων νευροψυχολογικών επιπλοκών, που προκύπτουν από τη θεραπευτική αντιμετώπιση με ενδοφλέβια κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, στις γυναίκες με εκτεταμένο καρκίνο, ώστε να διευκρινισθεί η βαρύτητα και η συχνότητα τους. Επιπρόσθετα, σκοπός της παρούσας μελέτης είναι και η εκτίμηση του αντίκτυπου αυτών των επιπλοκών στην ποιότητα ζωής των ασθενών, καθώς και η συσχέτιση του με κλινικά χαρακτηριστικά.

2. Υλικό και Μέθοδοι

2.1 Συμμετέχουσες

Το δείγμα αποτελείται από 114 γυναίκες χωρισμένες σε τρεις κύριες κατηγορίες: Ασθενείς υπό επικουρική χημειοθεραπεία (ΕΧ), ασθενείς υπό επικουρική ορμονοθεραπεία χωρίς χημειοθεραπεία (ΕΟ) και υγιείς γυναίκες (Φυσιολογικοί μάρτυρες - ΦΜ). Κάθε συμμετέχουσα στην έρευνα, υπέγραφε ειδικό έντυπο συγκατάθεσης με το οποίο δήλωνε ότι συναινεί στην καταγραφή ορισμένων κοινωνικοδημογραφικών δεδομένων, στην καταγραφή δεδομένων ποιότητας ζωής και τη συμπλήρωση νευρογνωσιακών τεστ, τα οποία επρόκειτο να αξιοποιηθούν ανώνυμα και εμπιστευτικά μόνο για επιστημονικούς λόγους, στα πλαίσια της εν λόγω προοπτικής μελέτης των νευρογνωσιακών μεταβολών από χημειοθεραπεία (Παράρτημα 3)

Η μελέτη περιελάμβανε, αρχικά, την καταγραφή στοιχείων που αφορούσαν δημογραφικά δεδομένα για όλες τις συμμετέχουσες (ηλικία, οικογενειακή κατάσταση, μορφωτικό επίπεδο, επαγγελματική κατάσταση, τόπος διαμονής, εμμηνοπαυσιακή κατάσταση, ιατρικό ιστορικό), καθώς και δεδομένα του όγκου και της θεραπείας (στάδιο όγκου, grade, είδος ορμονοθεραπείας, είδος επικουρικής χημειοθεραπείας, αποτελέσματα

αιματολογικών εξετάσεων) που αφορούσαν στις ασθενείς. Τα φύλλα καταγραφής δημογραφικών δεδομένων και χαρακτηριστικών όγκου και θεραπείας που χρησιμοποιήθηκαν παρατίθενται στο Παράρτημα 3.

Στη συνέχεια, όλες οι συμμετέχουσες συμπλήρωναν τα νευρογνωσιακά τεστ δύο φορές: κατά τις χρονικές στιγμές $t=0$ (μετά τη μαστεκτομή/ογκεκτομή, αλλά προ της έναρξης επικουρικής θεραπείας) και $t=12-18$ μήνες από την έναρξη της επικουρικής θεραπείας (Παράρτημα 4).

2.2 Ερευνητικά εργαλεία:

2.2.1 Η κλίμακα εκτίμησης της κατάθλιψης CES-D

Η κλίμακα του Κέντρου Επιδημιολογικών Μελετών-Κατάθλιψης (Center for Epidemiological Studies-Depression, CES-D), δημοσιεύτηκε αρχικά από τον Radloff το 1977 (208), και αναθεωρήθηκε το 2004 (CES-D-R) από τον William Eaton et al (209). Πρόκειται για μια κλίμακα 20 θεμάτων και ζητείται από τους συμμετέχοντες να αξιολογήσουν πόσο συχνά, κατά τη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας, εμφάνισαν συμπτώματα που σχετίζονται με την κατάθλιψη, όπως μειωμένη όρεξη, ανήσυχος ύπνος, αίσθημα μοναξιάς κ.α. (210). Τα 20 θέματα της κλίμακας CES-D-R εκτιμούν τα συμπτώματα της κατάθλιψης σε εννέα διαφορετικές ομάδες, όπως ορίζονται από το Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας (DSM-5). Οι ομάδες συμπτωμάτων, με τους αντίστοιχους αριθμούς ερωτήσεων της κλίμακας είναι οι εξής (210): 1. Θλίψη (Δυσφορία) (ερωτήσεις 2, 4, 6), 2. Απώλεια ενδιαφέροντος (ερωτήσεις 8, 10), 3. Όρεξη (ερωτήσεις 1, 18), 4. Ύπνος (ερωτήσεις 5, 11, 19), 5. Σκέψη / συγκέντρωση: (ερωτήσεις 3, 20), 6. Ενοχή (ερωτήσεις 9, 17), 7. Κόπωση (ερωτήσεις 7, 16), 8. Κινητικότητα (Ανησυχία) (ερωτήσεις 12, 13), 9. Αυτοκτονικός ιδεασμός (ερωτήσεις 14, 15)

Οι απαντήσεις δίνονται με μια 4-βαθμη κλίμακα τύπου Likert από 0 έως 3 (Καθόλου ή λιγότερο από μία ημέρα = 0, 1-2 ημέρες = 1, 3-4 ημέρες = 2, 5-7 ημέρες = 3, Σχεδόν κάθε μέρα για 2 εβδομάδες = 3)

Η συνολική βαθμολογία CES-D υπολογίζεται από το σύνολο των απαντήσεων στις 20 ερωτήσεις. Το εύρος των πιθανών βαθμολογιών κυμαίνεται από 0 έως 60 (210). Πιο αναλυτικά, η κατηγοριοποίηση είναι η εξής:

0-16: Απουσία έως ήπια καταθλιπτική συμπτωματολογία

16-23: Μέτρια καταθλιπτική συμπτωματολογία

24-60: Σοβαρή καταθλιπτική συμπτωματολογία

Ο προσδιορισμός της πιθανής κατηγορίας καταθλιπτικών συμπτωμάτων προσδιορίζεται με τον ακόλουθο τρόπο (210):

- Πληρεί τα κριτήρια για Μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο: Απώλεια ενδιαφέροντος ή δυσφορία σχεδόν κάθε μέρα για τις τελευταίες δύο εβδομάδες, και επιπλέον συμπτώματα σε άλλες 4 ομάδες συμπτωμάτων που παρατηρήθηκαν σχεδόν κάθε μέρα τις τελευταίες δύο εβδομάδες.

- Πιθανό μεγάλο μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο: Απώλεια ενδιαφέροντος ή δυσφορία σχεδόν κάθε μέρα για τις τελευταίες δύο εβδομάδες, και επιπλέον συμπτώματα σε άλλες 3 ομάδες συμπτωμάτων που αναφέρθηκαν πως συμβαίνουν σχεδόν καθημερινά τις τελευταίες δύο εβδομάδες ή 5-7 ημέρες την περασμένη εβδομάδα.

- Πιθανό μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο: Απώλεια ενδιαφέροντος ή δυσφορία σχεδόν κάθε μέρα για τις τελευταίες δύο εβδομάδες, συν τα συμπτώματα σε άλλες 2 ομάδες συμπτωμάτων που αναφέρθηκαν ότι εμφανίζονται σχεδόν κάθε μέρα τις τελευταίες δύο εβδομάδες ή 5-7 ημέρες την προηγούμενη εβδομάδα.

- Υποθυρεοειδικά συμπτώματα κατάθλιψης: Άτομα που έχουν βαθμολογία CES-D >16, αλλά δεν πληρούν τα παραπάνω κριτήρια.

- Καμία κλινική σημασία: Άτομα που έχουν συνολική βαθμολογία CES-D <16 .

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε η μεταφρασμένη και σταθμισμένη σε ελληνικό πληθυσμό κλίμακα (Μαδιανός και συν., 1982) (211). (Παράρτημα 4)

2.2.2 MiniMentalStateExamination (MMSE)

Ο Folstein και οι συνεργάτες του, το 1975 δημοσίευσαν το MiniMentalStateExamination (MMSE) για την επίτευξη μιας σύντομης ποσοτικής αξιολόγησης της γνωστικής λειτουργίας (212). Από τότε το τεστ έχει μεταφραστεί σε πολλές γλώσσες, καθώς και στην Ελληνική (213) και έχει γίνει η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη σύντομη δοκιμασία αξιολόγησης της νοητικής κατάστασης ασθενών, τόσο σε κλινικά όσο και σε ερευνητικά πρωτόκολλα, με επαρκή επικύρωση. Στόχος της εξέτασης είναι:

- να προβάλλει γνωστικές διαταραχές
- να αξιολογεί τη σοβαρότητα κάποιας βλάβης
- παρακολουθεί και να καταδεικνύει αλλαγές με επαναλαμβανόμενες εξετάσεις.

Το τεστ βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στη λεκτική γνωστική λειτουργία σε βάρος του μη δεσπόζοντος ημισφαιρίου δεξιοτήτων. Είναι μια μέθοδος που, παρόλο ότι εξαρτάται αρκετά από τον τρόπο βαθμολόγησης του εκάστοτε παρατηρητή, αποτελεί διαχρονικά ένα κοινό και ευρέως κατανοητό εργαλείο μέτρησης της γνωστικής λειτουργίας (214).

Το MMSE αποτελείται από ερωτήσεις (Παράρτημα 4) που εξετάζουν διάφορους τομείς γνωστικών λειτουργιών, όπως τον προσανατολισμό στον χρόνο και τον τόπο, την επανάληψη, την ανάκληση, την προσοχή και τον υπολογισμό, τη γλώσσα και την οπτική ανακατασκευή. Η συνολική διάρκεια χορήγησης του τεστ είναι 5-10 λεπτά και η συνολική βαθμολογία κυμαίνεται από 0 (παθολογική λειτουργικότητα) έως 30 (φυσιολογική λειτουργικότητα). Η χορήγηση του τεστ είναι αρκετά απλή, αρκεί ο εξεταστής να φροντίσει να νιώθει άνετα ο ασθενής και να είναι συνεργάσιμος (215, 216).

Παράγοντες που έχει βρεθεί ότι επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα και τη βαθμολογία κάποιου ασθενούς στο MMSE τεστ αποτελούν η ηλικία, η εκπαίδευση, το φύλο, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, η κουλτούρα, η γλώσσα και η εθνικότητα, ο χώρος διενέργειας του τεστ, καθώς και το χρονικό διάστημα μεταξύ των επαναλήψεων του τεστ (217 -221). Το MMSE είναι ένα αποτελεσματικό τεστ για τον διαχωρισμό ασθενών με γνωστική εξασθένηση από αυτούς που δεν εμφανίζουν. Επιπλέον, όταν χρησιμοποιείται επανειλημμένα μπορεί να καταγράψει τις αλλαγές στη γνωστική κατάσταση ασθενών και να βοηθήσει στην αξιολόγηση κάποιας θεραπευτικής παρέμβασης. Ωστόσο, το τεστ έχει περιορισμούς και δεν πρέπει να αντικαθιστά μια πλήρη κλινική αξιολόγηση της ψυχικής κατάστασης ενός ασθενούς (219-221).

Score	Degree of Impairment	Formal Psychometric Assessment	Day-to-Day Functioning
25-30	Questionably significant	If clinical signs of cognitive impairment are present, formal assessment of cognition may be valuable.	May have clinically significant but mild deficits. Likely to affect only most demanding activities of daily living.
20-25	Mild	Formal assessment may be helpful to better determine pattern and extent of deficits.	Significant effect. May require some supervision, support and assistance.
10-20	Moderate	Formal assessment may be helpful if there are specific clinical indications.	Clear impairment. May require 24-hour supervision.
0-10	Severe	Patient not likely to be testable.	Marked impairment. Likely to require 24-hour supervision and assistance with ADL.

Πίνακας 1. Ερμηνεία της βαθμολογίας MMSE (212).

2.2.3 Η γνωστική αξιολόγηση του Μόντρεαλ (Montreal Cognitive Assessment - MoCA)

Η γνωστική αξιολόγηση του Μόντρεαλ (Montreal Cognitive Assessment- MoCA) αναπτύχθηκε από τον Dr Ziad Nasreddine στο Μόντρεαλ του Καναδά το 1995, για την ανίχνευση της ήπιας γνωστικής εξασθένησης, ένα σύνδρομο που ορίζεται ως η μείωση της γνωστικής ικανότητας, η οποία είναι μεγαλύτερη από το αναμενόμενο για την ηλικία και το επίπεδο εκπαίδευσης ενός ατόμου, χωρίς όμως αυτή η μείωση να παρεμβαίνει και να επηρεάζει σημαντικά τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής (222). Η τελική έκδοση του MoCA είναι ένα τεστ 30 σημείων σε μία σελίδα A4 (Παράρτημα 4) που απαιτεί περίπου 10 λεπτά για την ολοκλήρωσή του. Η τελική αναθεωρημένη έκδοση του MoCA τεστ, καλύπτει οκτώ γνωστικούς τομείς (222):

- Η διαδικασία αξιολόγησης **ανάκλησης βραχυπρόθεσμης μνήμης** (5 βαθμοί) περιλαμβάνει δύο δοκιμασίες εκμάθησης πέντε ουσιαστικών και καθυστερημένη ανάκλησή τους μετά από περίπου 5 λεπτά.
- **Οι οπτικο-χωρικές ικανότητες** αξιολογούνται χρησιμοποιώντας μια διαδικασία σχεδίασης ενός ρολογιού (3 βαθμοί) και ενός τρισδιάστατου αντίγραφου κύβου (1 βαθμός).
- Οι πολλαπλές πτυχές των **εκτελεστικών λειτουργιών** αξιολογούνται χρησιμοποιώντας μια διαδικασία εγχάραξης ενός λογικού μονοπατιού με εναλλαγή μεταξύ γραμμάτων και αριθμών (1 βαθμός), μια διαδικασία αξιολόγησης της φωνητικής ευχέρειας (1 βαθμός) και μια διαδικασία αφαιρετικής σκέψης δύο σταδίων (2 βαθμοί).
- **Η προσοχή, η συγκέντρωση και η μνήμη** αξιολογούνται χρησιμοποιώντας μια διαδικασία συνεχούς προσοχής (ανίχνευση στόχου και χρήση κτυπήματος χεριού, 1 βαθμός), μια διαδικασία διαδοχικής αφαίρεσης (3 βαθμοί) και επανάληψη ψηφίων με ορθή και αντίστροφη σειρά (1 βαθμός το καθένα).
- **Η γλώσσα** αξιολογείται χρησιμοποιώντας μια διαδικασία αντιστοίχισης και κατονομασίας τριών αντικειμένων με χρήση εικόνων από ζώα χαμηλής εξοικείωσης (λιοντάρι, καμήλα, ρινόκερος, 3 βαθμοί), επανάληψη δύο συντακτικά σύνθετων προτάσεων (2 βαθμοί) και τη διατύπωση όσων περισσότερων λέξεων που ξεκινούν από συγκεκριμένο γράμμα σε ένα λεπτό (1 βαθμός).
- Τέλος, αξιολογείται ο **προσανατολισμός στο χρόνο και τον τόπο** (6 βαθμοί).

Προσθέτοντας όλες τα επιμέρους σκορ προκύπτει η συνολική βαθμολογία. Μέγιστη δυνατή τιμή συνολικής βαθμολογίας είναι το 30, ενώ συνολική βαθμολογία 26 και πάνω θεωρείται φυσιολογική.

2.2.4 Το γενικό ερωτηματολόγιο εκτίμησης της ποιότητας ζωής EORTCQLQ- C30

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Έρευνας και Θεραπείας του Καρκίνου (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) ιδρύθηκε το 1962 ως διεθνής μη κερδοσκοπική οργάνωση. Οι στόχοι του EORTC είναι η διεξαγωγή, ανάπτυξη, συντονισμός και τόνωση της έρευνας για τον καρκίνο στην Ευρώπη από διεπιστημονικές ομάδες ογκολόγων και άλλων επιστημόνων (223). Το 1980, ο EORTC δημιούργησε την Ομάδα Ποιότητας Ζωής, η οποία το 1986 ξεκίνησε ένα ερευνητικό πρόγραμμα για την ανάπτυξη μιας ολοκληρωμένης, σπονδυλωτής προσέγγισης για την αξιολόγηση της ποιότητας των ασθενών που συμμετέχουν σε κλινικές δοκιμές για τον καρκίνο. Αυτό οδήγησε στην ανάπτυξη του EORTCQLQ-C30, ενός εργαλείου αξιολόγησης της ποιότητας ζωής για ασθενείς με καρκίνο. Μέχρι σήμερα έχουν καταχωρηθεί περισσότερες από 2200 μελέτες που χρησιμοποιούν το QLQ-C30 (223).

Η πρώτη γενιά του ερωτηματολογίου ποιότητας ζωής EORTC (QLQ-C36) αναπτύχθηκε από το 1987. Σχεδιάστηκε για να είναι:

- Ειδικό για τον καρκίνο.
- Να έχει πολυδιάστατη δομή.
- Να είναι για αυτό-συμπλήρωση.
- Να μπορεί να κατάλληλο εφαρμοστεί σε διάφορες κουλτούρες.
- Κατάλληλο για χρήση για εξειδικευμένες περιπτώσεις με τη προσθήκη επιπλέον ενοτήτων.

Το QLQ-C30 (έκδοση 1, αποτέλεσε εξέλιξη της πρώτης γενιάς) ενσωμάτωσε πέντε λειτουργικές κλίμακες (σωματικές, ρόλου, γνωστικές, συναισθηματικές και κοινωνικές), τρεις κλίμακες συμπτωμάτων (κόπωση, πόνο και ναυτία και έμετο), μια κλίμακα γενικής κατάστασης υγείας / ποιότητας διαβίωσης (Quality of Life, QoL), και μερικά μεμονωμένα θέματα που εκτιμούν τα επιπρόσθετα συμπτώματα που, συνήθως, αναφέρονται από ασθενείς με καρκίνο (δύσπνοια, απώλεια της όρεξης, αϋπνία, δυσκοιλιότητα και διάρροια)

και τις αντιληπτές οικονομικές επιπτώσεις της νόσου. Οι εκδόσεις που ακολούθησαν δομήθηκαν με βάση τις ίδιες βασικές αρχές, με αποκορύφωμα το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-C30 (έκδοση 3.0, Παράρτημα 4), που αντιπροσωπεύει πάνω από 20 χρόνια συνεχούς ανάπτυξης, βελτίωσης και επικύρωσης της μεθόδου (223, 224). Το EORTC-QLQ-C30 αποτελείται από 30 θέματα που ταξινομούνται σε 5 τομείς: Φυσική λειτουργικότητα, Ρόλοι, Συναισθηματική Λειτουργικότητα, Γνωστική Λειτουργικότητα και Κοινωνική λειτουργία, καθώς και Γενική Κατάσταση Υγείας (GeneralHealthStatus - GHS), ενώ υπάρχουν ορισμένα μεμονωμένα στοιχεία συμπτωμάτων. Οι απαντήσεις δίνονται σε κλίμακες τύπου Likert 4 και 7 σημείων και οι βαθμολογίες κυμαίνονταν από 0 έως 100. Στα θέματα που αντιστοιχούν σε συμπτώματα, η υψηλότερη βαθμολογία αντιστοιχεί σε μια ισχυρότερη ένταση, ενώ στις λειτουργικές κλίμακες, η υψηλότερη βαθμολογία αντιστοιχεί σε μια καλύτερη ποιότητα ζωής. Η βαθμολογία αθροίσματος των συμπτωμάτων παρέχει μια γενική βαθμολογία της ποιότητας ζωής.

	Scale	Number of items	Item range*	Version 3.0 Item numbers	Function scales
Global health status / QoL					
Global health status/QoL (revised) [†]	QL2	2	6	29, 30	
Functional scales					
Physical functioning (revised) [†]	PF2	5	3	1 to 5	F
Role functioning (revised) [†]	RF2	2	3	6, 7	F
Emotional functioning	EF	4	3	21 to 24	F
Cognitive functioning	CF	2	3	20, 25	F
Social functioning	SF	2	3	26, 27	F
Symptom scales / items					
Fatigue	FA	3	3	10, 12, 18	
Nausea and vomiting	NV	2	3	14, 15	
Pain	PA	2	3	9, 19	
Dyspnoea	DY	1	3	8	
Insomnia	SL	1	3	11	
Appetite loss	AP	1	3	13	
Constipation	CO	1	3	16	
Diarrhoea	DI	1	3	17	
Financial difficulties	FI	1	3	28	

Πίνακας 2. Βαθμολόγηση και κλίμακες του QLQ-C30 (221).

2.2.5 Το ειδικό για το Μαστό Ερωτηματολόγιο εκτίμησης της Ποιότητας Ζωής EORTCQLQ-BR23

Ένα βασικό στοιχείο της στρατηγικής ανάπτυξης του EORTCQLQ περιλαμβάνει τη χρήση συμπληρωματικών ερωτηματολογίων τα οποία, όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το βασικό ερωτηματολόγιο (QLQ-C30core), μπορούν να παρέχουν πιο λεπτομερείς πληροφορίες σχετικές με την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής σε συγκεκριμένους πληθυσμούς ασθενών (225). Η συμπληρωματική ενότητα για τον καρκίνο του μαστού (QLQ-BR23) προορίζεται για χρήση μεταξύ ασθενών που ποικίλλουν τόσο ως προς το στάδιο νόσου, όσο και ως προς τους τρόπους αντιμετώπισης (δηλαδή, χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και ορμονική θεραπεία). Το ερωτηματολόγιο περιλαμβάνει 23 συνολικά ερωτήσεις που αφορούν σε συμπτώματα της ασθένειας, παρενέργειες του θεραπευτικού σχήματος (χειρουργική αντιμετώπιση, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, ορμονική θεραπεία), αλλαγές στην εικόνα του σώματος, σεξουαλική δραστηριότητα και μελλοντική προοπτική (225, 226) (Παράρτημα 4).

Πιο συγκεκριμένα οι 23 ερωτήσεις του ερωτηματολογίου εκτίμησης της ποιότητας ζωής για ασθενείς με καρκίνο του μαστού (QLQ-BR23) ενσωματώνουν πέντε κλίμακες πολλαπλών στοιχείων για την αξιολόγηση των παρενεργειών της ακολουθούμενης συστηματικής θεραπείας, των συμπτωμάτων στο βραχίονα, των συμπτωμάτων στο μαστό, της εικόνας του σώματος και της σεξουαλικής λειτουργίας. Επιπλέον, μεμονωμένες ερωτήσεις αξιολογούν τη σεξουαλική απόλαυση, την αλωπεκία και τη μελλοντική προοπτική (226). Οι απαντήσεις δίνονται σε κλίμακες τύπου Likert 4 και 7 σημείων και οι βαθμολογίες κυμαίνονταν από 0 έως 100. Στα θέματα που αντιστοιχούν σε συμπτώματα, η υψηλότερη βαθμολογία αντιστοιχεί σε μια ισχυρότερη ένταση, ενώ στις λειτουργικές κλίμακες, η υψηλότερη βαθμολογία αντιστοιχεί σε μια καλύτερη ποιότητα ζωής. Η βαθμολογία αθροίσματος των συμπτωμάτων παρέχει μια γενική βαθμολογία της ποιότητας ζωής.

	Scale	Number of items	Item range*	QLQ-BR23 Item numbers	†
Functional scales					
Body image	BRBI	4	3	9 – 12	F
Sexual functioning †	BRSEF	2	3	14,15	†
Sexual enjoyment †	BRSEE	1	3	16	†
Future perspective	BRFU	1	3	13	F
Symptom scales / items					
Systemic therapy side effects	BRST	7	3	1 – 4,6,7,8	
Breast symptoms	BRBS	4	3	20 – 23	
Arm symptoms	BRAS	3	3	17,18,19	
Upset by hair loss	BRHL	1	3	5	

Πίνακας 3. . Βαθμολόγηση και κλίμακες του QLQ-BR23. Το συνολικό score για λειτουργικές και συμπτωματικές κλίμακες, υπολογίζεται αντίστοιχα με το QLQ-C30(221, 226).

3. Στατιστική Ανάλυση

Αρχικά, πραγματοποιείται στατιστική ανάλυση των κοινωνικοδημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των τριών πληθυσμιακών υποομάδων του δείγματός μας, χρησιμοποιώντας ανάλυση διακύμανσης (ANalysis Of VAriance -ANOVA), ενώ για την ανάλυση κατηγορικών μεταβλητών του δείγματος χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής Pearson του στατιστικού ελέγχου χ^2 . Ο έλεγχος κανονικότητας των δεδομένων του δείγματός μας, πραγματοποιήθηκε με χρήση του Shapiro-Wilk test.

Οι συμμετέχουσες εκτιμήθηκαν με νευρογνωσικά τεστ που περιγράφονται πιο πάνω (οι υγείς – ομάδα ελέγχου στα CES-D, MMSE και MoCA, ενώ οι ασθενείς επιπλέον στα QLQ-C30 και QLQ-BR23), σε δυο χρονικές στιγμές, με απόσταση ενός έτους. Για την καθεμιά καταγράφηκε το συνολικό σκορ 1^{ης} και 2^{ης} εκτίμησης, καθώς και το σκορ κάθε απάντησης χωριστά σε κατάλληλη βάση δεδομένων. Στην ίδια βάση δεδομένων καταγράφηκαν και όλα τα δημογραφικά δεδομένα, καθώς και τα δεδομένα που αφορούσαν στον καρκινικό όγκο και τη μέθοδο αντιμετώπισης που ακολουθήθηκε. Επιπλέον για τα τεστ QLQ-C30 και QLQ-BR23, υπολογίστηκαν και συγκρίθηκαν οι επιμέρους δείκτες των τεστ αυτών.

Για τη στατιστική ανάλυση του δείγματός μας χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό IBMSPSSv.23. Αρχικά πραγματοποιήθηκε σύγκριση των μέσων τιμών των συνολικών σκορ, τόσο για τον κάθε πληθυσμό (1^η και 2^η εκτίμηση) όσο και μεταξύ των πληθυσμών του δείγματος (pairedsample-t-test), για να εξετάσουμε αν οι διαφορές που παρατηρούνται στις μέσες τιμές μεταξύ των πληθυσμών του δείγματος, αλλά και μεταξύ των δύο εκτιμήσεων είναι στατιστικά σημαντικές ή όχι ($p < 0,05$).

Στη συνέχεια, γίνεται σύγκριση μέσων τιμών στους υποπληθυσμούς που σχηματίζονται με βάση τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά του όγκου και της θεραπείας, για τη 1^η και τη 2^η εκτίμηση χωριστά. Σε κάποιες περιπτώσεις η στατιστική σύγκριση δεν ήταν δυνατή λόγω του πολύ μικρού αριθμού δειγμάτων κάποιου υποπληθυσμού. Για τον έλεγχο τυχών συσχετίσεων στα αποτελέσματα των υποομάδων μας χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης Pearson και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας αυτού.

4. Αποτελέσματα

Στα πλαίσια της παρούσας προοπτικής μελέτης συμμετείχαν συνολικά 114 γυναίκες χωρισμένες σε τρεις κύριες πληθυσμιακές κατηγορίες, ασθενείς υπό επικουρική χημειοθεραπεία (ΕΧ), ασθενείς υπό επικουρική ορμονοθεραπεία χωρίς χημειοθεραπεία (μόνο χάπια) (ΕΟ) και φυσιολογικοί μάρτυρες (ΦΜ). Στον Πίνακα 4, εμφανίζεται η κατανομή των πληθυσμών αυτών ως προς το πλήθος.

Κατηγορίες	Αρ. Ασθενών	Ποσοστό (%)
ΕΟ	20	17,5
ΦΜ	20	17,5
ΕΧ	74	64,9
Σύνολο	114	100,0

Πίνακας 4. Κατανομή μαρτύρων δείγματος ανά κατηγορία.

Στον πίνακα 5, καταγράφονται οι παρατηρούμενες μέσες τιμές, καθώς και οι τυπικές αποκλίσεις της ηλικίας για κάθε ομάδα πληθυσμού. Παρατηρούμε ότι οι μέσες τιμές για τους δύο πληθυσμούς των γυναικών με καρκίνο του μαστού είναι κοντά, ενώ η μέση ηλικία στις φυσιολογικές γυναίκες του δείγματος είναι αρκετά μικρότερη. Τα δεδομένα του πίνακα 5 εμφανίζονται στη συνέχεια και με γραφικό τρόπο (Γράφημα 1, Παράρτημα 1).

Κατηγορία			Τιμή	Τυπικό Σφάλμα
Ηλικία	ΕΟ	Μέση τιμή	57,89	2,582
		Τυπική Απόκλιση	11,254	
	ΦΜ	Μέση τιμή	40,75	1,772
		Τυπική Απόκλιση	7,926	
	ΕΧ	Μέση τιμή	53,60	1,351
		Τυπική Απόκλιση	11,539	

Πίνακας 5. Ηλικιακή κατανομή μαρτύρων δείγματος ανά κατηγορία. Μέση τιμή, Τυπική απόκλιση και Τυπικό σφάλμα

Στον πίνακα 6 εμφανίζεται η κατανομή ανά πληθυσμιακή κατηγορία μέχρι την ηλικία των 50 και πάνω από 50 ετών. Παρατηρούμε ότι στις ασθενείς υπό επικουρική χημειοθεραπεία (ΕΧ) υπάρχει σχεδόν ισοκατανομή, στις ασθενείς υπό επικουρική ορμονοθεραπεία χωρίς χημειοθεραπεία (ΕΟ) το μεγαλύτερο ποσοστό είναι επάνω από

50ετών και στις υγιείς γυναίκες (ΦΜ) το συντριπτικό ποσοστό είναι κάτω από 50 ετών. Τα δεδομένα του πίνακα 6 απεικονίζονται στα γραφήματα 2 έως 4 (Παράρτημα 1).

Κατηγορία	Ηλικιακή κατηγορία	
ΕΟ	Πάνω από 50	15
	Μέχρι 50	4
ΦΜ	Πάνω από 50	1
	Μέχρι 50	19
ΕΧ	Πάνω από 50	37
	Μέχρι 50	36

Πίνακας 6. Κατανομή ανά ομάδα μαρτύρων μέχρι την ηλικία των 50 και πάνω από 50 ετών.

Στον πίνακα 7, περιγράφεται το μορφωτικό επίπεδο ανά ομάδα. Παρατηρούμε ότι στους φυσιολογικούς μάρτυρες του δείγματος το μορφωτικό επίπεδο είναι πιο υψηλό (γράφημα 5, Παράρτημα 1).

Κατηγορία			Πλήθος	Ποσοστό (%)
ΕΟ	Valid	ΑΕΙ/ΤΕΙ	7	35,0
		Δημοτικό/Γυμνάσιο	7	35,0
		Λύκειο	5	25,0
		Σύνολο	19	95,0
	Missing	missing	1	5,0
	Total		20	100,0
ΦΜ	Valid	ΑΕΙ/ΤΕΙ	11	55,0
		Λύκειο	9	45,0
		Σύνολο	20	100,0
ΕΧ	Valid	ΑΕΙ/ΤΕΙ	19	25,7
		Δημοτικό/Γυμνάσιο	34	45,9
		Λύκειο	20	27,0
		Σύνολο	73	98,6
	Missing	missing	1	1,4
	Total		74	100,0

Πίνακας 7. Κατανομή γυναικών ανά ομάδα και ανά μορφωτικό επίπεδο.

Η επαγγελματική κατάσταση των γυναικών του δείγματός μας αποτυπώνεται στον Πίνακα 8, ενώ στο Γράφημα 6 (Παράρτημα 1) απεικονίζεται συγκριτικά η ποσοστιαία κατανομή ανά κατηγορία και ανά επαγγελματική κατάσταση.

Κατηγορία			Πλήθος	Ποσοστό (%)
ΕΟ	Valid	Άνεργος/Αγρότισσα/Οικιακά	11	55,0
		Όλα τα άλλα	9	45,0
		Σύνολο	20	100,0
ΦΜ	Valid	Άνεργος/Αγρότισσα/Οικιακά	5	25,0
		Όλα τα άλλα	15	75,0
		Σύνολο	20	100,0
ΕΧ	Valid	Άνεργος/Αγρότισσα/Οικιακά	44	59,5
		Όλα τα άλλα	28	37,8
		Σύνολο	72	97,3
	Missing	missing	2	2,7
	Total		74	100,0

Πίνακας 8. Κατανομή γυναικών ανά ομάδα και ανά εργασιακή κατάσταση.

Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζεται η οικογενειακή κατάσταση του δείγματος ανά ομάδα. Παρατηρούμε ότι και στις τρεις ομάδες το μεγαλύτερο ποσοστό είναι έγγαμες (στην κατηγορία ΕΟ είναι όλες έγγαμες). Τα δεδομένα του πίνακα απεικονίζονται γραφικά στο Γράφημα 7 (Παράρτημα 1).

Κατηγορία			Πλήθος	Ποσοστό (%)
ΕΟ	Valid	Έγγαμη	20	100,0
ΦΜ	Valid	Άγαμη/Διαζευγμένη/Χήρα	6	30,0
		Έγγαμη	14	70,0
		Σύνολο	20	100,0
ΕΧ	Valid	Άγαμη/Διαζευγμένη/Χήρα	10	13,5
		Έγγαμη	64	86,5
		Σύνολο	74	100,0

Πίνακας 9. Κατανομή γυναικών ανά ομάδα και ανά οικογενειακή κατάσταση.

Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζεται το πλήθος και το ποσοστό ανά ομάδα γυναικών που έχουν έμμηνο ρήση ή που βρίσκονται σε εμμηνοπαυσιακή κατάσταση. Παρατηρούμε ότι στην ομάδα ΕΟ σχεδόν όλες οι γυναίκες βρίσκονται σε μετεμμηνοπαυσιακή κατάσταση, ενώ αντίθετα στην κατηγορία ΦΜ σε προεμμηνο/περι εμμηνοπαυσιακή κατάσταση. Τα δεδομένα του πίνακα απεικονίζονται γραφικά στο Γράφημα 8 (Παράρτημα 1).

Εμμηνοπαυσιακή Κατάσταση			Πλήθος	Ποσοστό
Κατηγορία				
ΕΟ	Valid	Προεμμηνο/περι εμμηνοπαυσιακή	2	10,0
		Μετεμμηνοπαυσιακή	18	90,0
		Σύνολο	20	100,0
ΦΜ	Valid	Προεμμηνο/περι εμμηνοπαυσιακή	18	90,0
		Μετεμμηνοπαυσιακή	2	10,0
		Σύνολο	20	100,0
ΕΧ	Valid	Προεμμηνο/περι εμμηνοπαυσιακή	26	35,1
		Μετεμμηνοπαυσιακή	48	64,9
		Σύνολο	74	100,0

Πίνακας 10. Κατανομή ασθενών ανά κατηγορία και ανά εμμηνοπαυσιακή κατάσταση.

Για τις δύο πληθυσμιακές κατηγορίες ασθενών (ΕΟ και ΕΧ), καταγράφηκαν επίσης στοιχεία που αφορούν τη διαφοροποίηση και σταδιοποίηση του καρκινικού όγκου καθώς και του θεραπευτικού σχήματος που ακολουθήθηκε σε κάθε περίπτωση.

Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζεται το πλήθος και το ποσοστό ανά ομάδα ασθενών ως προς τη διαφοροποίηση του καρκινικού όγκου (grade 1 & 2 vs grade 3). Τα δεδομένα του πίνακα απεικονίζονται γραφικά στο Γράφημα 9 (Παράρτημα 1).

Διαφοροποίηση Καρκινικού Όγκου (GRADE)			Πλήθος	Ποσοστό
Κατηγορία				
ΕΟ	Valid	Grade 1-2	19	95,0
		Grade 3	1	5,0
		Σύνολο	20	100,0
ΕΧ	Valid	Grade 1-2	36	48,6
		Grade 3	34	46
		Σύνολο	70	94,6
	Missing		4	5,4
	Total		74	100,0

Πίνακας 11. Κατανομή ασθενών ανά κατηγορία και ανά βαθμό διαφοροποίησης καρκινικού όγκου.

Στους επόμενους δύο πίνακες παρουσιάζονται το πλήθος και τα ποσοστά κατανομής του δείγματος μας ως προς τη σταδιοποίηση των καρκινικών όγκων (T1 & T2 vs T3 & T4 και N0 vs N+), και στα επόμενα δύο γραφήματα παρουσιάζονται οι κατανομές γραφικά (Παράρτημα 1).

TNM				
Κατηγορία			Πλήθος	Ποσοστό
Valid			91	100,0
EO	Valid	T 1-2	19	95,0
		T 3-4	1	5,0
		Σύνολο	20	100,0
EX	Valid	T 1-2	62	83,8
		T 3-4	9	12,1
		Σύνολο	71	95,9
	Missing		3	4,1
	Total		74	100,0

Πίνακας 12. Κατανομή ασθενών ανά κατηγορία και ανά σταδιοποίηση (T1&T2 vs T3&T4) καρκινικού όγκου.

N0/N+				
Κατηγορία			Πλήθος	Ποσοστό
Valid			91	100,0
EO	Valid	N+	5	25,0
		N0	15	75,0
		Σύνολο	20	100,0
EX	Valid	N+	49	66,2
		N0	22	29,7
		Σύνολο	71	95,9
	Missing		3	4,1
	Total		74	100,0

Πίνακας 13. Κατανομή ασθενών ανά κατηγορία και ανά σταδιοποίηση (N+ vs N0) καρκινικού όγκου.

Το πλήθος και η ποσοστιαία κατανομή στις δυο ομάδες ασθενών του δείγματος ως προς το είδος του θεραπευτικού σχήματος παρουσιάζεται στους επόμενους δύο πίνακες και τα αντίστοιχα γραφήματα (Παράρτημα 1).

Για το πλήθος των ασθενών που η θεραπεία τους περιλάμβανε μόνο χάπια (ομάδα ΕΟ), ο διαχωρισμός έγινε με κριτήριο αν η ορμονοθεραπεία βασιζόταν στη Ταμοξιφαίνη (TAM, Tamoxifen, Nolvadex, tamoxilene) έναντι όλων των άλλων.

Θεραπευτικό Σχήμα		Πλήθος	Ποσοστό
Valid	Ορμονοθεραπεία άλλο	12	60,0
	Ορμονοθεραπεία Ταμοξιφαίνη	8	40,0
	Σύνολο	20	100,0

Πίνακας 14. Πλήθος και ποσοστό ασθενών ομάδας ΕΟ σύμφωνα με το είδος Θεραπευτικού Σχήματος.

Για το πλήθος των ασθενών υπό επικουρική χημειοθεραπεία (ΕΧ), ο διαχωρισμός έγινε σύμφωνα με το είδος επικουρικής χημειοθεραπείας, και συγκεκριμένα:

Σχήμα με ανθρακυκλίνη: AC, AC FEC, EC

Σχήμα με ταξάνη: AC TAXANE, AC TAXOL, AC TAXOL HERCEPTIN, AC TXT, AC TAXOL, AC TXT HERCEPTIN, ADNA ENDOXAN TXT, CC PACLITAXEL, CMF DC HERCEPTIN, DC, DOCETAXEL CYCLOPHOSPHAMIDE, DOCETAXEL ENDOXAN, EC DOCETAXEL, EC TAXOL, EC TXT, EC TXT HERCEPTIN, EPI ENDOXAN TAXOL, TC, TAXOTERE ENDOCAN HERCEPTIN.

Σχήμα χωρίς ταξάνη και χωρίς ανθρακυκλίνη: CMF

Θεραπευτικό Σχήμα		Πλήθος	Ποσοστό
Valid	Ταξάνη	55	74,3
	Ανθρακυκλίνη	6	8,1
	CMF	11	14,9
	Missing	2	2,7
	Σύνολο	74	100,0

Πίνακας 15. Πλήθος και ποσοστό ασθενών ομάδας ΕΧ σύμφωνα με το είδος Θεραπευτικού Σχήματος

4.1 Κοινωνικοδημογραφικά και Κλινικά Χαρακτηριστικά των τριών υποομάδων (συγκεντρωτικός πίνακας)

Στον πίνακα 16 παρουσιάζονται συγκριτικά τα κοινωνικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των τριών υποομάδων του δείγματος. Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρούνται μεταξύ των τριών ομάδων σε όλα τα βασικά κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά που περιλαμβάνονται στον πίνακα 16 ($p < 0,05$).

	ΕΧ N= 74	ΕΟ N= 20	ΦΜ N= 20	P value
Ηλικία (Mean $\pm$ Sd)	53,6 $\pm$ 11,5	57,9 $\pm$ 11,2	40,7 $\pm$ 7,9	0,000
Οικογενειακή Κατάσταση				
Άγαμη/Διαζευγμένη/Χήρα	10	0	6	0,023
Έγγαμη	64	20	14	
Εκπαιδευτικό Επίπεδο				
Δημοτικό/Γυμνάσιο	34	7	0	0,004
Λύκειο	20	5	9	
ΑΕΙ/ΤΕΙ	19	7	11	
Εμμηνοπαυσιακή Κατάσταση				
Προεμμηνο/περι εμμηνοπαυσιακή	26	2	18	0,000
Μετεμμηνοπαυσιακή	48	18	2	
Επαγγελματική Κατάσταση				
Άνεργη/Αγρότισσα/Οικιακά	44	11	5	0,016
Όλα τα άλλα	28	9	15	

Πίνακας 16. Σύγκριση των κοινωνικών και δημογραφικών χαρακτηριστικών των τριών υποομάδων του δείγματος.

Στον πίνακα 17 παρουσιάζονται συγκριτικά κλινικά στοιχεία του όγκου για τις δύο ομάδες ασθενών. Στατιστικά σημαντικές διαφορές εμφανίζονται τόσο στη Σταδιοποίηση Καρκινικού Όγκου όσο και στη Διαφοροποίηση Καρκινικού Όγκου ($p < 0,05$).

	ΕΧ N=74	ΕΟ N=20	Pvalue
Σταδιοποίηση Καρκινικού Όγκου			
T1 –T2	62	19	0,541
T3-T4	9	1	
Σταδιοποίηση Καρκινικού Όγκου			
Grade 1-2	36	19	0,001
Grade 3	34	1	
Διαφοροποίηση Καρκινικού Όγκου			
N+	49	5	0,002
N0	22	15	

Πίνακας 17. Σύγκριση των κλινικών χαρακτηριστικών των υποομάδων ασθενών του πληθυσμού.

4.2 Μέσες τιμές και σύγκριση των μέσων συνολικών τιμών των ερωτηματολογίων CES-D, MMSE και MoCA για τις τρεις ομάδες

Στον πίνακα 18 παρουσιάζονται οι μέσες τιμές και τα αποτελέσματα της σύγκρισης των μέσων τιμών των ερωτηματολογίων CES-D, MMSE και MoCA μεταξύ της αρχικής (T1) και της τελικής (T2) εκτίμησης για κάθε ομάδα του δείγματος. Στατιστικά σημαντικές διαφορές ($P < 0,05$) παρατηρούμε για την κατηγορία EX στο CES-D και MMSE, για την κατηγορία EO στο MoCA και για την κατηγορία ΦΜ στο CES-D. Πιο συγκεκριμένα:

Η ομάδα των ασθενών υπο επικουρική χημειοθεραπεία εμφάνιζε σοβαρή καταθλιπτική συμπτωματολογία ($29,87 \pm 11,27$) στην αρχική εκτίμηση, σύμφωνα με τη μέση συνολική τιμή στο CES-D, η οποία μειώθηκε με στατιστική σημαντικότητα ($p = .001$) κατά τη δεύτερη εκτίμηση, με μέση συνολική τιμή $22,51 \pm 14,98$, η οποία αντιστοιχεί σε μέτρια καταθλιπτική συμπτωματολογία. Σχετικά με τη μέση συνολική τιμή του MMSE ήταν αρκετά υψηλή ($28,71 \pm 2,03$), χωρίς να αντιστοιχεί σε γνωστική έκπτωση, τιμή που επιδεινώθηκε με στατιστική σημαντικότητα ($p = .003$) κατά τη δεύτερη εκτίμηση ($27,66 \pm 2,07$). Αναφορικά με τη μέση συνολική τιμή στο MoCA ήταν λίγο κάτω από το όριο του μέσου φυσιολογικού τόσο στην πρώτη όσο και στη δεύτερη εκτίμηση ($24,01 \pm 4,22$ και $24,25 \pm 3,26$ αντίστοιχα), χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά.

Η ομάδα των ασθενών υπο επικουρική ορμονοθεραπεία εμφάνιζε ήπια καταθλιπτική συμπτωματολογία ($15,85 \pm 8,54$) στην αρχική εκτίμηση, σύμφωνα με τη μέση συνολική τιμή στο CES-D, η οποία μειώθηκε κατά τη δεύτερη εκτίμηση, με μέση συνολική τιμή $12,95 \pm 8,37$. Σχετικά με τη μέση συνολική τιμή του MMSE ήταν αρκετά υψηλή ($29,10 \pm 1,74$), χωρίς να αντιστοιχεί σε γνωστική έκπτωση, τιμή που επιδεινώθηκε ελαφρώς κατά τη δεύτερη εκτίμηση ($27,65 \pm 3,03$). Αναφορικά με τη μέση συνολική τιμή στο MoCA ήταν στα πλαίσια των φυσιολογικών τιμών κατά την πρώτη εκτίμηση $27,05 \pm 1,87$, αλλά επιδεινώθηκε στη δεύτερη εκτίμηση ($24,10 \pm 5,74$), με στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = .035$).

Τέλος, *η ομάδα των υγιών γυναικών* εμφάνιζε ήπια καταθλιπτική συμπτωματολογία κατά την πρώτη εκτίμηση και σχεδόν απουσία συμπτωμάτων κατά τη δεύτερη εκτίμηση, με στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = .000$), καθώς και μέση συνολική βαθμολογία στο MMSE τόσο στην πρώτη όσο και στη δεύτερη εκτίμηση στα πλαίσια του φυσιολογικού. Ως προς το MoCA οι μέσες συνολικές βαθμολογίες και στις δυο εκτιμήσεις ήταν στα πλαίσια του φυσιολογικού.

	T1			T2			P value T1 vs T2		
	EX	EO	ΦΜ	EX	EO	ΦΜ	EX	EO	ΦΜ
CES-D (mean±Sd)	29,87±11,27	15,85±8,54	12,45±6,36	22,51±14,98	12,95±8,37	5,45±4,19	,001	,285	,000
MMSE (mean±Sd)	28,71±2,03	29,10±1,74	29,15±0,74	27,66±2,07	27,65±3,03	28,95±1,31	,003	,076	,558
MoCA (mean±Sd)	24,01±4,22	27,05±1,87	27,40±2,03	24,25±3,26	24,10±5,74	27,40±2,16	,709	,035	,000

Πίνακας 18. Σύγκριση των μέσων συνολικών τιμών των ερωτηματολογίων CES-D, MMSE και MoCA μεταξύ της αρχικής (T1) και της τελικής (T2) εκτίμησης για καθεμία ομάδα.

Στον πίνακα 19 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της σύγκρισης των μέσων συνολικών τιμών των ερωτηματολογίων CES-D, MMSE και MoCA μεταξύ των τριών υποομάδων σε κάθε εκτίμηση. Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν στα CES-D και MoCA, τόσο στην πρώτη ($p=.000$ και $.001$ αντίστοιχα) όσο και στη δεύτερη εκτίμηση ($p=.000$ και 0.003 αντίστοιχα), με την ομάδα των ασθενών υπο επικουρική χημειοθεραπεία να εμφανίζονται πιο επιβαρυνμένες τόσο ως προς τα επίπεδα κατάθλιψης όσο και ως προς τις γνωστικές λειτουργίες.

	T1			P value	T2			P value
	EX	EO	ΦΜ		EX	EO	ΦΜ	
CES-D (mean±Sd)	29,87±11,27	15,85±8,54	12,45±6,36	0,000	22,51±14,98	12,95±8,37	5,45±4,19	0,000
MMSE (mean±Sd)	28,71±2,03	29,10±1,74	29,15±0,745	0,512	27,66±2,076	27,65±3,03	28,95±1,31	0,060
MoCA (mean±Sd)	24,01±4,22	27,05±1,87	27,40±2,03	0,001	24,25±3,265	24,10±5,74	27,40±2,16	0,003

Πίνακας 19. Σύγκριση των μέσων συνολικών τιμών των ερωτηματολογίων CES-D, MMSE και MoCA μεταξύ των τριών υποομάδων σε κάθε εκτίμηση.

4.3 Αποτελέσματα ελέγχου συσχετίσεων των συνολικών μέσων τιμών των ερωτηματολογίων CES-D, MMSE, MoCa για κάθε μια ομάδα κατά την πρώτη εκτίμηση (T1)

Ακολουθούν οι συγκεντρωτικοί πίνακες για τα αποτελέσματα του ελέγχου ύπαρξης συσχετίσεων μεταξύ κοινωνικών, δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών και των συνολικών μέσων τιμών των CES-D, MMSE, MoCa για κάθε υποομάδα του δείγματος (EX, EO, ΦΜ), για την πρώτη εκτίμηση.

Για την κατηγορία ΦΜ δεν έγινε σύγκριση για την Εμμηνοπαυσιακή Κατάσταση, μιας και όλες οι συμμετέχουσες του δείγματος ήταν στην ίδια κατάσταση. Για την κατηγορία ΕΟ δεν έγινε σύγκριση σε σχέση με την οικογενειακή κατάσταση (όλες οι συμμετέχουσες ήταν έγγαμες) και με την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση (μόνο δύο ασθενείς με συνεχιζόμενη έμμηνο ρύση). Επίσης, δεν ήταν δυνατή η σύγκριση σε σχέση με το στάδιο του όγκου (μόνο μια ασθενής με στάδιο T3-4,) καθώς και σε σχέση με το Grade (μόνο μια ασθενής με Grade 3).

Για την κατηγορία ΦΜ (Πίνακας 20) δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ κοινωνικών, δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών και των συνολικών μέσων τιμών των CES-D, MMSE, MoCa. Για την ομάδα των ασθενών υπο επικουρική χημειοθεραπεία (EX) (πίνακας 21), παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των μέσων τιμών των ερωτηματολογίων MMSE και MoCa με την ηλικία του δείγματος ($p=0,029$). Επίσης, τόσο η σταδιοποίηση του καρκινικού όγκου όσο και η διαφοροποίηση του καρκινικού όγκου του δείγματος σχετίζονται με στατιστικά σημαντικό τρόπο με τις μέσες τιμές σκορ CES-D ($p=.005$ και $p=.001$ αντίστοιχα). Τέλος για την ομάδα των ασθενών υπο επικουρική ορμονοθεραπεία (πίνακας 22) η ηλικία και η επαγγελματική κατάσταση φαίνεται να σχετίζονται με στατιστικά σημαντικό τρόπο με τη μέση συνολική τιμή του MoCa τεστ ($P=.048$ και $p=.007$ αντίστοιχα), ενώ όπως και στην ομάδα των ασθενών με επικουρική χημειοθεραπεία (EX) η διαφοροποίηση του καρκινικού όγκου του δείγματος σχετίζεται με στατιστικά σημαντικό τρόπο με τις μέσες τιμές σκορ CES-D ($p=.023$). Τέλος το είδος της ορμονοθεραπείας παρουσιάζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τις συνολικές μέσες τιμές των CES-D και MMSE ($p=.044$ και $p=.041$ αντίστοιχα).

ΦΜ	CES-D p value	MMSE p value	MoCa p value
Ηλικία	,902	,832	,838
Εκπαιδευτικό επίπεδο	,841	,333	,094
Επαγγελματική κατάσταση	,861	,617	,462
Οικογενειακή κατάσταση	,785	,392	,747
Εμμηνοπαυσιακή Κατάσταση	-	-	-

Πίνακας 20. Συγκεντρωτικός πίνακας συσχετίσεων των συνολικών μέσων τιμών των CES-D, MMSE, MoCa για την ομάδα των υγιών μαρτύρων.

ΕΧ	CES-D p value	MMSE p value	MoCa p value
Ηλικία	,523	,035	,029
Εκπαιδευτικό επίπεδο	,654	,102	,298
Επαγγελματική κατάσταση	,096	,108	,062
Οικογενειακή κατάσταση	,496	,985	,065
Εμμηνοπαυσιακή Κατάσταση	,189	,195	,600
Σταδιοποίηση Καρκινικού Όγκου	,404	,496	,868
Σταδιοποίηση Καρκινικού Όγκου (GRADE)	,005	,896	,977
Διαφοροποίηση Καρκινικού Όγκου	,001	,677	,149
Είδος Ορμονοθεραπείας	-	-	-
Είδος Χημειοθεραπείας	,724	,565	,542

Πίνακας 21. Συγκεντρωτικός πίνακας συσχετίσεων των συνολικών μέσων τιμών των CES-D, MMSE, MoCa των ασθενών υπο επικουρική χημειοθεραπεία.

ΕΟ	CES-D p value	MMSE p value	MoCa p value
Ηλικία	,855	,531	,048
Εκπαιδευτικό επίπεδο	,485	,294	,095
Επαγγελματική κατάσταση	,373	,125	,007
Οικογενειακή κατάσταση	-	-	-
Εμμηνοπαυσιακή Κατάσταση	-	-	-
Σταδιοποίηση Καρκινικού Όγκου	-	-	-
Σταδιοποίηση Καρκινικού Όγκου (GRADE)	-	-	-
Διαφοροποίηση Καρκινικού Όγκου	,023	,889	,843
Είδος Ορμονοθεραπείας	,044	,041	,542
Είδος Χημειοθεραπείας	-	-	-

Πίνακας 22. Συγκεντρωτικός πίνακας συσχετίσεων των συνολικών μέσων τιμών των CES-D, MMSE, MoCa για την ομάδα των ασθενών υπο επικουρική ορμονοθεραπεία.

4.4 Αποτελέσματα ελέγχου συσχετίσεων των συνολικών μέσων τιμών των ερωτηματολογίων CES-D, MMSE, MoCa για κάθε μια ομάδα κατά τη δεύτερη εκτίμηση (T2)

Στη συνέχεια, ακολουθούν συγκεντρωτικοί πίνακες για τα αποτελέσματα του ελέγχου ύπαρξης συσχετίσεων μεταξύ κοινωνικών, δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών και των μέσων τιμών των CES-D, MMSE, MoCa για κάθε υποομάδα του δείγματος (ΕΧ, ΕΟ, ΦΜ), για την δεύτερη εκτίμηση.

Για την ομάδα των υγιών γυναικών (ΦΜ) δεν έγινε σύγκριση για την Εμμηνοπαυσιακή Κατάσταση, μιας και όλες οι συμμετέχουσες ήταν στην ίδια κατάσταση. Για την κατηγορία ΕΟ δεν έγινε σύγκριση σε σχέση με την οικογενειακή κατάσταση (όλες οι συμμετέχουσες είναι έγγαμες) και με την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση (μόνο δύο ασθενείς με συνεχιζόμενη έμμηνο ρύση). Επίσης, δεν ήταν δυνατή η σύγκριση σε σχέση με το στάδιο του όγκου (μόνο μια ασθενής με στάδιο T3-4), καθώς και σε σχέση με το Grade (μόνο μια ασθενής με Grade 3).

Για την ομάδα ΦΜ (Πίνακας 23) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του εκπαιδευτικού επιπέδου και των μέσων τιμών του CES-D ($p=.035$). Για την ομάδα ΕΧ (πίνακας 24), παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των μέσων τιμών για το MMSE τεστ σχετικά με την οικογενειακή κατάσταση του δείγματος ($p=0,045$) και τη σταδιοποίηση του καρκινικού όγκου ($p=0,018$). Τέλος, για την ομάδα ΕΟ (πίνακας 25) η επαγγελματική κατάσταση φαίνεται να σχετίζονται με στατιστικά σημαντικό τρόπο με το σκορ του MoCa τεστ ($p=.011$), ενώ η διαφοροποίηση του καρκινικού όγκου του δείγματος και το είδος της ορμονοθεραπείας παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το σκορ του CES-D ($p=.018$ και $p=.025$ αντίστοιχα).

ΦΜ	CES-D p value	MMSE p value	MoCa p value
Ηλικία	,725	,659	,881
Εκπαιδευτικό επίπεδο	,035	,723	,076
Επαγγελματική κατάσταση	,545	,137	,562
Οικογενειακή κατάσταση	,856	,267	,523
Εμμηνοπαυσιακή Κατάσταση	-	-	-

Πίνακας 23. Συγκεντρωτικός πίνακας συσχετίσεων των μέσων τιμών των CES-D, MMSE, MoCa για την ομάδα των υγιών γυναικών.

ΕΧ	CES-D p value	MMSE p value	MoCa p value
Ηλικία	,653	,121	,264
Εκπαιδευτικό επίπεδο	,923	,271	,181
Επαγγελματική κατάσταση	,105	,067	,091
Οικογενειακή κατάσταση	,634	,045	,089
Εμμηνοπαυσιακή Κατάσταση	,254	,734	,598
Σταδιοποίηση Καρκινικού Όγκου	,623	,018	,872
Σταδιοποίηση Καρκινικού Όγκου (GRADE)	,067	,767	,592

Διαφοροποίηση Καρκινικού Όγκου	,059	,755	,233
Είδος Ορμονοθεραπείας	-	-	-
Είδος Χημειοθεραπείας	0,595	0,667	0,727

Πίνακας 24. Συγκεντρωτικός πίνακας συσχετίσεων των μέσων τιμών των CES-D, MMSE, MoCa για την ομάδα των ασθενών υπο επικουρική χημειοθεραπεία

ΕΟ	CES-D p value	MMSE p value	MoCa p value
Ηλικία	,774	,189	,066
Εκπαιδευτικό επίπεδο	,446	,211	,088
Επαγγελματική κατάσταση	,461	,136	,011
Οικογενειακή κατάσταση	-	-	-
Εμμηνοπαυσιακή Κατάσταση	-	-	-
Σταδιοποίηση Καρκινικού Όγκου	-	-	-
Σταδιοποίηση Καρκινικού Όγκου (GRADE)	-	-	-
Διαφοροποίηση Καρκινικού Όγκου	,018	,668	,278
Είδος Ορμονοθεραπείας	,025	,102	,443
Είδος Χημειοθεραπείας	-	-	-

Πίνακας 25. Συγκεντρωτικός πίνακας συσχετίσεων των μέσων τιμών των CES-D, MMSE, MoCa για την ομάδα των ασθενών υπο επικουρική ορμονοθεραπεία

4.5 Αποτελέσματα ελέγχου συσχετίσεων μεταξύ MMSE, MoCa και CES-D

Πραγματοποιήθηκε έλεγχος συσχετίσεων μεταξύ συνολικών τιμών CES-D, MMSE, και MoCa στις δυο εκτιμήσεις για τις δυο ομάδες των ασθενών, προκειμένου να διερευνηθεί αν το επίπεδο κατάθλιψης των δυο ομάδων ασθενών επηρέασε το επίπεδο των γνωστικών λειτουργιών τους και στις δυο εκτιμήσεις. Στον πίνακα 26 καταγράφονται οι

τιμές του συντελεστή Pearson (r). Καμία από τις συσχετίσεις του πίνακα δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

T1		
	MMSE	MoCA
Group : EX	r	r
CES-D	0,028	0,058
Group : EO		
CES-D	0,322	0,303
T2		
Group : EX		
CES-D	0,053	0,124
Group : EO		
CES-D	0,332	0,409

Πίνακας 26. Συντελεστής συσχέτισης Pearson (r) μεταξύ CES-D, MMSE και MoCa στις δυο εκτιμήσεις για τις δυο ομάδες των ασθενών (EX και EO).

4.6 Αποτελέσματα των αναλύσεων των ερωτηματολογίων EORTC (QLQ-C30 και QLQ-BR23)

Ομάδα ασθενών υπο επικουρική χημειοθεραπεία

Στον Πίνακα 27 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της σύγκρισης των συνολικών μέσων τιμών του EORTC QLQ-C30 και QLQ-BR 23 για την ομάδα των ασθενών υπο επικουρική χημειοθεραπεία στις δυο εκτιμήσεις.

Όσον αφορά το EORTC QLQ-C30, στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p < 0,05$), παρουσιάζονται για τη συνολική μέση τιμή του τεστ, καθώς και για τους επιμέρους τομείς Γνωστική Λειτουργικότητα CF και Κοινωνική Λειτουργικότητα (SF), καθώς και για τα συμπτώματα Nausea / vomiting, Insomnia, Appetite loss και Constipation, παρατηρώντας σημαντική μείωση της συνολικής μέσης τιμής και της Γνωστικής Λειτουργικότητας, που αντιστοιχεί σε φτωχότερη ποιότητα ζωής και σημαντική άνοδο της Κοινωνικής Λειτουργικότητας κατά τη δεύτερη εκτίμηση, καθώς και βελτίωση των συμπτωμάτων και, συνεπώς, καλύτερη ποιότητα ζωής ως προς αυτούς τους τομείς.

Όσον αφορά στο QLQ-BR 23, στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p < 0,05$), παρουσιάζονται για τη συνολική μέση τιμή του τεστ, καθώς και για τη διάσταση Σεξουαλική

Λειτουργικότητα (Sexual functioning), παρατηρώντας σημαντική βελτίωση κατά τη δεύτερη εκτίμηση.

	Time 1	Time 2	Pvalue
	EX	EX	
EORTC-QLQ-C30 (Mean ± Sd)	67,15 ± 10,76	55,59 ± 11,55	,000
Global Health Status-GHS	60,18±19,74	74,65 ± 19,15	,736
Physical Functioning-PF	71,76 ± 18,50	84,26 ± 18,59	,648
Role Functioning- RF	53,70 ± 23,93	73,38 ±23,84	,458
Emotional Functioning -EF	56,59 ± 24,10	79,17 ± 21,62	,243
Cognitive Functioning -CF	67,82 ± 25,84	50,93 ± 30,88	,012
SocialFunctioning–SF	47,22 ± 25,17	67,82 ± 27,73	,987
Fatigue	45,98 ± 21,37	22,68 ± 21,38	,386
Nausea / vomiting	28,24 ± 21,24	3,24 ±11,06	,000
Pain	18,75 ± 20,35	10,42 ± 19,47	,236
Dyspnoea	32,41 ± 28,51	12,50 ± 26,50	,968
Insomnia	46,76 ± 31,97	17,13 ± 27,40	,043
Appetiteloss	30,55 ± 28,93	6,01 ± 16,14	,000
Constipation	27,78 ± 28,52	10,65 ± 24,27	,034
Diarrhoea	2,31 ± 8,53	2,78 ± 13,41	,281
Financialproblem	48,61 ± 27,93	31,48 ± 26,17	,067
	Time 1	Time 2	Pvalue
	EX	EX	
QLQ BR 23 (Mean ± Sd)	46,01 ± 8,49	36,50 ± 9,03	,000
Functional dimensions			
Body image	47,92 ± 30,63	67,94 ± 26,07	,063
Sexual functioning	9,26 ± 21,28	25,92 ± 24,36	,009
Sexual Enjoyment	55,56 ± 27,22	46,87 ± 22,17	,186

Future Perspective	22,22 ± 31,64	46,76 ± 33,87	,248
Symptom Scales			
Systemic therapy side effects	42,92 ± 16,87	21,16 ± 16,63	,915
Breast symptoms	20,48 ± 14,39	9,72 ± 16,43	,766
Arm symptoms	18,06 ± 14,85	10,65 ± 17,33	,506
Hair loss	63,63 ± 29,58	49,33 ± 33,50	,120

Πίνακας 27. Σύγκριση των μέσων τιμών του EORTCQLQ-C30 και QLQBR 23 για τις ασθενείς υπο επικουρική χημειοθεραπεία

Ομάδα ασθενών υπο επικουρική ορμονοθεραπεία

Στον Πίνακα 28 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της σύγκρισης των μέσων τιμών του EORTCQLQ-C30 και QLQ-BR 23 για την ομάδα των ασθενών υπο επικουρική ορμονοθεραπεία στις δυο εκτιμήσεις

Όσον αφορά το EORTCQLQ-C30, στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p < 0,05$), παρουσιάζονται για τους επιμέρους τομείς Λειτουργικότητα σχετική με τους ρόλους (RF), καθώς και στα συμπτώματα Nausea / vomiting, Pain, Appetitelooss και Diarrhoea, που υποδεικνύουν βελτίωση της ποιότητας ζωής κατά τη δεύτερη εκτίμηση.

Όσον αφορά το QLQ-BR 23, στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p < 0,05$), παρουσιάζονται για τη συνολική μέση τιμή του τεστ, καθώς και για τους επιμέρους τομείς Σεξουαλική ευχαρίστηση (Sexual Enjoyment-BRSEE), που μειώθηκε σημαντικά κατά τη δεύτερη εκτίμηση και Συμπτώματα σχετικά με το Μαστό (Breast symptoms-BRBS) των οποίων η ένταση αυξήθηκε σημαντικά.

	Time 1	Time 2	Pvalue
	EO	EO	
EORTC-QLQ-C30 (Mean ± Sd)	55,00 ± 7,22	52,26 ± 5,84	,202
Global Health Status-GHS	76,67 ± 18,26	75,00 ± 17,12	,842
Physical Functioning-PF	81,67 ± 13,48	88,07 ± 14,15	,966
Role Functioning- RF	70,83 ± 9,17	74,56 ± 25,68	,005
Emotional Functioning -EF	77,08 ± 18,31	82,89 ± 15,33	,607

Cognitive Functioning -CF	86,67 ± 17,61	85,26 ± 23,60	,480
SocialFunctioning–SF	68,33 ± 13,13	68,42 ± 18,34	,333
Fatigue	26,11 ± 12,63	18,71 ± 14,37	,433
Nausea / vomiting	10,00 ± 19,79	0,000	,000
Pain	9,17 ± 13,76	1,75 ± 7,65	,008
Dyspnoea	8,33 ± 14,81	7,02 ± 13,96	,571
Insomnia	13,33 ± 22,68	7,01 ± 17,84	,099
Appetite loss	13,33 ± 22,68	0,000	,000
Constipation	16,67 ± 22,94	7,01 ± 23,77	,149
Diarrhoea	0,000	3,51 ± 10,51	,002
Financial problem	26,67 ± 17,44	26,32 ± 17,84	,882
QLQ BR 23 Mean ± Sd)	35,40 ± 7,34	30,89 ± 6,49	,049
Functional dimensions			
Body image (BI)	72,92 ± 29,85	81,58 ± 26,73	,920
Sexual functioning (BRSEF)	20,83 ± 26,97	20,17 ± 24,58	,935
Sexual Enjoyment (BRSEE)	48,15 ± 24,22	29,63 ± 11,11	,017
Future Perspective (BRFU)	51,67 ± 41,15	73,68 ± 32,54	,125
Symptom Scales			
Systemic therapy side effects (BRST)	15,48 ± 13,81	21,55 ± 9,03	,213
Breast symptoms (BRBS)	5,83 ± 8,16	14,47 ± 13,56	,003
Arm symptoms (BRAS)	5,00 ± 10,49	10,52 ± 13,08	,109
Hair loss (BRHL)	50,00 ± 70,71	33,33 ± 27,21	,082

Πίνακας 28. Σύγκριση των μέσων τιμών του EORTCQLQ–C30 και QLQBR 23 για την ομάδα των ασθενών υπο επικουρική ορμονοθεραπεία.

Συσχετίσεις μεταξύ CES-D, MMSE, MoCa and EORTC QLQ-C30 στις δυο εκτιμήσεις για τις δυο ομάδες των ασθενών (EX και EO). Στον πίνακα 29 καταγράφονται οι τιμές του συντελεστή Pearson (r). Καμία από τις συσχετίσεις του πίνακα δεν ήταν στατιστικά σημαντική (p<0,05).

T1						
	GHS	PF	EF	CF	RF	SF
Group : EX	r	r	r	r	r	r
CES-D	0,130	0,046	0,046	0,155	0,151	0,102
MMSE	0,027	0,018	0,242	0,022	0,027	0,116
MoCA	0,159	0,012	0,159	0,076	0,098	0,236
Group : EO						
CES-D	0,009	0,137	0,334	0,309	0,078	0,294
MMSE	0,000	0,102	0,323	0,252	0,108	0,075
MoCA	0,246	0,100	0,035	0,021	0,242	0,324
T2						
Group : EX						
CES-D	0,104	0,061	0,096	0,200	0,015	0,041
MMSE	0,165	0,061	0,150	0,145	0,037	0,168
MoCA	0,066	0,017	0,037	0,033	0,116	0,175
Group : EO						
CES-D	0,019	0,184	0,313	0,455	0,092	0,160
MMSE	0,350	0,194	0,423	0,040	0,133	0,180
MoCA	0,397	0,164	0,175	0,062	0,083	0,044

Πίνακας 29. Συντελεστής συσχέτισης Pearson μεταξύ CES-D, MMSE, MoCa και EORTC QLQ-C30 στις δυο εκτιμήσεις για τις δυο ομάδες των ασθενών (EX και EO).

Συσχετίσεις μεταξύ CES-D, MMSE, MoCa και QLQ-BR 23 στις δυο εκτιμήσεις για τις δυο ομάδες των ασθενών. Στον πίνακα 30 καταγράφονται οι τιμές του συντελεστή Pearson (r). Στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις ($p < 0,05$) παρατηρούνται μόνο για την ομάδα EO και για τη χρονική στιγμή T2, για τις συσχετίσεις μεταξύ της συνολικής μέσης τιμής του CES-D και των διαστάσεων BRFU και BRHL (Μελλοντική προοπτική και Αλωπεκία), για τις συσχετίσεις μεταξύ του σκορ του MMSE και των BRSF (Σεξουαλική λειτουργικότητα), BRFU (Μελλοντική προοπτική) και BRBS (Συμπτώματα σχετικά με το μαστό) και για τη συσχέτιση μεταξύ του σκορ του MoCA τεστ και του BRFU (Μελλοντική προοπτική).

T1								
	BI	BRSF	BRSEE	BRFU	BRST	BRBS	BRAS	BRHL
Group : EX								
CES-D	0,029	0,127	0,059	0,147	0,035	0,127	0,056	0,000
MMSE	0,011	0,131	0,041	0,067	0,156	0,110	0,097	0,000
MoCA	0,103	0,173	0,119	0,017	0,119	0,152	0,033	0,112
Group : EO								
CES-D	0,059	0,116	0,538	0,336	0,109	0,120	0,255	-

MMSE	0,132	0,384	0,094	0,240	0,184	0,151	0,063	-
MoCA	0,174	0,082	0,262	0,215	0,022	0,266	0,076	-
T2								
Group : EX								
CES-D	0,230	0,054	0,114	0,205	0,046	0,187	0,106	0,116
MMSE	0,006	0,010	0,160	0,031	0,067	0,247	0,075	0,505
MoCA	0,150	0,078	0,073	0,146	0,008	0,057	0,129	0,041
Group : EO								
CES-D	0,222	0,041	0,562	0,470	0,387	0,316	0,097	0,985
MMSE	0,003	0,518	0,086	0,530	0,210	0,498	0,308	0,863
MoCA	0,086	0,268	0,166	0,487	0,442	0,383	0,297	0,224

Πίνακας 30.. Συντελεστής συσχέτισης Pearson μεταξύ CES-D, MMSE, MoCa και EORTC QLQ-BR23 στις δυο εκτιμήσεις για τις δυο ομάδες των ασθενών (EX και EO).

5. Συζήτηση – Συμπεράσματα

Οι 114 γυναίκες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες: υγιείς γυναίκες (φυσιολογικοί μάρτυρες - ΦΜ, N=20), ασθενείς με καρκίνο μαστού υπό επικουρική ορμονοθεραπεία χωρίς χημειοθεραπεία (ΕΟ, N=20) και ασθενείς με καρκίνο μαστού υπό επικουρική χημειοθεραπεία (ΕΧ, N=74). Όλες οι συμμετέχουσες υπεβλήθησαν στα επιλεγμένα νευρογνωσικά τεστ (οι υγιείς γυναίκες στα CES-D, MiniMentalStateExamination και MoCA, ενώ οι ασθενείς επιπρόσθετα και στα EPRTCQLQ-C30 και QLQ-BR23), σε δύο χρονικές στιγμές, με απόσταση ενός έτους. Στη στατιστική ανάλυση που ακολούθησε έγινε σύγκριση των διαφορών στις μέσες τιμές των τιμών που καταγραφήκαν τόσο μεταξύ 1^{ης} και 2^{ης} εκτίμησης για την κάθε ομάδα, όσο και μεταξύ των διαφορετικών ομάδων για 1^η και 2^η εκτίμηση χωριστά. Επίσης, πραγματοποιήθηκαν αντίστοιχες συγκρίσεις μεταξύ υποομάδων ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά (ηλικία, μορφωτικό επίπεδο, οικογενειακή κατάσταση, εργασιακή κατάσταση, εμμηνοπαυσιακή κατάσταση), ως προς τα κλινικά χαρακτηριστικά (σταδιοποίηση όγκου, Grade) και ως προς το θεραπευτικό σχήμα (είδος ορμονοθεραπείας, είδος επικουρικής χημειοθεραπείας). Για το ερωτηματολόγιο EORTCQLQ-C30 οι συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν για τις πέντε λειτουργικές κλίμακες (φυσική λειτουργικότητα, ρόλου, γνωστική, συναισθηματική και κοινωνική λειτουργικότητα), τις τρεις κλίμακες συμπτωμάτων (κόπωση, πόνο και ναυτία και έμετο), την κλίμακα Γενικής Κατάστασης της Υγείας / Ποιότητας Ζωής (Quality of Life, QoL), και τις μεμονωμένες ερωτήσεις που εκτιμούν τα επιπρόσθετα συμπτώματα που συνήθως αναφέρονται από ασθενείς με καρκίνο (δύσπνοια, απώλεια της όρεξης, αϋπνία, δυσκοιλιότητα και διάρροια) και τις αντιληπτές οικονομικές επιπτώσεις της νόσου. Για το τεστ QLQ-BR23, οι συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν για τις πέντε κλίμακες πολλαπλών στοιχείων αξιολόγησης των παρενεργειών της ακολουθούμενης συστηματικής θεραπείας, των συμπτωμάτων στο βραχίονα, των συμπτωμάτων στο μαστό, της εικόνας του σώματος και της σεξουαλικής λειτουργίας, καθώς και τις μεμονωμένες ερωτήσεις που αξιολογούν τη σεξουαλική απόλαυση, την αλωπεκία και τη μελλοντική προοπτική.

Έγινε εκτίμηση πιθανών συμπτωμάτων κατάθλιψης με τη χρήση του τεστ CES-D, το οποίο ζητά από τους συμμετέχοντες να αξιολογήσουν πόσο συχνά τις τελευταίες τριάντα ημέρες εμφάνισαν συμπτώματα, όπως κακή όρεξη, ανήσυχο ύπνο, αίσθημα μοναξιάς κ.α. Η αξιολόγηση της γνωστικής λειτουργίας των συμμετεχουσών του δείγματός μας

πραγματοποιήθηκε αρχικά με το Mini Mental State Examination (MMSE) τεστ, και, στη συνέχεια, με την κλίμακα Montreal Cognitive Assessment (MoCA).

Αρχικά, έγινε στατιστική ανάλυση των μέσων τιμών των ερωτηματολογίων CES-D, MMSE και MoCA μεταξύ της αρχικής (T1) και της τελικής (T2) εκτίμησης για κάθε υποομάδα του δείγματος. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε σύγκριση των μέσων τιμών των ερωτηματολογίων CES-D, MMSE και MoCA μεταξύ των τριών υποομάδων σε κάθε εκτίμηση, και έγινε έλεγχος ύπαρξης συσχετίσεων μεταξύ κοινωνικών, δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών και των μέσων τιμών των CES-D, MMSE, MoCa για κάθε υποομάδα του δείγματος (EX, EO, ΦΜ).

Τα αποτελέσματα στη σύγκριση μεταξύ 1ης και 2ης εκτίμησης για το CES-D, για κάθε ομάδα χωριστά έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ομάδα των υγιών γυναικών (φυσιολογικοί μάρτυρες - ΦΜ) και στην ομάδα των ασθενών υπό επικουρική χημειοθεραπεία (EX). Και στις δύο περιπτώσεις είχαμε στατιστικά σημαντική μείωση των μέσων τιμών των δύο ομάδων. Στην περίπτωση των υγιών γυναικών, η στατιστικά σημαντική διαφορά που καταγράφεται δεν έχει καμία κλινική σημασία, καθώς η μέση τιμή του ερωτηματολογίου CES-D, τόσο στην 1η εκτίμηση όσο και στην 2η εκτίμηση είναι σημαντικά κάτω από 16.

Στη σύγκριση μεταξύ των ομάδων για την πρώτη και για τη δεύτερη εκτίμηση χωριστά, βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, τόσο μεταξύ ΦΜ και EX, όσο και μεταξύ EO και EX και στην πρώτη και στη δεύτερη εκτίμηση. Στη δεύτερη εκτίμηση βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά και μεταξύ ΦΜ και EO, όμως οι τιμές και των δύο ομάδων ήταν αρκετά χαμηλότερες από το όριο του 16, με αποτέλεσμα να θεωρούνται χωρίς κάποια κλινική σημασία. Αντίθετα, σε όλες τις περιπτώσεις η τιμή της ομάδας EX ήταν σημαντικά μεγαλύτερη των ομάδων σύγκρισης και σημαντικά μεγαλύτερο από 16.

Στις συγκρίσεις μεταξύ των υποομάδων που σχηματίστηκαν με βάση τα κριτήρια που τέθηκαν, παρουσιάζεται στατιστικά σημαντική διαφορά στη δεύτερη εκτίμηση των ΦΜ σε σχέση με το μορφωτικό επίπεδο, χωρίς όμως να έχει κάποια κλινική σημασία (μέση τιμή και των δύο ομάδων κάτω από 16). Στην ομάδα EO παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά στην δεύτερη εκτίμηση, ως προς το θεραπευτικό σχήμα (Ταμοξιφαίνη (TAM, Tamoxifen, Nolvadex, tamoxilene) έναντι όλων των άλλων), με τις ασθενείς οι οποίες ακολούθησαν σχήμα με ταμοξιφαίνη να έχουν στατιστικά σημαντικότερα χαμηλότερη τιμή (σε επίπεδο μη κλινικής σημασίας) σε σχέση με εκείνες που ακολούθησαν άλλο σχήμα

(τιμήπου αξιολογείται κλινικά), καθώς και μεταξύ των υποομάδων που σχηματίζονται με βάση τη διαφοροποίηση του όγκου, με την υποομάδα με στάδιο όγκου N+ να έχει σημαντικά υψηλότερη τιμή, ενώ οι ασθενείς με στάδιο όγκου N0 να βρίσκονται οριακά επάνω από το όριο του 16. Τέλος, στις υποομάδες της κατηγορίας EX εμφανίζονται στατιστικά σημαντικές διαφορές στην πρώτη εκτίμηση στις υποομάδες που καθορίζονται με βάση τα χαρακτηριστικά του όγκου, τόσο τη διαφοροποίηση όσο και το Grade. Η ουσιαστική διαφοροποίηση έγκειται στο γεγονός ότι η υποομάδα με στάδιο όγκου N+ όσο και η υποομάδα με Grade 3, έχουν χαμηλότερο συνολική τιμή σε σχέση με τις υποομάδες με στάδιο όγκου N0 και Grade 1-2 αντίστοιχα.

Το **MMSE τεστ** κατέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στο σκορ μεταξύ 1ης και 2ης εκτίμησης για τον πληθυσμό EX. Στην ομάδα ΕΟ παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά στην πρώτη εκτίμηση της υποομάδας με βάση το θεραπευτικό σχήμα (Ταμοξιφαίνη (TAM, Tamoxifen, Nolvadex, tamoxilene) έναντι όλων των άλλων), με τις ασθενείς οι οποίες ακολούθησαν σχήμα με ταμοξιφαίνη να έχουν στατιστικά σημαντικότερα χαμηλότερη τιμή σε σχέση με εκείνες που ακολούθησαν άλλο σχήμα. Στις υποομάδες της ομάδας EX εμφανίζονται στατιστικά σημαντικές διαφορές στην πρώτη εκτίμηση στις υποομάδες που καθορίζονται με βάση τα χαρακτηριστικά του μορφωτικού επιπέδου και της ηλικίας, με τις ασθενείς με υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο και μικρότερη ηλικία να παρουσιάζουν αντίστοιχα υψηλότερες τιμές. Τέλος, στη 2η εκτίμηση εμφανίζονται στατιστικά σημαντικές διαφορές στις υποομάδες ως προς την οικογενειακή κατάσταση και τη σταδιοποίηση του όγκου, με τις έγγαμες και τις ασθενείς με στάδιο όγκου T 1-2 να έχουν μεγαλύτερο σκορ.

Το **MoCA τεστ** κατέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στα σκορ μεταξύ 1ης και 2ης αξιολόγησης για τον πληθυσμό ΕΟ, με την πρώτη εκτίμηση να έχει σημαντικά μεγαλύτερη συνολική μέση τιμή. Στη σύγκριση μεταξύ των πληθυσμών για την πρώτη και για τη δεύτερη εκτίμηση χωριστά, βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μέσες τιμές των τιμών μεταξύ ΦΜ και EX, καθώς και μεταξύ ΕΟ και EX (ΦΜ και ΕΟ είχαν μεγαλύτερες τιμές αντίστοιχα από EX) για τη 1η εκτίμηση, και μεταξύ ΦΜ και ΕΟ, καθώς και ΦΜ και EX (οι υγιείς γυναίκες –ΦΜ- είχαν μεγαλύτερη τιμή και στις δύο περιπτώσεις) για τη 2η εκτίμηση. Στις υποομάδες που σχηματίζονται στην ομάδα ΕΟ βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με την ηλικία, το μορφωτικό επίπεδο και την επαγγελματική κατάσταση για την 1η εκτίμηση (υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο, μικρότερη ηλικία και ύπαρξη εργασίας παρουσιάζουν μεγαλύτερη τιμή), ενώ η διαφορά παραμένει στατιστικά

σημαντική και στη 2η εκτίμηση όσον αφορά στην επαγγελματική κατάσταση. Στην ομάδα ΕΧ βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην 1η εκτίμηση στην υποομάδα που καθορίζεται από την ηλικία, με τις μικρότερες σε ηλικία ασθενείς να έχουν στατιστικά υψηλότερη τιμή.

Ο Vin-Ravinkai και οι συνεργάτες του, σε μελέτη που δημοσίευσαν (223), εξέτασαν τις συσχετίσεις μεταξύ διάγνωσης του καρκίνου του μαστού και κατάθλιψης σε ένα δείγμα 4.164 νοσοκομειακών περιπτώσεων καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με 4.164 μη ογκολογικών ασθενών, και παρατήρησαν χαμηλότερα ποσοστά κατάθλιψης στις γυναίκες με καρκίνο του μαστού, και στη σύγκριση των κυρίων πληθυσμών και όταν χρησιμοποιήσαν δημογραφικά κριτήρια. Οι Jones και συν. (224) χρησιμοποίησαν την κλίμακα κατάθλιψης του Κέντρου Επιδημιολογικών Μελετών έξι ερωτήσεων, για να αξιολογήσουν και να συγκρίνουν τα καταθλιπτικά συμπτώματα προ και μετά τη διάγνωση καρκίνου του μαστού σε 6949 γυναίκες ηλικίας άνω των 50 ετών. Σε σύγκριση με τα προ-νοσηρά επίπεδα βρήκαν ότι, τα καταθλιπτικά συμπτώματα αυξήθηκαν (αύξηση 20,0% σε 0-6 μήνες, αύξηση 12,9% σε 6-12 μήνες), ενώ η σωματική λειτουργικότητα και η ψυχική ευεξία μειώθηκε κατά το πρώτο έτος μετά τη διάγνωση ($p < .01$). Τα συμπτώματα της κατάθλιψης επέστρεψαν στα επίπεδα πριν τη διάγνωση μετά από 10 χρόνια, αλλά η ποιότητα ζωής παρέμεινε σημαντικά χαμηλότερη. Οι Chong και συν. (225) σε μια προοπτική 12μηνη μελέτη αξιολόγησαν τα συμπτώματα κατάθλιψης σε 221 γυναίκες με καρκίνο του μαστού, κατά τη στιγμή της διάγνωσης, 6 μήνες και 12 μήνες μετά, χρησιμοποιώντας την Νοσοκομειακή Κλίμακα Άγχους και Κατάθλιψης (HADS), κάνοντας συγκρίσεις σχετικά με την ηλικία, την εθνικότητα, τους τύπους θεραπείας και τη σταδιοποίηση του καρκίνου, χωρίς να παρατηρήσουν κάποια στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στα επίπεδα κατάθλιψης όπως αυτά καταγράφηκαν. Χρησιμοποιώντας το ίδιο εργαλείο αξιολόγησης της κατάθλιψης (HADS) οι Bidstrup και συν. μελέτησαν 426 γυναίκες με νέο-διαγνωσθέντα πρωτοπαθή καρκίνο του μαστού, την εβδομάδα πριν από τη χειρουργική επέμβαση και τέσσερις και οκτώ μήνες αργότερα (226). Παρόλο που δεν βρήκαν υποομάδα γυναικών με χρόνιες σοβαρές ανησυχίες ή συμπτώματα κατάθλιψης, εντόπισαν μια υποομάδα (8%) γυναικών που αντιμετώπιζαν συνεχώς σοβαρή δυσφορία. Η νεαρή ηλικία, η ύπαρξη συντρόφου, το χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο και το αν λαμβάνει χημειοθεραπεία, αλλά όχι ακτινοθεραπεία, βρέθηκε ότι χαρακτηρίζουν τις γυναίκες των οποίων τα ψυχολογικά συμπτώματα παραμένουν ισχυρά οκτώ μήνες μετά τη διάγνωση. Οι Sivastavak και συν. μελέτησαν 200 περιπτώσεις γυναικών με καρκίνο του μαστού, χορηγώντας το HADS σε δύο χρονικά σημεία: τη στιγμή της διάγνωσης και 12 μήνες μετά την ολοκλήρωση της

θεραπείας(227). Οι σχετικοί παράγοντες που διερευνήθηκαν αφορούσαν δημογραφικά κριτήρια, το κοινωνικο-οικονομικό υπόβαθρο και το στάδιο του καρκίνου. Βρήκαν ότι η συζυγική κατάσταση ($p = 0,014$), το μηνιαίο εισόδημα ($p = 0,017$), η ύπαρξη συνοδού ατόμου ($p = 0,005$) και η οικονομική στήριξη ($p = 0,002$) σχετίζονται με την κατάθλιψη. Οι Maaskai συν. σε μια συστηματική βιβλιογραφική αξιολόγηση, συμπεριέλαβαν 17 συνολικά μελέτες οι οποίες αξιολογούσαν τα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης για τουλάχιστον ένα έτος μετά τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού (228). Ο επιπολασμός των συμπτωμάτων της κατάθλιψης κυμάνθηκε από 9,4% έως 66,1% και του άγχους από 17,9% έως 33,3%. Τα αποτελέσματα στην κλίμακα κατάθλιψης έδειξαν αύξηση του κινδύνου εμφάνισης συμπτωμάτων κατάθλιψης για τους επιζώντες του καρκίνου του μαστού σε ένα χρόνο μετά τη διάγνωση, η οποία μειώνεται κατά τα επόμενα έτη. Τέλος, οι Pilevarzadeh και συν. πραγματοποίησαν μια μετα-ανάλυση η οποία περιελάμβανε 72 μελέτες αξιολόγησης της κατάθλιψης σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού που πραγματοποιήθηκαν σε 30 χώρες (229). Ο συνολικός επιπολασμός της κατάθλιψης ήταν 32,2% και συγκεκριμένα, είχε υψηλότερη τιμή στην περιοχή της Ανατολικής Μεσογείου και διπλάσια στις χώρες μεσαίου εισοδήματος σε σύγκριση με τις ανεπτυγμένες χώρες υποδηλώνοντας τον αντίκτυπο των κοινωνικοοικονομικών παραγόντων στη θεραπεία και τη βελτίωση των ψυχολογικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με καρκίνο.

Οι Koppelmans και συν. σε εργασία που δημοσίευσαν σύγκριναν τις γνωστικές επιδόσεις ασθενών με καρκίνο του μαστού που είχαν ιστορικό ανοσοενισχυτικής χημειοθεραπείας με CMF (έξι κύκλοι, μέσος χρόνος από τη θεραπεία, 21 έτη, $n = 196$) σε σχέση με δείγμα γυναικών που δεν είχαν ποτέ διαγνωστεί με καρκίνο ($n = 1,509$) (230). Οι συμμετέχοντες ήταν μεταξύ 50 και 80 ετών. Οι γυναίκες που εκτέθηκαν σε χημειοθεραπεία παρουσίασαν σημαντικά χειρότερες επιδόσεις σε σχέση με την ομάδα αναφοράς σε γνωστικές εκτιμήσεις άμεσης ($P = .015$) και καθυστερημένης λεκτικής μνήμης ($P = .002$), ταχύτητας επεξεργασίας ($P < .001$) και εκτελεστικής λειτουργίας ($P = .013$). Οι Hurri και συν. μελέτησαν τριάντα μία ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω με καρκίνο του μαστού σταδίου I έως III που έλαβαν ανοσοενισχυτική χημειοθεραπεία (231). Εξετάστηκαν οι ακόλουθοι τομείς της γνωστικής λειτουργίας: η προσοχή, η λεκτική μνήμη, η οπτική μνήμη και οι λεκτικές, χωρικές, ψυχοκινητικές και εκτελεστικές λειτουργίες. Ένα υποσύνολο παρουσίασε μείωση της γνωστικής λειτουργίας 6 μήνες μετά τη χημειοθεραπεία σε σχέση με πριν. Πρότειναν περαιτέρω μελέτη προγνώσεων για να επιβεβαιωθούν αυτές οι παρατηρήσεις και να προσδιοριστεί η υποομάδα με ιδιαίτερο κίνδυνο. Οι Ahles και συν. σε μελέτη τους εξέτασαν τον αντίκτυπο της ηλικίας και του νοητικού δυναμικού στη γνωστική λειτουργία

σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που λαμβάνουν ανοσοενισχυτικές θεραπείες (232). Οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού που εκτέθηκαν σε χημειοθεραπεία ($n = 60$, μέση ηλικία, 51,7 έτη) αξιολογήθηκαν με μια σειρά από νευροψυχολογικές και ψυχολογικές δοκιμασίες πριν από τη θεραπεία και στους 1, 6 και 18 μήνες μετά τη θεραπεία. Οι ασθενείς που δεν εκτέθηκαν σε χημειοθεραπεία ($n = 72$, μέση ηλικία, 56,6 έτη) και υγιείς μάρτυρες ($n = 45$, μέση ηλικία, 52,9 έτη) αξιολογήθηκαν σε αντίστοιχα διαστήματα. Τα αποτελέσματα της έρευνάς τους έδειξαν ότι οι ηλικιωμένες ασθενείς με χαμηλότερο βασικό γνωστικό αποθεματικό που εκτέθηκαν σε χημειοθεραπεία είχαν χαμηλότερες επιδόσεις στην ταχύτητα επεξεργασίας συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν είχαν εκτεθεί στη χημειοθεραπεία ($P = .003$) και τους φυσιολογικούς μάρτυρες ($P < .001$). Επίσης βρήκαν ότι οι υγιείς μάρτυρες και οι ομάδες που δεν έλαβαν χημειοθεραπεία βελτιώθηκαν με την πάροδο του χρόνου. Η ομάδα χημειοθεραπείας απέτυχε να βελτιωθεί σε 1 μήνα μετά τη θεραπεία, αλλά βελτιώθηκε κατά τις δύο τελευταίες αξιολογήσεις παρακολούθησης. Τέλος, διαπίστωσαν αρνητική επίδραση της ταμοξιφαίνης στην ταχύτητα επεξεργασίας ($P = .036$) και τη λεκτική μνήμη ($P = .05$) στην ομάδα χωρίς χημειοθεραπεία.

Οι Janelins και συν. χρησιμοποίησαν το Functional Assessment of Cancer Therapy – Cognitive Function (FACT-Cog) τεστ για να αξιολογήσουν ασθενείς με καρκίνο του μαστού κοινωτικών ογκολογικών κλινικών και μη καρκινικούς μάρτυρες (233). Συγκεκριμένα αξιολογήθηκαν 581 ασθενείς με καρκίνο του μαστού (μέση ηλικία, 53 έτη, 48% θεραπείες με βάση την ανθρακυκλίνη) και 364 μάρτυρες (μέση ηλικία, 53 έτη). Οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία ανέφεραν σημαντικά πιο πολλές γνωστικές δυσκολίες έως και 6 μήνες μετά τη θεραπεία με χημειοθεραπεία από ό,τι οι μη-καρκινικοί μάρτυρες. Οι Stewart και συν. εφάρμοσαν μετα-αναλυτικές τεχνικές στην περιορισμένη βιβλιογραφία σχετικά με τη σχέση μεταξύ της σύγχρονης ανοσοενισχυτικής χημειοθεραπείας για θεραπεία του καρκίνου του μαστού και της γνωστικής δυσλειτουργίας, όπως εξετάζεται μέσω νευροψυχολογικών δεικτών (234). Συνολικά επτά μελέτες (στις οποίες συμμετείχαν περισσότεροι από 300 συμμετέχοντες) επιλέχθηκαν από περισσότερα από 200 δυνητικά άρθρα, βάσει τριών κριτηρίων συμπερίληψης: παρουσία καρκίνου του μαστού, χορήγηση χημειοθεραπείας και χρήση νευροψυχολογικών δοκιμασιών και ελέγχθηκαν οι γνωστικοί τομείς της απλής προσοχής, της μνήμης εργασίας, της βραχυπρόθεσμης και μακροχρόνιας μνήμης, της ταχύτητας επεξεργασίας, της γλώσσας, των χωρικών ικανοτήτων και της κινητικής λειτουργικότητας. Συνολικά, τα αποτελέσματα που βρήκαν, υποδηλώνουν ότι οι γυναίκες που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία επικουρικής θεραπείας ως θεραπεία για καρκίνο του μαστού μπορεί να βιώσουν ήπια

έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών. Τέλος, οι Bender και συν. έκαναν έρευνα για να προσδιοριστεί κατά πόσον οι γνωστικές λειτουργίες μεταβάλλονται με την πάροδο του χρόνου σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού που έλαβαν ανοσοενισχυτική θεραπεία σε σύγκριση με γυναίκες με καρκίνο του μαστού που δεν έλαβαν ανοσοενισχυτική θεραπεία (235). Τρεις ομάδες γυναικών ($n = 46$) μελετήθηκαν. οι ομάδες 1 και 2 αποτελούνταν από γυναίκες με καρκίνο του μαστού σταδίου I ή II. Η ομάδα 1 έλαβε χημειοθεραπεία και η ομάδα 2 έλαβε χημειοθεραπεία συν ταμοξιφαίνη. Η ομάδα 3 συνίστατο από γυναίκες με καρκίνο πνεύμονα *in situ* που δεν έλαβαν χημειοθεραπεία ή ταμοξιφαίνη. Η γνωστική λειτουργία αξιολογήθηκε σε τρεις χρονικές στιγμές. Χρονική στιγμή 1, αμέσως μετά τη χειρουργική επέμβαση και πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας στις ομάδες 1 και 2. Ο χρόνος 1 για την ομάδα 3 ορίστηκε αμέσως μετά τη χειρουργική επέμβαση. Χρονική στιγμή 2, εντός 1 εβδομάδας μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας για τις ομάδες 1 και 2 και σε συγκρίσιμο χρόνο για την ομάδα 3. Η χρονική στιγμή 3 ορίστηκε σε 1 χρόνο μετά τη χρονική στιγμή 2. Οι γυναίκες που έλαβαν χημειοθεραπεία συν ταμοξιφαίνη παρουσίασαν επιδείνωση των τιμών της οπτικής και της λεκτικής μνήμης, καθώς και της μνήμης εργασίας. Οι γυναίκες που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία εμφάνισαν επιδείνωση της λεκτικής μνήμης εργασίας. Αντίθετα, οι τιμές των γνωστικών λειτουργιών βελτιώθηκαν σε γυναίκες που δεν έλαβαν θεραπεία. Συμπερασματικά, η χημειοθεραπεία με ανοσοενισχυτικές ουσίες σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού μπορεί να συσχετιστεί με επιδείνωση της μνήμης και αυτό μπορεί να παραμένει με το πέρασμα του χρόνου. Η προσθήκη tamoxifen μπορεί να οδηγήσει σε πιο εκτεταμένα ελλείμματα μνήμης.

Οι επιπτώσεις του καρκίνου του μαστού και της ακολουθούμενης θεραπείας στην ποιότητα ζωής των ασθενών του δείγματός μας αξιολογήθηκαν και συγκρίθηκαν με τα EORTC QLQ-C30 και QLQ-BR23 τεστ.

Αρχικά, στη συνολική μέση τιμή του QLQ-C30 υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ πρώτης και δεύτερης εκτίμησης για την ομάδα των ασθενών *υπο επικουρική χημειοθεραπεία*, με τη δεύτερη εκτίμηση να καταγράφει σαφώς χαμηλότερη τιμή που αντιστοιχεί σε φτωχότερη ποιότητα ζωής. Συγκρίνοντας τους επιμέρους τομείς στους οποίους βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές φάνηκε ότι επιδεινώθηκε σημαντικά η Γνωστική Λειτουργικότητα (Cognitive Functioning), με διαφορά μεταξύ των δυο εκτιμήσεων της τάξεως των 17 μονάδων, ενώ φάνηκε να βελτιώνεται η Κοινωνική Λειτουργικότητα (Social Functioning –SF), καθώς και να παρατηρείται ύφεση των συμπτωμάτων ναυτία – έμετος, αυπνία, απώλεια της όρεξης και δυσκοιλιότητα.

Στη συνολική μέση τιμή του QLQ-BR23 τεστ, υπήρξε επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ πρώτης και δεύτερης εκτίμησης για την ομάδα EX. Στις υπόλοιπες διαστάσεις του τεστ παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ πρώτης και δεύτερης εκτίμησης για τη Σεξουαλική λειτουργικότητα, με τη μέση τιμή στη δεύτερη παρατήρηση να είναι σημαντικά υψηλότερη της πρώτης.

Για την ομάδα των ασθενών υπό επικουρική ορμονοθεραπεία (EO), δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο εκτιμήσεων ως προς τη συνολική μέση τιμή για το QLQ-C30. Αντίθετα, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση ως προς τη λειτουργικότητα που σχετίζεται με τους ρόλους (RoleFunctioning- RF), ύφεση των συμπτωμάτων ναυτίας – έμετου, πόνου και απώλειας της όρεξης και αυξήθηκαν τα συμπτώματα διάρροιας. Όσον αφορά το τεστ QLQBR-23, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές και, συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μείωση της συνολικής μέσης τιμής, μείωση της σεξουαλικής ευχαρίστησης και αύξηση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με το μαστό.

Τέλος, διερευνήθηκαν πιθανές συσχετίσεις μεταξύ CES-D, MMSE, MoCa και EORTC QLQ-C30 ,μεταξύ CES-D, MMSE, MoCa and QLQ-BR 23 και μεταξύ CES-D, MMSE και MoCa στις δυο εκτιμήσεις για τις δυο ομάδες των ασθενών (EX και EO). Ισχυρή συσχέτιση (συντελεστής Pearson > 0,8) στατιστικά σημαντική βρέθηκε μόνο μεταξύ CES-D και αλωπεκίας (BRHL).

Σε μια μελέτη για τις επιζήσασες από καρκίνο του μαστού, οι Holzner και συν. (236) χρησιμοποίησαν το ερωτηματολόγιο του European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30 / + BR23) και το Functional Assessment of Cancer Therapy—Breast (FACT-B) για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής (QoL). Το κύριο μέλημα αυτής της μελέτης ήταν να εξετάσει την επίδραση του χρόνου που πέρασε από την αρχική θεραπεία στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν 83 ασθενείς (μέση ηλικία $53,9 \pm 8,7$ έτη). Ο μέσος χρόνος από την έναρξη της αρχικής θεραπείας ήταν $4,7 \pm 4,3$ έτη. Η μείωση του QoL, ειδικά στους τομείς της συναισθηματικής, κοινωνικής και σεξουαλικής λειτουργίας, διαπιστώθηκε όχι μόνο μετά από αρχική θεραπεία (1-2 χρόνια) αλλά και μετά από μακρά επιβίωση μετά τη θεραπεία (> 5 έτη). Τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι, εκτός από την ανάνηψη από τις οξείες επιπτώσεις της θεραπείας του καρκίνου, οι μακροχρόνιοι επιζώντες του καρκίνου του μαστού (> 5 χρόνια μετά την αρχική θεραπεία) εξακολουθούν να έχουν ιδιαίτερη ανάγκη για ψυχο-ογκολογική υποστήριξη.

Σε μελέτη που διεξήχθη στο Γενικό Νοσοκομείο «Ελενα Βενιζέλου» με δείγμα 199 γυναικών που είχαν διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού και υποβλήθηκαν σε συστηματική θεραπεία ή είχαν ήδη ολοκληρώσει τη θεραπεία και παρακολουθούνταν στην κλινική Παθολογικής Ογκολογίας η Παλαιogiannidou και συν. αξιολόγησαν το QoL των συμμετεχόντων με τα ερωτηματολόγια QLQ-C30 και QLQ-BR23 (237). Οι μέσες βαθμολογίες στο συνολικό QoL και στις μεμονωμένες λειτουργικές κλίμακες έδειξαν σχετικά καλή QoL, με τα υψηλότερα αποτελέσματα να καταγράφονται στην κλίμακα σωματικής λειτουργίας και εικόνας του σώματος και τα χαμηλότερα ποσοστά στη σεξουαλική λειτουργία και απόλαυση, τη συναισθηματική λειτουργία και τις μελλοντικές κλίμακες προοπτικής. Το στάδιο της νόσου και ο χρόνος που είχε περάσει από την αρχική διάγνωση δεν φαίνεται να επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής. Ο τύπος της θεραπείας συσχετίστηκε με το QoL και οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία ανέφεραν τα χαμηλότερα επίπεδα στις περισσότερες από τις διαστάσεις που αξιολογήθηκαν. Αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της ολικής μαστεκτομής και της συνολικής QoL και των τομέων της εικόνας του σώματος και της σωματικής και συναισθηματικής λειτουργίας. Οι ασθενείς που είχαν ολοκληρώσει τη θεραπεία ανέφεραν σημαντικά καλύτερα επίπεδα QoL σε διάφορους τομείς, αλλά αυτή η βελτίωση σχετίζεται κυρίως με τη μείωση των συμπτωμάτων και όχι με άλλες διαστάσεις της QoL, όπως η συναισθηματική και η σεξουαλική λειτουργία. Μεταξύ των δημογραφικών χαρακτηριστικών, διαπιστώθηκε ότι μόνο το ηλικιακό και το μορφωτικό επίπεδο συνδέονται με την ποιότητα ζωής, ενώ οι νεότεροι ασθενείς και εκείνοι με υψηλότερο εκπαιδευτικό επίπεδο αναφέρουν ένα καλύτερο επίπεδο συνολικής QoL.

Οι Leinert και συν. διεξήγαγαν τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού οι οποίες υποβλήθηκαν είτε σε διαδοχική θεραπεία με ανθρακυκλίνη-ταξάνη είτε σε χημειοθεραπεία με επιρουμπικίνη / φθοροουρακίλη / κυκλοφωσφαμίδη (FEC) (238). Η QoL αξιολογήθηκε σε μία αρχική χρονική στιγμή (t1), πριν από τον κύκλο 4 FEC και τον κύκλο 5 epirubicin / cyclophosphamid-docetaxel (EC-DOC) (t2), 4 εβδομάδες μετά τη χημειοθεραπεία (t3) και 6 εβδομάδες μετά την ακτινοβολία (t4) χρησιμοποιώντας τα ερωτηματολόγια QLQ-C30 και QLQ-BR23. Συνολικά 1363 ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη και η σύγκριση έγινε μεταξύ ασθενών ηλικίας <65 ετών και 65 έως 70 ετών όσον αφορά την ποιότητα ζωής και τη διακοπή της χημειοθεραπείας. Υπήρχαν μόνο μικρές ή ασήμαντες διαφορές στο QoL σε ασθενείς ηλικίας <65 ετών έναντι 65 έως 70 ετών που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία, αν και ο ρυθμός εγκατάλειψης της χημειοθεραπείας ήταν σημαντικά υψηλότερος στους ηλικιωμένους ασθενείς με καρκίνο του μαστού.

Σε μία βιβλιογραφική ανασκόπηση η Montazeri συμπεριέλαβε 477 δημοσιευμένες μελέτες σχετικά με το QoL και τον καρκίνο του μαστού (239). Τα πιο κοινά και καλά ανεπτυγμένα όργανα μέτρησης της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού βρέθηκαν να είναι τα EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, FACIT-G και FACIT-B (Functional Assessment Chronic Illness Therapy General questionnaire and its breast cancer module). Οι διαφορετικές χειρουργικές διαδικασίες οδήγησαν σε σχετικά αποτελέσματα όσον αφορά την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής, παρόλο που οι ασθενείς με μαστεκτομή ανέφεραν συνήθως χαμηλότερη εικόνα του σώματος και σεξουαλική λειτουργία. Σχεδόν όλες οι μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία μπορεί να εμφανίσουν αρκετές παρενέργειες και συμπτώματα που επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής τους. Οι ενισχυτικές ορμονικές θεραπείες βρέθηκαν επίσης να έχουν παρόμοιο αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής, αν και γενικά συνδέονται με βελτιωμένη επιβίωση. Τα δεδομένα ποιότητας ζωής σε μεταστατικούς ασθενείς με καρκίνο του μαστού βρέθηκαν να είναι προγνωστικά του χρόνου επιβίωσης. Η ψυχολογική δυσφορία-άγχος και η κατάθλιψη βρέθηκαν συχνά μεταξύ των ασθενών με καρκίνο του μαστού, ακόμη και χρόνια μετά τη διάγνωση και τη θεραπεία της νόσου. Οι ψυχολογικοί παράγοντες επίσης βρέθηκαν να επηρεάζουν τη ποιότητα ζωής ή ακόμη και τη συνολική επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Ο πόνος, η κόπωση, η νοσηρότητα του βραχίονα και τα μετεμνηνοπαυσιακά συμπτώματα συγκαταλέγονταν στα πιο συνηθισμένα συμπτώματα που αναφέρθηκαν από ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Τέλος, οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού, ιδίως οι νεότεροι, πάσχουν από κακή σεξουαλική λειτουργία που επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής.

Πολύ σημαντικό ρόλο όσον αφορά τον ογκολογικό ασθενή διαδραματίζει τόσο το κοινωνικό περιβάλλον όσο και το μορφωτικό υπόβαθρο. Το υψηλό μορφωτικό επίπεδο μπορεί να καθορίσει σε μεγάλο βαθμό τον τρόπο που βλέπει και αντιλαμβάνεται ο ασθενής την ίδια τη νόσο. Ο τρόπος που θα αντιμετωπίσει τον καρκίνο, σε σχέση με την υγεία του θα συμβάλλει με καθοριστικό τρόπο στην ποιότητα της ζωής του.

Η παρούσα έρευνα έδειξε ότι το είδος της ακολουθούμενης θεραπευτικής προσέγγισης (χημειοθεραπεία ή ορμονοθεραπεία) έχει σημαντική επίπτωση τόσο στην καταθλιπτική συμπτωματολογία που εμφανίζουν οι ασθενείς όσο και (σε μικρότερο βαθμό) και στη γνωστική έκπτωση με τους ασθενείς που ακολουθούν χημειοθεραπεία να παρουσιάζουν χειρότερη εικόνα και στους δύο τομείς, η οποία μάλιστα επιδεινώνεται στην δεύτερη εκτίμηση. Η ηλικία, η επαγγελματική κατάσταση, το μορφωτικό επίπεδο, η

σταδιοποίηση και η διαφοροποίηση του καρκινικού όγκου φαίνεται να επηρεάζουν τόσο την παρατηρούμενη έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών όσο και την καταθλιπτική συμπτωματολογία των ομάδων των ασθενών, χωρίς όμως να καταγράφεται κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου κατάθλιψης και γνωστικών λειτουργιών για τις δυο ομάδες των ασθενών.

Οι επιπτώσεις αυτές φάνηκε να επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών κυρίως στις ασθενείς υπο επικουρική χημειοθεραπεία, στις οποίες παρατηρήθηκε σαφής επιδείνωση της Γνωστικής Λειτουργικότητας και φτωχότερη ποιότητα ζωής κατά την δεύτερη εκτίμηση. Αντίθετα για τις ασθενείς υπό επικουρική ορμονοθεραπεία παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση ως προς τη λειτουργικότητα που σχετίζεται με τους ρόλους (Role Functioning- RF), ύφεση των συμπτωμάτων ναυτίας – έμετου, πόνου και απώλειας της όρεξης και αυξήθηκαν τα συμπτώματα διάρροιας, χωρίς όμως να επηρεάζεται η συνολική εικόνα της ποιότητας ζωής τους.

Η καθημερινότητα των γυναικών επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό όταν βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο και αδυνατούν αυτοεξυπηρετηθούν. Το προχωρημένο στάδιο, τα συχνά και κοντινά σχήματα χημειοθεραπείας που απαιτούνται, η αυξημένη σε πολλές περιπτώσεις ηλικία δυσχεραίνουν τον τρόπο που αντιμετωπίζουν την κατάστασή τους. Ίσως αν τα χρονικά διαστήματα μεταξύ των χημειοθεραπειών μπορούσαν να είναι μεγαλύτερα να δινόταν ο απαιτούμενος χρόνος να ανακτήσουν τις δυνάμεις τους, να αντιμετωπίσουν τις όποιες παρενέργειες και να προετοιμαστούν καλύτερα ψυχικά και σωματικά για τη συνέχιση της θεραπείας τους. Ενδεχομένως να παίζει ρόλο, όσον αφορά τη νευρογνωσιακή λειτουργία των γυναικών αυτών και ο χρόνος αποβολής των φαρμάκων από τον οργανισμό. Η τοξικότητα των συγκεκριμένων φαρμάκων ενδεχομένως να είναι επιβαρυντικός παράγοντας για την ψυχική υγεία, τη νευρογνωσιακή λειτουργία και τη συνολική ποιότητα ζωής των γυναικών που τα λαμβάνουν.

Τα μέτρα τα οποία θα μπορούσαμε να προτείνουμε, ειδικά για τις γυναίκες που είναι σε κάποια ομάδα υψηλότερου κινδύνου (μεγάλης ηλικίας, χαμηλού μορφωτικού επιπέδου, που θα ακολουθήσει χημειοθεραπεία κ.α.) είναι:

- Μείωση δοσολογίας και αντικατάσταση των σχημάτων με ταξάνη με παράλληλη αύξηση του αριθμού των κύκλων (όταν αυτό είναι δυνατό χωρίς να επηρεάσει τη θεραπεία). Στον πληθυσμό ΕΟ ενδεχομένως να γινόταν μείωση του χρόνου λήψης φαρμάκων, όπου αυτό είναι δυνατόν.

- Όσο το δυνατόν μεγαλύτερα διαστήματα/ διαλείμματα ανάμεσα στις χημειοθεραπείες.
- Δημιουργία συμβουλευτικής / υποστηρικτικής ομάδας ειδικών που να βρίσκεται σε επικοινωνία με τον ασθενή σε καθημερινή βάση για την άμεση αντιμετώπιση και μείωση στρεσογόνων καταστάσεων που επηρεάζουν καθολικά τη ποιότητα ζωής τους. Σημαντική στην ομάδα αυτή είναι η παρουσία ειδικού διαιτολόγου για τη σωστή διατροφή των ογκολογικών ασθενών.
- Δράσεις ενημέρωσης των ογκολογικών ασθενών και του περιβάλλοντός τους.
- 24ωρη γραμμή βοήθειας και ψυχολογικής στήριξης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Μάλιου Σ, Αγκάντη Ν, Παυλίδης Ν, Καππάς Α, Κριαράς Ι & Γερουλάνος Σ. ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, Η ιστορία του καρκίνου του μαστού. ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ. 2006;23(3):260–278.
2. Karpozilos A, Pavlidis N. The treatment of cancer in Greek antiquity. European Journal of Cancer. 2004;40(14):2033-2040.
3. Hajdu S. A note from history: Landmarks in history of cancer, part 1. Cancer. 2010;117(5):1097-1102.
4. Quick FACTS™ From the Experts at the American Cancer Society. Breast CANCER What You Need to Know—NOW. USA:The American Cancer Society/Health Promotions; 2011.
5. Κακλαμάνης Ν, Κάμμας Α. Η ανατομική του ανθρώπου. Αθήνα: Μ-Edition; 1998.
6. What Is Cancer? [Internet]. National Cancer Institute. 2017 [cited 2 January 2017]. Available from: <http://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer#related-diseases>
7. Ανθούλη - Αναγνωστοπούλου Φ, Κανέλλος Ε. Στοιχεία παθολογικής ανατομικής και ογκολογίας. 2η έκδοση. Αθήνα: Λύχνος; 2001.
8. Böcker W, Denk H, Heitz U P. Παθολογική ανατομική / Συλλογικό έργο. Μετάφραση Ζερβουδάκης Δ, Χατζηιωάννου Α. 1^η έκδοση. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις: Πασχαλίδης; 2007.
9. Lundgren B. Observations on growth rate of breast carcinomas and its possible implications for lead time. Cancer. 1977;40(4):1722-1725.
10. Merlo L, Pepper J, Reid B, Maley C. Cancer as an evolutionary and ecological process. Nature Reviews Cancer. 2006;6(12):924-935.
11. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 Mar 4;144(5):646-74.
12. Berek J. Berek and Novak's Gynecology. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
13. Χατζημπούγιας Ι. Στοιχεία ανατομικής του ανθρώπου. Αθήνα: GMdesign; 2000.

14. Σκάρλος Δ Β. «Μαθαίνω για τον Καρκίνο Μαστού», Πάνω απ'όλα Γυναίκα, Οδηγός για τον Καρκίνο του Μαστού, Πανελλήνιος Σύλλογος Γυναικών με Καρκίνο Μαστού «Άλμα Ζωής». Αθήνα: Διόπτρα; 2008.
15. Παρασκευάς Γ. Ανατομία του ανθρώπου. Θεσσαλονίκη: University Studio Press; 2008.
16. Φύσσας Π Γ. Ο μαστός και οι παθήσεις του. Αθήνα: Λιβάνη; 2006.
17. McGeown J.G. Συνοπτική Φυσιολογία του Ανθρώπου. Μτφρ. Μολυβδάς Π, Γουργουλιάκης Κ, Χατζηευθυμίου Α. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης; 2008.
18. Poggi M M, Harney K F. The Breast in current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment. New York: Lange Medical; 2003.
19. Fortner K. The Johns Hopkins manual of gynecology and obstetrics. Philadelphia, Pa.: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
20. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
21. Are C, Rajaram S, Are M, Raj H, Anderson B O, Chaluvarya Swamy R, Vijayakumar M, Song T, Pandey M, Edney J A and Cazap E L. A review of global cancer burden: Trends, challenges, strategies, and a role for surgeons.J. Surg. Oncol. 2013;107(2):221-226.
22. World Cancer Report 2008 [Internet]. Iarc.fr. 2017 [cited 2 January 2017]. Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/>
23. Doll R, Payne P, Waterhouse J. Cancer incidence in five continents: A technical report. Geneva: International Union against cancer; 1966.
24. Are C, Colburn L, Rajaram S, Vijayakumar M. Disparities in cancer care between the United States of America and India and opportunities for surgeons to lead. Journal of Surgical Oncology. 2010;102(1):100-105.
25. United Nations Department of Economic and Social Affairs. World population prospects: The 2006 revision. New York: United Nations; 2007.
26. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. The Lancet Global Health. 2016;4(9):e609-e616.

27. Global, regional and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *British Dental Journal*. 2015;219(7):329-329.
28. Fact Sheets by Cancer [Internet]. Globocan.iarc.fr. 2017 [cited 2 January 2017]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
29. Λάγιου Α. Επιδημιολογία και πρόληψη του καρκίνου του μαστού. *ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ*. 2008;25(6):742-748.
30. Chen W, Zheng R, Baade P, Zhang S, Zeng H, Bray F et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2016;66(2):115-132.
31. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017;67(1):7-30.
32. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018. Atlanta: AmericanCancerSociety, Inc.; 2017.
33. DeSantis C, Ma J, Goding Sauer A, Newman L, Jemal A. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017;67(6):439-448.
34. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh J, Comber H et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*. 2013;49(6):1374-1403.
35. Cancer statistics - specific cancers - Statistics Explained [Internet]. Ec.europa.eu. 2017 [cited 2 January 2017]. Available from: http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Cancer_statistics_-_specific_cancers
36. Liu Y, Nguyen N, Colditz G. Links between Alcohol Consumption and Breast Cancer: A Look at the Evidence. *Women's Health*. 2015;11(1):65-77.
37. Dall G, Britt K. Estrogen Effects on the Mammary Gland in Early and Late Life and Breast Cancer Risk. *Frontiers in Oncology*. 2017;7.
38. Tamimi R, Spiegelman D, Smith-Warner S, Wang M, Pazaris M, Willett W et al. Population Attributable Risk of Modifiable and Nonmodifiable Breast Cancer Risk Factors in Postmenopausal Breast Cancer. *American Journal of Epidemiology*. 2016;184(12):884-893.

39. De La Fuente N, Chang S. Associations of Breast Cancer Risk Factors With Tumor Subtypes: A Pooled Analysis From the Breast Cancer Association Consortium Studies. *Yearbook of Oncology*. 2011;2011:11-12.
40. Sweeney C. Risk Factors for Breast Cancer in Elderly Women. *American Journal of Epidemiology*. 2004;160(9):868-875.
41. Frank J D. *Advances in immunology*. Volume 76. Academic press; 2001.
42. Bennett I, Gattas M, Teh B. THE GENETIC BASIS OF BREAST CANCER AND ITS CLINICAL IMPLICATIONS. *ANZ Journal of Surgery*. 1999;69(2):95-105.
43. Turnbull C, Rahman N. Genetic Predisposition to Breast Cancer: Past, Present, and Future. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2008;9(1):321-345.
44. Tung N, Lin N, Kidd J, Allen B, Singh N, Wenstrup R et al. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(13):1460-1468.
45. KuchenbaeckerBK,HopperL J, Barnes R D et al.Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402-2416.
46. Weber B, Nathanson K. Low penetrance genes associated with increased risk for breast cancer. *European Journal of Cancer*. 2000;36(10):1193-1199.
47. Gabai-Kapara E, Lahad A, Kaufman B, et al. Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to BRCA1 and BRCA2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111: 14205-14210.
48. RaghavanD. *Series: ACS Atlas of Clinical Oncology*. Elsevier; 2003.
49. Rew D, Wilson G. Cell production rates in human tissues and tumours and their significance. Part II: clinical data. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2000;26(4):405-417.
50. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *The Lancet*. 2001;358(9291):1389-1399.
51. Lopez-Garcia M, Geyer F, Lacroix-Triki M, Marchió C, Reis-Filho J. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. *Histopathology*. 2010;57(2):171-192.

52. Morrow M, Schnitt S, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2015;12(4):227-238.
53. King T, Pilewskie M, Muhsen S, Patil S, Mautner S, Park A et al. Lobular Carcinoma in Situ: A 29-Year Longitudinal Experience Evaluating Clinicopathologic Features and Breast Cancer Risk. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(33):3945-3952.
54. Bertrand K, Scott C, Tamimi R, Jensen M, Pankratz V, Norman A et al. Dense and Nondense Mammographic Area and Risk of Breast Cancer by Age and Tumor Characteristics. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2015;24(5):798-809.
55. Dungan J. Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer. *Yearbook of Obstetrics, Gynecology and Women's Health*. 2008;2008:214-215.
56. Sprague B, Gangnon R, Burt V, Trentham-Dietz A, Hampton J, Wellman R et al. Prevalence of Mammographically Dense Breasts in the United States. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(10).
57. Byrne C, Ursin G, Martin C, Peck J, Cole E, Zeng D et al. Mammographic Density Change With Estrogen and Progestin Therapy and Breast Cancer Risk. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(9).
58. Dyrstad S, Yan Y, Fowler A, Colditz G. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2015;149(3):569-575.
59. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *The Lancet Oncology*. 2012;13(11):1141-1151.
60. Anderson K, Schwab R, Martinez M. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2014;144(1):1-10.
61. Titus-Ernstoff L, Hatch E, Hoover R, Palmer J, Greenberg E, Ricker W et al. Long-term cancer risk in women given diethylstilbestrol (DES) during pregnancy. *British Journal of Cancer*. 2001;84(1):126-133.
62. Dungan J. Adverse Health Outcomes in Women Exposed In Utero to Diethylstilbestrol. *Yearbook of Obstetrics, Gynecology and Women's Health*. 2012;2012:10-12.
63. Lambertini M, Santoro L, Del Mastro L, Nguyen B, Livraghi L, Ugolini D et al. Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor

subtype: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Treatment Reviews*. 2016;49:65-76.

64. Albrektsen G, Heuch I, Hansen S, Kvåle G. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *British Journal of Cancer*. 2004;92(1):167-175.
65. Bassuk S, Manson J. Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes. *Annals of Epidemiology*. 2015;25(3):193-200.
66. 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. *The Lancet*. 1996;347(9017):1713-1727.
67. Day S, Bevers T. Estrogen Plus Progestin and Breast Cancer Incidence and Mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. *Breast Diseases: A Year Book Quarterly*. 2013;24(4):324-326.
68. Garton M. Breast cancer and hormone-replacement therapy: the Million Women Study. *The Lancet*. 2003;362(9392):1328.
69. Faupel-Badger J, Arcaro K, Balkam J, Eliassen A, Hassiotou F, Lebrilla C et al. Postpartum Remodeling, Lactation, and Breast Cancer Risk: Summary of a National Cancer Institute–Sponsored Workshop. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2012;105(3):166-174.
70. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *The Lancet*. 2002;360(9328):187-195.
71. Liu Y, Nguyen N, Colditz G. Links between Alcohol Consumption and Breast Cancer: A Look at the Evidence. *Women's Health*. 2015;11(1):65-77.
72. Jayasekara H, MacInnis R, Hodge A, Room R, Milne R, Hopper J et al. Is breast cancer risk associated with alcohol intake before first full-term pregnancy?. *Cancer Causes & Control*. 2016;27(9):1167-1174.
73. Park S, Kolonel L, Lim U, White K, Henderson B, Wilkens L. Alcohol consumption and breast cancer risk among women from five ethnic groups with light to moderate intakes: The Multiethnic Cohort Study. *International Journal of Cancer*. 2013;134(6):1504-1510.
74. Krishnan K, Bassett J, MacInnis R, English D, Hopper J, McLean C et al. Associations between Weight in Early Adulthood, Change in Weight, and Breast Cancer Risk in

- Postmenopausal Women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2013;22(8):1409-1416.
75. Rohan T, Heo M, Choi L, Datta M, Freudenheim J, Kamensky V et al. Body Fat and Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women: A Longitudinal Study. *Journal of Cancer Epidemiology*. 2013;2013:1-13.
76. Suzuki R, Orsini N, Saji S, Key T, Wolk A. Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status-A meta-analysis. *International Journal of Cancer*. 2009;124(3):698-712.
77. White K, Park S, Kolonel L, Henderson B, Wilkens L. Body size and breast cancer risk: The multiethnic cohort. *International Journal of Cancer*. 2012;131(5):E705-E716.
78. Hildebrand J, Gapstur S, Campbell P, Gaudet M, Patel A. Recreational Physical Activity and Leisure-Time Sitting in Relation to Postmenopausal Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2013;22(10):1906-1912.
79. Moore D, Folsom A, Mink P, Hong C, Anderson K, Kushi L. Physical Activity and Incidence of Postmenopausal Breast Cancer. *Epidemiology*. 2000;11(3):292-296.
80. Pizot C, Boniol M, Mullie P, Koechlin A, Boniol M, Boyle P et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Cancer*. 2016;52:138-154.
81. Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2015;154(2):213-224.
82. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez A, Murray C, Ezzati M. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *The Lancet*. 2005;366(9499):1784-1793.
83. McCullough A. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Yearbook of Pathology and Laboratory Medicine*. 2013;2013:286-288.
84. Allred D. Ductal Carcinoma In Situ: Terminology, Classification, and Natural History. *JNCI Monographs*. 2010;2010(41):134-138.
85. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FG, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual*. New York: Springer; 2010.
86. Giuliano A, Connolly J, Edge S, Mittendorf E, Rugo H, Solin L et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017;67(4):290-303.

87. Wolff AC, Domchek SM, Davidson NE, Sacchini V, McCormick B. Chapter 91: Cancer of the Breast. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2014.
88. Morrow M, Burstein HJ, Harris JR. Chapter 79: Malignant Tumors of the Breast. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 10th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
89. Chen Y, Jiang L, Gao B, Cheng Z, Jin J, Yang K. Survival and disease-free benefits with mastectomy versus breast conservation therapy for early breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2016;157(3):517-525.
90. van Maaren M, de Munck L, de Bock G, Jobsen J, van Dalen T, Linn S et al. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(8):1158-1170.
91. Hartmann-Johnsen O, Kåresen R, Schlichting E, Nygård J. Survival is Better After Breast Conserving Therapy than Mastectomy for Early Stage Breast Cancer: A Registry-Based Follow-up Study of Norwegian Women Primary Operated Between 1998 and 2008. *Annals of Surgical Oncology*. 2015;22(12):3836-3845.
92. Housri N, Haffty B. 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. *Breast Diseases: A Year Book Quarterly*. 2012;23(3):266-267.
93. Vilholm O, Cold S, Rasmussen L, Sindrup S. The postmastectomy pain syndrome: an epidemiological study on the prevalence of chronic pain after surgery for breast cancer. *British Journal of Cancer*. 2008;99(4):604-610.
94. Morrow M and Golshan M. Chapter 33: Mastectomy. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2014.
95. Smith B, Jiang J, Shih Y, Giordano S, Huo J, Jagsi R et al. Cost and Complications of Local Therapies for Early-Stage Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;109(1):djw178.
96. McGuire K, Santillan A, Kaur P, Meade T, Parbhoo J, Mathias M et al. Are Mastectomies on the Rise? A 13-Year Trend Analysis of the Selection of Mastectomy Versus Breast Conservation Therapy in 5865 Patients. *Annals of Surgical Oncology*. 2009;16(10):2682-2690.

97. Bellavance E, Kesmodel S. Decision-Making in the Surgical Treatment of Breast Cancer: Factors Influencing Women's Choices for Mastectomy and Breast Conserving Surgery. *Frontiers in Oncology*. 2016;6.
98. McLaughlin. Chapter 40: Lymipedema. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2014.
99. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *JClin Oncol*. 2016: JCO2016710947.
100. Cody III HS and Plitas G. Chapter 38: Axillary Dissection. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2014.
101. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA*. 2011;305:569-575.
102. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2013;14(6):500-515.
103. Kummerow K, Du L, Penson D, Shyr Y, Hooks M. Nationwide Trends in Mastectomy for Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Surgery*. 2015;150(1):9.
104. Mehrara BJ, Ho AY. Breast Reconstruction. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2014.
105. Goldhirsch A, Wood W, Gelber R, Coates A, Thurlimann B, Senn H. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Annals of Oncology*. 2007;18(7):1133-1144.
106. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2005;365(9472):1687-1717.
107. Berry D, Cirincione C, Henderson I, Citron M, Budman D, Goldstein L et al. Estrogen-Receptor Status and Outcomes of Modern Chemotherapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2006;61(9):584-585.

108. Clarke M, Coates AS, Darby SC et al. Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2008;371(9606):29-40.
109. Carey L, Dees E, Sawyer L, Gatti L, Moore D, Collichio F et al. The Triple Negative Paradox: Primary Tumor Chemosensitivity of Breast Cancer Subtypes. *Clinical Cancer Research*. 2007;13(8):2329-2334.
110. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373: 2005-2014.
111. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis J. Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(3):188-194.
112. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, Speers C, Taylor S, Barnett J et al. Impact on Survival of Time From Definitive Surgery to Initiation of Adjuvant Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(30):4888-4894.
113. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013;24(suppl 6):vi7-vi23.
114. Peto R, Davies C et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012; 379:432–444.
115. Coates A, Winer E, Goldhirsch A, Gelber R, Gnant M, Piccart-Gebhart M et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of Oncology*. 2015;26(8):1533-1546.
116. Smith I, Procter M, Gelber R, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2007;369(9555):29-36.
117. Perez E, Romond E, Suman V, Jeong J, Sledge G, Geyer C et al. Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: Planned Joint Analysis of Overall Survival From NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(33):3744-3752.
118. Gianni L, Dafni U, Gelber R, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2011;12(3):236-244.

119. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372: 134–141.
120. Geyer CE, Jr, Samuel JA, Wilson JW et al. A randomized phase III trial comparing six cycles of 5-fluorouracil (5-FU), epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) to four cycles of adriamycin and cyclophosphamide (AC) in patients (pts) with node-negative breast cancer. *SABCS 2014*;S3-02.
121. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(34):5381-5387.
122. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1177-1183.
123. Mackey J, Martin M, Pienkowski T, Rolski J, Guastalla J, Sami A et al. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(1):72-80.
124. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(16):1.663-1.671.
125. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 1998;352(9132):930-942.
126. De Laurentiis M, Cancellio G, D'Agostino D, Giuliano M, Giordano A, Montagna E et al. Taxane-Based Combinations As Adjuvant Chemotherapy of Early Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(1):44-53.
127. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2302-2313.
128. Mamounas E, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek S, Fisher B et al. Paclitaxel After Doxorubicin Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer: Results From NSABP B-28. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(16):3686-3696.
129. Henderson I, Berry D, Demetri G, Cirincione C, Goldstein L, Martino S et al. Improved Outcomes From Adding Sequential Paclitaxel but Not From Escalating Doxorubicin Dose in an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Patients With Node-Positive Primary Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(6):976-983.

130. Petrelli F, Cabiddu M, Coinu A, Borgonovo K, Ghilardi M, Lonati V et al. Adjuvant dose-dense chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2015;151(2):251-259.
131. Citron M, Berry D, Cirrincione C, Hudis C, Winer E, Gradishar W et al. Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(8):1431-1439.
132. Hudis C, Citron M, Berry D, et al. Five year follow-up of INT C9741: dose-dense (DD) chemotherapy (CRx) is safe and effective. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2005;94(Suppl 1):A-41.
133. Stål O, Brisfors A, Carstensen J, Ferraud L, Hatschek T. Interrelations Between Cellular DNA Content, S-Phase Fraction, Hormone Receptor Status and Age in Primary Breast Cancer A Series of 1 342 Consecutively Detected Tumors. *Acta Oncologica*. 1992;31(3):283-292.
134. Colleoni M, Gelber S et al. Tamoxifen After Adjuvant Chemotherapy for Premenopausal Women With Lymph Node-Positive Breast Cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 13-93. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(9):1332-1341.
135. Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2011;378(9793):771-784.
136. Burstein H, Lacchetti C, Griggs J. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression Summary. *Journal of Oncology Practice*. 2016;12(4):390-393.
137. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J et al. Meta-Analysis of Breast Cancer Outcomes in Adjuvant Trials of Aromatase Inhibitors Versus Tamoxifen. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(3):509-518.
138. Goss P, Ingle J, Martino S, Robert N, Muss H, Piccart M et al. A Randomized Trial of Letrozole in Postmenopausal Women After Five Years of Tamoxifen Therapy for Early-Stage Breast Cancer. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2004;59(3):201-203.
139. Cuzick J, Ambrosine L et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *The Lancet*. 2007;369(9574):1711-1723.

140. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:107-118.
141. Klijn J, Blamey R, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R. Combined Tamoxifen and Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Agonist Versus LHRH Agonist Alone in Premenopausal Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of Four Randomized Trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(2):343-353.
142. Smith L, Cornelius V, Plummer C, Levitt G, Verrill M, Canney P et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010;10(1).
143. Pritchard K, Paterson A, Paul N, Zee B, Fine S, Pater J. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *Journal of Clinical Oncology*. 1996;14(10):2731-2737.
144. Pagani O, O'Neill A, Castiglione M, Gelber R, Goldhirsch A, Rudenstam C et al. Prognostic impact of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients with axillary node involvement: results of the international Breast Cancer Study Group (IBCSG) trial VI. *European Journal of Cancer*. 1998;34(5):632-640.
145. Praga C, Bergh J, Bliss J, Bonnetterre J, Cesana B, Coombes R et al. Risk of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome in Trials of Adjuvant Epirubicin for Early Breast Cancer: Correlation With Doses of Epirubicin and Cyclophosphamide. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(18):4179-4191.
146. Aapro M, Cameron D, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *European Journal of Cancer*. 2006;42(15):2433-2453.
147. Chen T, Xu T, Li Y, Liang C, Chen J, Lu Y et al. Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: A meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*. 2011;37(4):312-320.
148. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *The Lancet*. 2013;381(9869):805-816.
149. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol*. 2005;23:5973-5982.

150. Eisen A, Trudeau M, Shelley W, Messersmith H, Pritchard K. Aromatase inhibitors in adjuvant therapy for hormone receptor positive breast cancer: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*. 2008;34(2):157-174.
151. Ahles T, Saykin A, Furstenberg C, Cole B, Mott L, Skalla K et al. Neuropsychologic Impact of Standard-Dose Systemic Chemotherapy in Long-Term Survivors of Breast Cancer and Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(2):485-493.
152. Collins B, Mackenzie J, Stewart A, Bielajew C, Verma S. Cognitive effects of hormonal therapy in early stage breast cancer patients: a prospective study. *Psycho-Oncology*. 2009;18(8):811-821.
153. Shilling V, Jenkins V. Self-reported cognitive problems in women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *European Journal of Oncology Nursing*. 2007;11(1):6-15.
154. Scherwath A, Mehnert A, Schleimer B, Schirmer L, Fehlaue F, Kreienberg R et al. Neuropsychological function in high-risk breast cancer survivors after stem-cell supported high-dose therapy versus standard-dose chemotherapy: evaluation of long-term treatment effects. *Annals of Oncology*. 2005;17(3):415-423.
155. Tchen N, Juffs H, Downie F, Yi Q, Hu H, Chemerynsky I et al. Cognitive Function, Fatigue, and Menopausal Symptoms in Women Receiving Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(22):4175-4183.
156. Jenkins V, Shilling V, Deutsch G, Bloomfield D, Morris R, Allan S et al. A 3-year prospective study of the effects of adjuvant treatments on cognition in women with early stage breast cancer. *British Journal of Cancer*. 2006;94(6):828-834.
157. Donovan K, Small B, Andrykowski M, Schmitt F, Munster P, Jacobsen P. Cognitive functioning after adjuvant chemotherapy and/or radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *Cancer*. 2005;104(11):2499-2507.
158. Ahles T, Saykin A. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nature Reviews Cancer*. 2007;7(3):192-201.
159. Tannock I, Ahles T, Ganz P, van Dam F. Cognitive Impairment Associated With Chemotherapy for Cancer: Report of a Workshop. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(11):2233-2239.
160. Ahles T, Saykin A. Breast Cancer Chemotherapy-Related Cognitive Dysfunction. *Clinical Breast Cancer*. 2002;3:S84-S90.

161. Ferguson R, Ahles T. Low neuropsychologic performance among adult cancer survivors treated with chemotherapy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2003;3(3):215-222.
162. Anderson-Hanley C, Sherman M, Riggs R, Agocha V, Compas B. Neuropsychological effects of treatments for adults with cancer: A meta-analysis and review of the literature. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2003;9(07).
163. Ahles T, Root J, Ryan E. Cancer- and Cancer Treatment–Associated Cognitive Change: An Update on the State of the Science. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(30):3675-3686.
164. Koppelmans V, Breteler M, Boogerd W, Seynaeve C, Gundy C, Schagen S. Neuropsychological Performance in Survivors of Breast Cancer More Than 20 Years After Adjuvant Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(10):1080-1086.
165. Castellon S, Ganz P, Bower J, Petersen L, Abraham L, Greendale G. Neurocognitive Performance in Breast Cancer Survivors Exposed to Adjuvant Chemotherapy and Tamoxifen. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2004;26(7):955-969.
166. Ferguson R, McDonald B, Saykin A, Ahles T. Brain Structure and Function Differences in Monozygotic Twins: Possible Effects of Breast Cancer Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(25):3866-3870.
167. Ahles T, Saykin A, McDonald B, Furstenberg C, Cole B, Hanscom B et al. Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2007;110(1):143-152.
168. Janelins M, Heckler C, Peppone L, Kamen C, Mustian K, Mohile S et al. Cognitive Complaints in Survivors of Breast Cancer After Chemotherapy Compared With Age-Matched Controls: An Analysis From a Nationwide, Multicenter, Prospective Longitudinal Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(5):506-514.
169. Kesler S, Blayney D. Neurotoxic Effects of Anthracycline- vs Nonanthracycline-Based Chemotherapy on Cognition in Breast Cancer Survivors. *JAMA Oncology*. 2016;2(2):185.
170. Winocur G, Berman H, Nguyen M, Binns M, Henkelman M, van Eede M et al. Neurobiological Mechanisms of Chemotherapy-induced Cognitive Impairment in a Transgenic Model of Breast Cancer. *Neuroscience*. 2018;369:51-65.
171. Schilder C, Seynaeve C, Beex L, Boogerd W, Linn S, Gundy C et al. Effects of Tamoxifen and Exemestane on Cognitive Functioning of Postmenopausal Patients With Breast Cancer: Results From the Neuropsychological Side Study of the

Tamoxifen and Exemestane Adjuvant Multinational Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(8):1294-1300.

172. Ahles T, Saykin A, McDonald B, Li Y, Furstenberg C, Hanscom B et al. Longitudinal Assessment of Cognitive Changes Associated With Adjuvant Treatment for Breast Cancer: Impact of Age and Cognitive Reserve. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(29):4434-4440.
173. Whalley L, Deary I, Appleton C, Starr J. Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing Research Reviews*. 2004;3(4):369-382.
174. Bleecker M, Ford D, Celio M, Vaughan C, Lindgren K. Impact of cognitive reserve on the relationship of lead exposure and neurobehavioral performance. *Neurology*. 2007;69(5):470-476.
175. Verstappen C, Heimans J, Hoekman K, Postma T. Neurotoxic Complications of Chemotherapy in Patients with Cancer. *Drugs*. 2003;63(15):1549-1563.
176. Troy L, McFarland K, Littman-Power S, Kelly B, Walpole E, Wyld D et al. Cisplatin-based therapy: a neurological and neuropsychological review. *Psycho-Oncology*. 2000;9(1):29-39.
177. Blasiak J, Arabski M, Krupa R, Wozniak K, Rykala J, Kolacinska A et al. Basal, oxidative and alkylative DNA damage, DNA repair efficacy and mutagen sensitivity in breast cancer. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2004;554(1-2):139-148.
178. NADIN S, VARGASROIG L, DRAGO G, IBARRA J, CIOCCA D. DNA damage and repair in peripheral blood lymphocytes from healthy individuals and cancer patients: A pilot study on the implications in the clinical response to chemotherapy. *Cancer Letters*. 2006;239(1):84-97.
179. Wefel J, Lenzi R, Theriault R, Buzdar A, Cruickshank S, Meyers C. 'Chemobrain' in breast carcinoma?. *Cancer*. 2004;101(3):466-475.
180. Zglinicki T, Martin-Ruiz C. Telomeres as Biomarkers for Ageing and Age-Related Diseases. *Current Molecular Medicine*. 2005;5(2):197-203.
181. Vasa-Nicotera M, Brouillette S, Mangino M, Thompson J, Braund P, Clemitson J et al. Mapping of a Major Locus that Determines Telomere Length in Humans. *The American Journal of Human Genetics*. 2005;76(1):147-151.
182. Schröder C, Wisman G, Jong S, Graaf W, Ruiters M, Mulder N et al. Telomere length in breast cancer patients before and after chemotherapy with or without stem cell transplantation. *British Journal of Cancer*. 2001;84(10):1348-1353.

183. Maccormick R. Possible acceleration of aging by adjuvant chemotherapy: A cause of early onset frailty?. *Medical Hypotheses*. 2006;67(2):212-215.
184. Collado-Hidalgo A, Bower J, Ganz P, Cole S, Irwin M. Inflammatory biomarkers for persistent fatigue in breast cancer survivors. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2006;20(3):12.
185. Bower J, Ganz P, Aziz N, Fahey J. Fatigue and Proinflammatory Cytokine Activity in Breast Cancer Survivors. *Psychosomatic Medicine*. 2002;64(4):604-611.
186. Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M, Kanelopoulos P, Boulamatsis D. Immune changes in patients with advanced breast cancer undergoing chemotherapy with taxanes. *British Journal of Cancer*. 2002;87(1):21-27.
187. Janelins M, Kohli S, Mohile S, Usuki K, Ahles T, Morrow G. An Update on Cancer- and Chemotherapy-Related Cognitive Dysfunction: Current Status. *Seminars in Oncology*. 2011;38(3):431-438.
188. de Jong N, Courtens A, Abu-Saad H, Schouten H. Fatigue in Patients With Breast Cancer Receiving Adjuvant Chemotherapy: A Review of the Literature. *Cancer Nursing*. 2002;25(4):283-297.
189. Young K, White C. The prevalence and moderators of fatigue in people who have been successfully treated for cancer. *Journal of Psychosomatic Research*. 2006;60(1):29-38.
190. Ganz P, Kwan L, Castellon S, Oppenheim A, Bower J, Silverman D et al. Cognitive Complaints After Breast Cancer Treatments: Examining the Relationship With Neuropsychological Test Performance. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(11):791-801.
191. Wefel J, Lenzi R, Theriault R, Davis R, Meyers C. The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma. *Cancer*. 2004;100(11):2292-2299.
192. Bradley C, Neumark D, Bednarek H, Schenk M. Short-term effects of breast cancer on labor market attachment: results from a longitudinal study. *Journal of Health Economics*. 2005;24(1):137-160.
193. Reid-Arndt S, Yee A, Perry M, Hsieh C. Cognitive and Psychological Factors Associated with Early Posttreatment Functional Outcomes in Breast Cancer Survivors. *Journal of Psychosocial Oncology*. 2009;27(4):415-434.
194. Ercoli L, Petersen L, Hunter A, Castellon S, Kwan L, Kahn-Mills B et al. Cognitive rehabilitation group intervention for breast cancer survivors: results of a randomized clinical trial. *Psycho-Oncology*. 2015;24(11):1360-1367.

195. Ferguson R, McDonald B, Rocque M, Furstenberg C, Horrigan S, Ahles T et al. Development of CBT for chemotherapy-related cognitive change: results of a waitlist control trial. *Psycho-Oncology*. 2010;21(2):176-186.
196. Ercoli L, Castellon S, Hunter A, Kwan L, Kahn-Mills B, Cernin P et al. Assessment of the feasibility of a rehabilitation intervention program for breast cancer survivors with cognitive complaints. *Brain Imaging and Behavior*. 2013;7(4):543-553.
197. Schuurs A, Green H. A feasibility study of group cognitive rehabilitation for cancer survivors: enhancing cognitive function and quality of life. *Psycho-Oncology*. 2012;22(5):1043-1049.
198. Myers JS: Cancer- and chemotherapy-related cognitive changes: The patient experience. *Semin Oncol Nurs* 29:300-307, 2013.
199. Dwek MR, Rixon L, Hurt C, et al: Is there a relationship between objectively measured cognitive changes in patients with solid tumours undergoing chemotherapy treatment and their health-related quality of life outcomes? A systematic review. *Psychooncology* 26:1422-1432, 2017.
200. Boykoff N, Moieni M, Subramanian SK: Confronting chemobrain: An in-depth look at survivors' reports of impact on work, social networks, and health care response. *J Cancer Surviv* 3:223-232, 2009.
201. Duijts SF, van der Beek AJ, Boelhouwer IG, et al: Cancer-related cognitive impairment and patients' ability to work: A current perspective. *Curr Opin Support Palliat Care* 11:19-23, 2017.
202. Nieuwenhuijsen K, de Boer A, Spelten E, et al: The role of neuropsychological functioning in cancer survivors' return to work one year after diagnosis. *Psychooncology* 18:589-597, 2009.
203. Ahles TA: Brain vulnerability to chemotherapy toxicities. *Psychooncology* 21:1141-1148, 2012.
204. Yamada TH, Denburg NL, Beglinger LJ, et al: Neuropsychological outcomes of older breast cancer survivors: Cognitive features ten or more years after chemotherapy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 22:48-54, 2010.
205. Joly F, Giffard B, Rigal O, et al: Impact of cancer and its treatments on cognitive function: Advances in research from the Paris International Cognition and Cancer Task Force Symposium and update since 2012. *J Pain Symptom Manage* 50:830-841, 2015.
206. Lange M, Rigal O, Clarisse B, et al: Cognitive dysfunctions in elderly cancer patients: A new challenge for oncologists. *Cancer Treat Rev* 40:810-817, 2014.

207. Wefel JS, Vardy J, Ahles T, et al: International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *Lancet Oncol* 12:703-708, 2011.
208. Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*. 1977;1:385-401.
209. Eaton WW, Muntaner C, Smith C, Tien A, Ybarra M. (2004) Center for Epidemiologic Studies Depression Scale: Review and revision (CESD and CESD-R). In: Maruish ME, ed. *The Use of Psychological Testing for Treatment Planning and Outcomes Assessment*. 3rd ed. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum;363-377.
210. <http://cesd-r.com/cesdr/>
211. Madianos, M. G., Gournas, G. and Stefanis, C. N. (1992), Depressive symptoms and depression among elderly people in Athens. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 86: 320-325.
212. Folstein MF, Folstein SE & McHugh PR (1975) 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189–98.
213. Fountoulakis K, Tsolaki M, Chantzi H, Kazis A. (2000) Mini Mental State Examination (MMSE): A validation study in Greece. *AmJ Alzheimers Dis*, 15:342–345
214. Tombaugh TN & McIntyre NJ (1992) The mini-mental state examination: a comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40,922–35.
215. Brayne C & Calloway P (1990) The association of education and socioeconomic status with the Mini Mental State Examination and the clinical diagnosis of dementia in elderly people. *Age Ageing*, 19, 91–6.
216. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS & Folstein MF (1993) Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *Journal of the American Medical Association*, 269, 2386–91.
217. Espino DV, Lichtenstein MJ, Palmer RF & Hazuda HP (2001) Ethnic differences in mini-mental state examination (MMSE) scores: where you live makes a difference. *Journal of the American Geriatrics Society*, 49, 538–48.
218. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695–699.

219. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*. 85: 365-76, 1993.
220. Fayers, P., Bottomley, A., & EORTC Quality of Life Group (2002). Quality of life research within the EORTC-the EORTC QLQ-C30. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer. European Journal of Cancer*, 38 Suppl 4, S125-S133. DOI: 10.1016/S0959-8049(01)00448-8.
221. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*. Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001.
222. Sprangers MAG, Groenvold M, Arraras JL, et al. The EORTC breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *Journal of Clinical Oncology*. 14: 2756-68, 1996.
223. Vin-Raviv N, Akinyemiju TF, Galea S, Bovbjerg DH (2015) Depression and Anxiety Disorders among Hospitalized Women with Breast Cancer. *PLOS ONE* 10(6): e0129169. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129169>.
224. Jones, S.M.W., LaCroix, A.Z., Li, W. et al. (2015) Depression and quality of life before and after breast cancer diagnosis in older women from the Women's Health Initiative. *J Cancer Surviv* 9: 620. <https://doi.org/10.1007/s11764-015-0438-y>.
225. Chong Guan, Salina Mohamed et al. (2015) Anxiety, depression, perceived social support and quality of life in Malaysian breast cancer patients: a 1-year prospective study. *Health and Quality of Life Outcomes* 13:205. <https://doi.org/10.1186/s12955-015-0401-7>.
226. Bidstrup P.E., Christensen J., et al. (2015) Trajectories of distress, anxiety, and depression among women with breast cancer: Looking beyond the mean, *Acta Oncologica*, 54:5, 789-796, DOI: 10.3109/0284186X.2014.1002571.
227. Srivastava V et al. (2016). Study of Anxiety and Depression among Breast Cancer Patients from North India. *Clinical Psychiatry*, Vol.2 No.1: 4.
228. S.W.M.C. Maass, C. Roorda, A.J. Berendsen, P.F.M. Verhaak, G.H. deBock, (2015). The prevalence of long-term symptoms of depression and anxiety after breast cancer treatment: A systematic review, *Maturitas*, Volume 82, Issue 1, Pages 100-108, ISSN 0378-5122, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.04.010>.
229. Pilevarzadeh, M., Amirshahi, M., Afsargharehbagh, R. et al. (2019). Global prevalence of depression among breast cancer patients: a systematic review and

meta-analysis Breast Cancer Res Treat 176: 519. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05271-3>.

230. Koppelmans V., Breteler M.B., et al. (2012). Neuropsychological Performance in Survivors of Breast Cancer More Than 20 Years After Adjuvant Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 30:10, 1080-1086.
231. Hurria, A. , Rosen, C. , Hudis, C. , et al. (2006), Cognitive Function of Older Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: A Pilot Prospective Longitudinal Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54: 925-931. doi:10.1111/j.1532-5415.2006.00732.x.
232. Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, et al. (2010) Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: impact of age and cognitive reserve. *J Clin Oncol.* 2010;28(29):4434–4440. doi:10.1200/JCO.2009.27.0827.
233. Janelins C.M., Heckler E. C., et al. (2017). Cognitive Complaints in Survivors of Breast Cancer After Chemotherapy Compared With Age-Matched Controls: An Analysis From a Nationwide, Multicenter, Prospective Longitudinal Study. *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:5, 506-514.
234. Stewart A., Bielajew C., et al. (2006) A Meta-Analysis of the Neuropsychological Effects of Adjuvant Chemotherapy Treatment in Women Treated for Breast Cancer, *The Clinical Neuropsychologist*, 20:1, 76-89, DOI: 10.1080/138540491005875.
235. Bender, C.M., Sereika, S.M., Berga, S.L., Vogel, V.G., Brufsky, A.M., Paraska, K.K. & Ryan, C.M. (2006) Cognitive impairment associated with adjuvant therapy in breast cancer. *Psycho-Oncology* 15, 422– 430.
236. Holzner B., Kemmler G., Kopp M., et al., (2001). Quality of Life in Breast Cancer Patients—Not Enough Attention for Long-Term Survivors?, *Psychosomatics*, Volume 42, Issue 2, Pages 117-123, ISSN 0033-3182, <https://doi.org/10.1176/appi.psy.42.2.117>.
237. A. Palaogiannidou, S. Triadafyllidou, F. Anagnostopoulos, D. Paliouras (2018). Correlation of medical and demographic factors with quality of life in women with breast cancer. *Arch Hellen Med*, 35(2), March-April 2018, 207-219.
238. Leinert E., Singer S., Janni W., et al. (2017). The Impact of Age on Quality of Life in Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy: A Comparative Analysis From the Prospective Multicenter Randomized ADEBAR trial, *Clinical Breast Cancer*, Volume 17, Issue 2, Pages 100-106, ISSN 1526-8209, <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2016.10.008>.

239. Montazeri A. (2008). Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *Journal of experimental & clinical cancer research* : CR, 27(1), 32. doi:10.1186/1756-9966-27-32

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

1η και 2η εκτίμηση. Σύγκριση μεταξύ υποπληθυσμών ΦΜ. (CES_D)						
Κατηγορία	Πλήθος	Mean	t	p (sig. < 0,05)	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
ΑΕΙ/ΤΕΙ (1 ^η)	11	12,182	-0,203	0,841	-6,7608	5,5689
Λύκειο (1 ^η)	9	12,778				
ΑΕΙ/ΤΕΙ (2 ^η)	11	7,818	3,532	0,002	2,1319	8,3934
Λύκειο (2 ^η)	9	2,556				
Έγγαμη (1 ^η)	14	12,714	0,277	0,785	-5,8052	7,5671
Άγαμη/Διαζευγμένη/Χήρα (1 ^η)	6	11,833				
Έγγαμη (2 ^η)	14	5,786	0,536	0,599	-3,2683	5,5064
Άγαμη/Διαζευγμένη/Χήρα (2 ^η)	6	4,667				
Άνεργος/Αγρότισσα/Οικιακά (1 ^η)	5	12,000	-0,178	0,861	-7,6848	6,4848
Όλα τα άλλα (1 ^η)	15	12,600				
Άνεργος/Αγρότισσα/Οικιακά (2 ^η)	5	5,200	-0,150	0,883	-5,0104	4,3438
Όλα τα άλλα (2 ^η)	15	5,533				

Πίνακας 26. 1η και 2η εκτίμηση. Σύγκριση μεταξύ υποπληθυσμών ΦΜ..

1η και 2η εκτίμηση. Σύγκριση μεταξύ υποπληθυσμών ΕΟ (CES_D).						
Κατηγορία	Πλήθος	Mean	t	p (sig. < 0,05)	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
ΑΕΙ/ΤΕΙ (1 ^η)	7	17,571	-1,256	0,238	-6,628	5,278
Λύκειο (1 ^η)	5	24,200				
ΑΕΙ/ΤΕΙ (2 ^η)	7	17,429	0,441	0,669	2,228	5,052
Λύκειο (2 ^η)	5	15,200				
ΑΕΙ/ΤΕΙ (1 ^η)	7	17,571	-0,512	0,618	-20,277	12,563
Δημοτικό/Γυμνάσιο (1 ^η)	7	21,429				
ΑΕΙ/ΤΕΙ (2 ^η)	7	17,429	1,2	0,222	-21,521	5,521

Δημοτικό/Γυμνάσιο (2 ^η)	7	25,429				
Λύκειο (1 ^η)	5	24,200	0,306	0,766	-17,417	22,960
Δημοτικό/Γυμνάσιο (1 ^η)	7	21,429				
Λύκειο (2 ^η)	5	15,200	-1,407	0,190	-26,432	5,975
Δημοτικό/Γυμνάσιο (2 ^η)	7	25,429				
Άνεργος/Αγρότισσα/Οικιακά (1 ^η)	11	22,545	0,913	0,373	-6,783	17,207
Όλα τα άλλα (1 ^η)	9	17,333				
Άνεργος/Αγρότισσα/Οικιακά (2 ^η)	11	23,091	1,713	0,104	-1,860	18,264
Όλα τα άλλα (2 ^η)	9	14,889				
Ηλικία >50 (1 ^η)	15	22,133	0,855	0,405	-9,004	21,271
Ηλικία <50 (1 ^η)	4	16,000				
Ηλικία >50 (2 ^η)	15	19,933	0,142	0,889	-12,969	14,835
Ηλικία <50 (2 ^η)	4	19,000				
Ορμονοθεραπεία Ταμοξιφαίνη (1 ^η)	8	18,250	-0,553	0,587	-15,606	9,106
Ορμονοθεραπεία άλλο (1 ^η)	12	21,500				
Ορμονοθεραπεία Ταμοξιφαίνη (2 ^η)	8	13,750	-2,169	0,044	-18,538	-0,295
Ορμονοθεραπεία άλλο (2 ^η)	12	23,167				
Στάδιο Όγκου N0 (1 ^η)	15	16,600	-2,488	0,023	-26,560	-2,239
Στάδιο Όγκου N+ (1 ^η)	5	31,000				
Στάδιο Όγκου N0 (2 ^η)	15	16,667	-2,045	0,056	-22,163	0,296
Στάδιο Όγκου N+ (2 ^η)	5	27,600				

Πίνακας 31. 1η και 2η εκτίμηση. Σύγκριση μεταξύ υποπληθυσμών ΕΟ.

1η και 2η εκτίμηση. Σύγκριση μεταξύ υποπληθυσμών EX (CES_D).						
Κατηγορία	Πλήθος	Mean	t	p (sig. < 0,05)	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
ΑΕΙ/ΤΕΙ (1 ^η)	18	28,235	0,256	0,800	-7,181	9,251
Λύκειο (1 ^η)	20	27,200				
ΑΕΙ/ΤΕΙ (2 ^η)	18	12,465	0,259	0,186	-2,280	11,302
Λύκειο (2 ^η)	20	18,600				
ΑΕΙ/ΤΕΙ (1 ^η)	18	28,235	0,407	0,690	-5,715	8,561

Δημοτικό/Γυμνάσιο (1 ^η)	32	26,813				
ΑΕΙ/ΤΕΙ (2 ^η)	18	12,465	-0,335	0,739	-12,564	8,974
Δημοτικό/Γυμνάσιο (2 ^η)	32	24,906				
Λύκειο (1 ^η)	20	27,200	0,109	0,914	-6,767	7,542
Δημοτικό/Γυμνάσιο (1 ^η)	32	26,813				
Λύκειο (2 ^η)	20	18,600	-1,303	0,198	-16,024	3,411
Δημοτικό/Γυμνάσιο (2 ^η)	32	24,906				
Έγγαμη (1 ^η)	63	27,984	1,480	0,143	-2,432	16,400
Άγαμη/Διαζευγμένη/Χήρα (1 ^η)	8	21,000				
Έγγαμη (2 ^η)	63	23,079	0,684	0,496	-7,820	15,978
Άγαμη/Διαζευγμένη/Χήρα (2 ^η)	8	19,000				
Άνεργος/Αγρότισσα/Οικιακά (1 ^η)	44	30,917	1,709	0,096	-1,031	12,182
Όλα τα άλλα (1 ^η)	25	25,341				
Άνεργος/Αγρότισσα/Οικιακά (2 ^η)	44	23,920	0,410	0,683	-5,490	8,330
Όλα τα άλλα (2 ^η)	25	22,500				
Ηλικία >50 (1 ^η)	35	26,794	0,296	0,768	-6,681	4,955
Ηλικία <50 (1 ^η)	35	27,657				
Ηλικία >50 (2 ^η)	35	25,029	1,257	0,213	-2,802	12,345
Ηλικία <50 (2 ^η)	35	20,257				
Προεμμηνο/περιεμμηνοπαυσιακή (1 ^η)	25	28,689	1,326	0,189	-1,984	9,842
Μετεμμηνοπαυσιακή (1 ^η)	45	24,760				
Προεμμηνο/περιεμμηνοπαυσιακή (2 ^η)	25	24,435	1,317	0,192	-2,651	12,961
Μετεμμηνοπαυσιακή (2 ^η)	45	19,280				
Σχήμα με ανθρακυκλίνη(1 ^η)	6	27,000	-0,007	0,995	-10,970	10,895
Σχήμαμεταξάνη (1 ^η)	54	27,036				
Σχήμα με ανθρακυκλίνη(2 ^η)	6	20,000	-0,431	0,668	-17,761	11,465
Σχήμαμεταξάνη (2 ^η)	54	23,148				
Σχήμα με ανθρακυκλίνη(1 ^η)	6	27,000	-0,358	0,725	-11,378	8,105
Σχήμα CMF (1 ^η)	11	28,636				
Σχήμα με ανθρακυκλίνη(2 ^η)	6	20,000	-0,240	0,814	-14,371	11,462
Σχήμα CMF (2 ^η)	11	21,455				

Σχήμαμεταξάνη (1 ^η)	54	27,036	-0,395	0,695	-9,697	6,500
Σχήμα CMF (1 ^η)	11	28,636				
Σχήμαμεταξάνη (2 ^η)	54	23,148	0,320	0,750	-8,879	12,266
Σχήμα CMF (2 ^η)	11	21,455				
Στάδιο Όγκου N0 (1 ^η)	22	30,426	3,541	0,001	4,429	15,876
Στάδιο Όγκου N+ (1 ^η)	48	20,273				
Στάδιο Όγκου N0 (2 ^η)	22	22,646	0,013	0,989	-8,197	8,307
Στάδιο Όγκου N+ (2 ^η)	48	22,591				
Στάδιο Όγκου T1-2(1 ^η)	62	27,597	0,839	0,404	-5,550	13,601
Στάδιο Όγκου T3-4 (1 ^η)	8	23,571				
Στάδιο Όγκου T1-2(2 ^η)	62	22,742	0,164	0,870	-11,046	13,031
Στάδιο Όγκου T3-4 (2 ^η)	8	21,750				
Grade 1-2 (1 ^η)	36	30,657	2,939	0,005	2,591	13,571
Grade 3 (1 ^η)	33	22,576				
Grade 1-2 (2 ^η)	36	22,361	-0,156	0,876	-8,391	7,173
Grade 3 (2 ^η)	33	22,970				

Πίνακας32. 1η και 2η εκτίμηση. Σύγκριση μεταξύ υποπληθυσμών EX.

1η και 2η εκτίμηση. Σύγκριση μεταξύ υποπληθυσμών ΕΟ (MMSE)						
Κατηγορία	Πλήθος	Mean	t	p (sig. < 0,05)	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
ΑΕΙ/ΤΕΙ (1 ^η)	7	30,00	1,852	0,094	-0,405	4,405
Λύκειο (1 ^η)	5	28,00				
ΑΕΙ/ΤΕΙ (2 ^η)	7	29,00	0,854	0,413	-1,609	3,609
Λύκειο (2 ^η)	5	28,00				
ΑΕΙ/ΤΕΙ (1 ^η)	7	30,00	1,549	0,147	-0,348	2,062
Δημοτικό/Γυμνάσιο (1 ^η)	7	29,14				
ΑΕΙ/ΤΕΙ (2 ^η)	7	29,00	2,036	0,064	-0,231	6,802
Δημοτικό/Γυμνάσιο (2 ^η)	7	25,71				
Λύκειο (1 ^η)	5	28,00	-0,902	0,388	-3,967	1,681
Δημοτικό/Γυμνάσιο (1 ^η)	7	29,14				
Λύκειο (2 ^η)	5	28,00	1,120	0,289	-2,260	6,832
Δημοτικό/Γυμνάσιο (2 ^η)	7	25,71				
Άνεργος/Αγρότισσα/Οικιακά(1 ^η)	11	28,545	-1,609	0,125	-2,841	0,377

Όλα τα άλλα (1 ^η)	9	29,778				
Άνεργος/Αγρότισσα/Οικιακά (2 ^η)	11	26,636	-1,705	0,105	-5,027	0,522
Όλα τα άλλα (2 ^η)	9	28,889				
Ηλικία >50 (1 ^η)	15	29,267	0,017	0,986	-2,013	2,046
Ηλικία <50 (1 ^η)	4	29,250				
Ηλικία >50 (2 ^η)	15	27,467	-0,873	0,395	-5,240	2,173
Ηλικία <50 (2 ^η)	4	29,000				
Ορμονοθεραπεία Ταμοξιφαίνη (1 ^η)	8	28,125	-2,200	0,041	-3,176	-0,073
Ορμονοθεραπεία άλλο (1 ^η)	12	29,750				
Ορμονοθεραπεία Ταμοξιφαίνη (2 ^η)	8	28,750	1,329	0,200	-1,064	4,731
Ορμονοθεραπεία άλλο (2 ^η)	12	26,917				
Στάδιο Όγκου N0 (1 ^η)	15	29,067	-0,142	0,889	-2,109	1,843
Στάδιο Όγκου N+ (1 ^η)	5	29,200				
Στάδιο Όγκου N0 (2 ^η)	15	27,600	-0,122	0,904	-3,634	3,234
Στάδιο Όγκου N+ (2 ^η)	5	27,800				

Πίνακας33. 1η και 2η εκτίμηση. Σύγκριση μεταξύ υποπληθυσμών ΕΟ.

1η και 2η εκτίμηση. Σύγκριση μεταξύ υποπληθυσμών ΕΧ (MMSE).						
Κατηγορία	Πλήθος	Mean	t	p (sig. < 0,05)	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
ΑΕΙ/ΤΕΙ (1 ^η)	18	29,556	1,789	0,082	-0,082	1,298
Λύκειο (1 ^η)	20	28,947				
ΑΕΙ/ΤΕΙ (2 ^η)	18	27,611	0,311	0,758	-1,443	1,965
Λύκειο (2 ^η)	20	27,350				
ΑΕΙ/ΤΕΙ (1 ^η)	18	29,556	2,199	0,033	0,122	2,738
Δημοτικό/Γυμνάσιο (1 ^η)	32	28,125				
ΑΕΙ/ΤΕΙ (2 ^η)	18	27,611	-0,350	0,728	-1,358	0,955
Δημοτικό/Γυμνάσιο (2 ^η)	32	27,813				
Λύκειο (1 ^η)	20	28,947	1,256	0,215	-0,493	2,138
Δημοτικό/Γυμνάσιο (1 ^η)	32	28,125				
Λύκειο (2 ^η)	20	27,350	-0,821	0,563	-1,594	0,669
Δημοτικό/Γυμνάσιο (2 ^η)	32	27,813				

Έγγαμη (1 ^η)	63	28,730	0,019	0,985	-1,614	1,645
Άγαμη/Διαζευγμένη/Χήρα (1 ^η)	8	28,714				
Έγγαμη (2 ^η)	63	27,887	2,775	0,007	0,561	3,434
Άγαμη/Διαζευγμένη/Χήρα (2 ^η)	8	25,889				
Άνεργος/Αγρότισσα/Οικιακά (1 ^η)	44	28,409	-1,629	0,108	-1,871	0,189
Όλα τα άλλα (1 ^η)	25	29,250				
Άνεργος/Αγρότισσα/Οικιακά (2 ^η)	44	27,791	0,833	0,408	-0,620	1,509
Όλα τα άλλα (2 ^η)	25	27,346				
Ηλικία >50 (1 ^η)	35	28,257	-2,028	0,047	-1,940	-0,0154
Ηλικία <50 (1 ^η)	35	29,235				
Ηλικία >50 (2 ^η)	35	27,400	-0,791	0,431	-1,408	0,608
Ηλικία <50 (2 ^η)	35	27,800				
Προεμμηνο/περι εμμηνοπαυσιακή (1 ^η)	25	29,167	1,307	0,195	-0,350	1,684
Μετεμμηνοπαυσιακή (1 ^η)	45	28,500				
Προεμμηνο/περι εμμηνοπαυσιακή (2 ^η)	25	27,731	0,292	0,771	-0,892	1,198
Μετεμμηνοπαυσιακή (2 ^η)	45	27,578				
Σχήμα με ανθρακυκλίνη(1 ^η)	6	28,800	0,131	0,896	-1,907	2,173
Σχήμαμεταξάνη (1 ^η)	54	28,667				
Σχήμα με ανθρακυκλίνη(2 ^η)	6	27,400	-0,139	0,890	-2,239	1,948
Σχήμαμεταξάνη (2 ^η)	54	27,545				
Σχήμα με ανθρακυκλίνη(1 ^η)	6	28,800	-0,304	0,765	-1,610	1,210
Σχήμα CMF (1 ^η)	11	29,000				
Σχήμα με ανθρακυκλίνη(2 ^η)	6	27,400	-0,829	0,421	-2,805	1,241
Σχήμα CMF (2 ^η)	11	28,182				
Σχήμαμεταξάνη (1 ^η)	54	28,667	-0,480	0,633	-1,722	1,055
Σχήμα CMF (1 ^η)	11	29,000				
Σχήμαμεταξάνη (2 ^η)	54	27,545	-0,916	0,363	-2,024	0,751
Σχήμα CMF (2 ^η)	11	28,182				
Στάδιο Όγκου N0 (1 ^η)	22	29,955	0,419	0,677	-0,789	1,209
Στάδιο Όγκου N+ (1 ^η)	48	28,745				
Στάδιο Όγκου N0 (2 ^η)	22	27,909	0,637	0,526	-0,739	1,432

Στάδιο Όγκου N+ (2 ^η)	48	27,563				
Στάδιο Όγκου T1-2(1 ^η)	62	28,758	-0,684	0,496	-2,067	1,012
Στάδιο Όγκου T3-4 (1 ^η)	8	29,286				
Στάδιο Όγκου T1-2(2 ^η)	62	27,855	2,079	0,041	0,064	3,145
Στάδιο Όγκου T3-4 (2 ^η)	8	26,250				
Grade 1-2 (1 ^η)	36	28,722	0,131	0,896	-0,937	1,069
Grade 3 (1 ^η)	33	28,656				
Grade 1-2 (2 ^η)	36	27,703	0,030	0,976	-1,002	1,032
Grade 3 (2 ^η)	33	27,688				

Πίνακας 34. 1η και 2η εκτίμηση. Σύγκριση μεταξύ υποπληθυσμών ΕΧ.

1η εκτίμηση. Σύγκριση μεταξύ πληθυσμών ασθενών (MOCA).						
Κατηγορία	Πλήθος	Mean	t	p (sig. < 0,05)	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
ΦΜ	20	27,40	0,565	0,575	-0,904	1,604
ΕΟ	20	27,05				
ΦΜ	20	27,40	3,470	0,001	1,448	5,325
ΕΧ	73	24,10				
ΕΟ	20	27,05	3,125	0,002	1,106	4,967
ΕΧ	73	24,10				
2η εκτίμηση. Σύγκριση μεταξύ πληθυσμών ασθενών						
ΦΜ	20	27,40	2,400	0,021	0,516	6,084
ΕΟ	20	24,10				
ΦΜ	20	27,40	4,068	0,000	1,614	4,693
ΕΧ	73	24,25				
ΕΟ	20	24,10	-0,148	0,882	-2,110	1,817
ΕΧ	73	24,25				

Πίνακας 35. Σύγκριση μεταξύ πληθυσμών ασθενών

1η και 2η εκτίμηση. Σύγκριση μεταξύ υποπληθυσμών ΕΟ (MOCA)

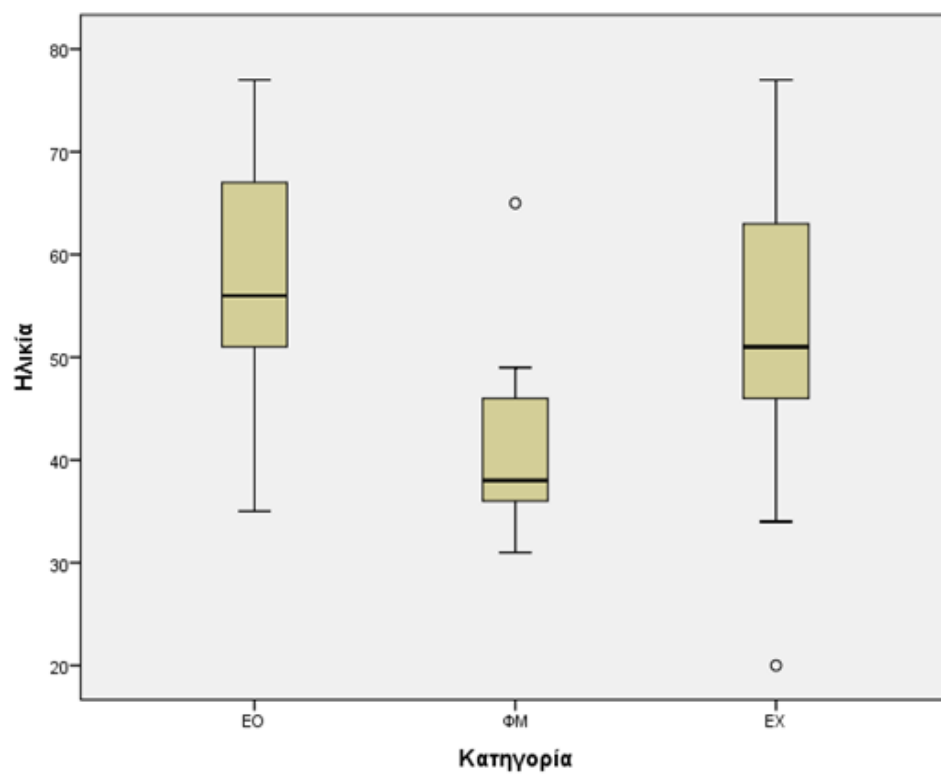
Κατηγορία	Πλήθος	Mean	t	p (sig. < 0,05)	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
ΑΕΙ/ΤΕΙ (1 ^η)	7	28,286	2,171	0,055	-0,065	5,036
Λύκειο (1 ^η)	5	25,800				
ΑΕΙ/ΤΕΙ (2 ^η)	7	26,714	1,056	0,313	-1,676	4,771
Λύκειο (2 ^η)	5	25,167				
ΑΕΙ/ΤΕΙ (1 ^η)	7	28,286	2,618	0,022	0,311	3,403
Δημοτικό/Γυμνάσιο (1 ^η)	7	26,429				
ΑΕΙ/ΤΕΙ (2 ^η)	7	26,714	1,900	0,082	-0,902	13,188
Δημοτικό/Γυμνάσιο (2 ^η)	7	20,571				
Λύκειο (1 ^η)	5	25,800	-0,686	0,509	-2,671	1,414
Δημοτικό/Γυμνάσιο (1 ^η)	7	26,429				
Λύκειο (2 ^η)	5	25,167	1,282	0,226	-3,293	12,484
Δημοτικό/Γυμνάσιο (2 ^η)	7	20,571				
Άνεργος/Αγρότισσα/Οικιακά (1 ^η)	11	26,091	-3,017	0,007	-3,615	-0,647
Όλα τα άλλα (1 ^η)	9	28,222				
Άνεργος/Αγρότισσα/Οικιακά (2 ^η)	11	21,818	-2,139	0,046	-10,050	-0,091
Όλα τα άλλα (2 ^η)	9	26,889				
Ηλικία >50 (1 ^η)	15	26,600	-2,177	0,044	-4,233	-0,066
Ηλικία <50 (1 ^η)	4	28,750				
Ηλικία >50 (2 ^η)	15	23,733	-0,521	0,609	-8,924	5,391
Ηλικία <50 (2 ^η)	4	25,500				
Ορμονοθεραπεία Ταμοξιφαίνη (1 ^η)	8	27,375	0,622	0,542	-1,288	2,371
Ορμονοθεραπεία άλλο (1 ^η)	12	26,833				
Ορμονοθεραπεία Ταμοξιφαίνη (2 ^η)	8	25,250	0,721	0,480	-3,666	7,499
Ορμονοθεραπεία άλλο (2 ^η)	12	23,333				
Στάδιο Όγκου N0 (1 ^η)	15	27,000	-0,201	0,843	-2,290	1,890
Στάδιο Όγκου N+ (1 ^η)	5	27,200				
Στάδιο Όγκου N0 (2 ^η)	15	24,467	0,484	0,634	-4,899	7,832
Στάδιο Όγκου N+ (2 ^η)	5	23,000				

Πίνακας 276. 1η και 2η εκτίμηση. Σύγκριση μεταξύ υποπληθυσμών ΕΟ.

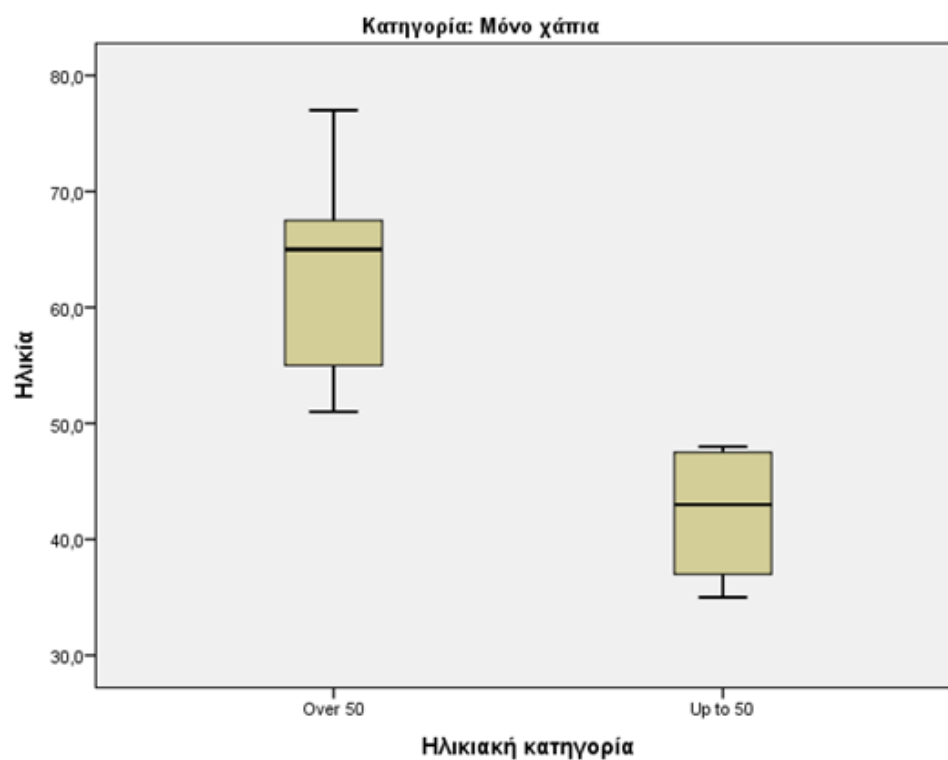
1η και 2η εκτίμηση. Σύγκριση μεταξύ υποπληθυσμών EX (MOCA)						
Κατηγορία	Πλήθος	Mean	t	p (sig. < 0,05)	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
ΑΕΙ/ΤΕΙ (1 ^η)	18	25,389	1,267	0,213	-1,285	5,562
Λύκειο (1 ^η)	20	23,250				
ΑΕΙ/ΤΕΙ (2 ^η)	18	24,882	1,075	0,290	-1,272	4,136
Λύκειο (2 ^η)	20	23,450				
ΑΕΙ/ΤΕΙ (1 ^η)	18	25,389	1,836	0,072	-0,165	3,670
Δημοτικό/Γυμνάσιο (1 ^η)	32	23,636				
ΑΕΙ/ΤΕΙ (2 ^η)	18	24,882	0,604	0,548	-1,136	2,113
Δημοτικό/Γυμνάσιο (2 ^η)	32	24,394				
Λύκειο (1 ^η)	20	23,250	-0,318	0,752	-2,828	2,055
Δημοτικό/Γυμνάσιο (1 ^η)	32	23,636				
Λύκειο (2 ^η)	20	23,450	-1,003	0,321	-2,833	0,946
Δημοτικό/Γυμνάσιο (2 ^η)	32	24,394				
Έγγαμη (1 ^η)	63	24,333	1,878	0,065	-0,172	5,728
Άγαμη/Διαζευγμένη/Χήρα (1 ^η)	8	21,556				
Έγγαμη (2 ^η)	63	24,500	1,871	0,066	-0,144	4,477
Άγαμη/Διαζευγμένη/Χήρα (2 ^η)	8	22,333				
Άνεργος/Αγρότισσα/Οικιακά (1 ^η)	44	23,250	-1,898	0,062	-3,984	0,100
Όλα τα άλλα (1 ^η)	25	25,192				
Άνεργος/Αγρότισσα/Οικιακά (2 ^η)	44	23,860	-1,057	0,294	-2,514	0,773
Όλα τα άλλα (2 ^η)	25	24,731				
Ηλικία >50 (1 ^η)	35	22,714	-2,582	0,012	-4,445	-0,570
Ηλικία <50 (1 ^η)	35	25,222				
Ηλικία >50 (2 ^η)	35	24,171	-0,143	0,887	-1,713	1,484
Ηλικία <50 (2 ^η)	35	24,286				
Προεμμηνο/περι εμμηνοπαυσιακή (1 ^η)	25	25,231	1,915	0,60	-0,081	3,977
Μετεμμηνοπαυσιακή (1 ^η)	45	23,283				
Προεμμηνο/περι εμμηνοπαυσιακή (2 ^η)	25	24,360	0,251	0,802	-1,441	1,856

Μετεμμηνοπαυσιακή (2 ^η)	45	24,152				
Σχήμα με ανθρακυκλίνη(1 ^η)	6	25,333	0,852	0,398	-2,191	5,440
Σχήμαμεταξάνη (1 ^η)	54	23,709				
Σχήμα με ανθρακυκλίνη(2 ^η)	6	25,167	0,769	0,445	-1,839	4,136
Σχήμαμεταξάνη (2 ^η)	54	24,019				
Σχήμα με ανθρακυκλίνη(1 ^η)	6	25,333	0,555	0,587	-1,980	3,374
Σχήμα CMF (1 ^η)	11	24,636				
Σχήμα με ανθρακυκλίνη(2 ^η)	6	25,167	0,436	0,669	-1,706	2,585
Σχήμα CMF (2 ^η)	11	24,767				
Σχήμαμεταξάνη (1 ^η)	54	23,709	-0,637	0,526	-3,833	1,979
Σχήμα CMF (1 ^η)	11	24,636				
Σχήμαμεταξάνη (2 ^η)	54	24,019	-0,620	0,537	-2,991	1,573
Σχήμα CMF (2 ^η)	11	24,767				
Στάδιο Όγκου N0 (1 ^η)	22	25,091	1,460	0,149	-0,579	3,740
Στάδιο Όγκου N+ (1 ^η)	48	23,510				
Στάδιο Όγκου N0 (2 ^η)	22	24,857	1,035	0,304	-0,833	2,629
Στάδιο Όγκου N+ (2 ^η)	48	23,959				
Στάδιο Όγκου T1-2(1 ^η)	62	23,968	-0,167	0,868	-3,302	2,793
Στάδιο Όγκου T3-4 (1 ^η)	8	24,222				
Στάδιο Όγκου T1-2(2 ^η)	62	24,262	0,219	0,827	-2,125	2,650
Στάδιο Όγκου T3-4 (2 ^η)	8	24,000				
Grade 1-2 (1 ^η)	36	24,000	-0,029	0,977	-2,084	2,023
Grade 3 (1 ^η)	33	24,030				
Grade 1-2 (2 ^η)	36	24,027	-0,509	0,613	-2,021	1,200
Grade 3 (2 ^η)	33	24,438				

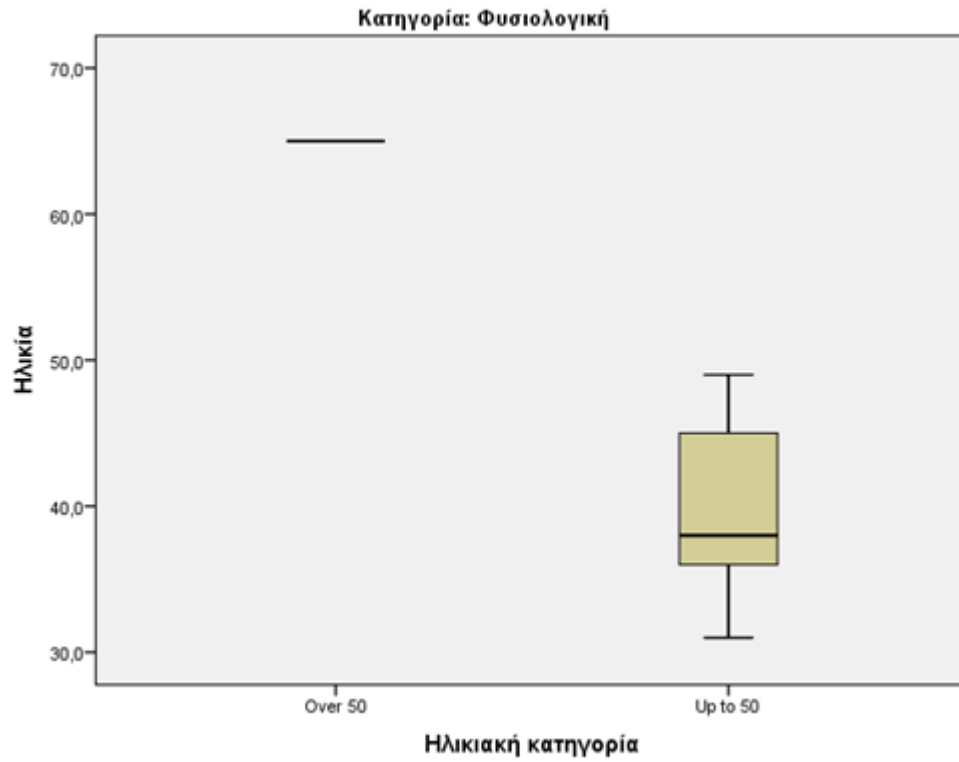
Πίνακας 37. 1η και 2η εκτίμηση. Σύγκριση μεταξύ υποπληθυσμών ΕΧ.



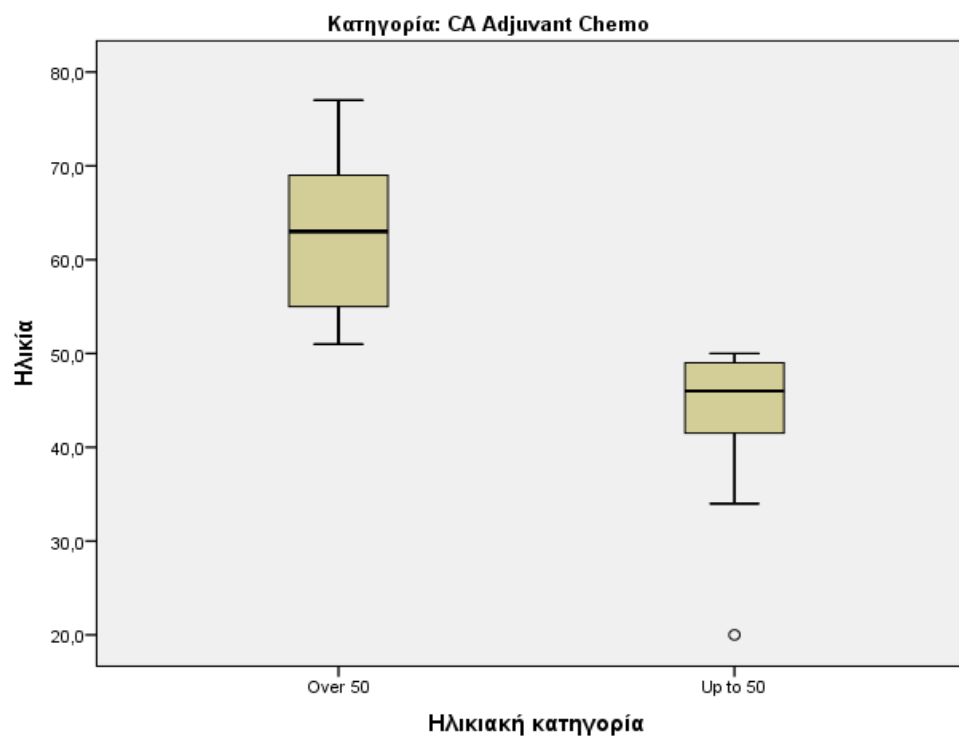
Γράφημα 1. Ηλικιακή κατανομή μαρτύρων δείγματος ανά κατηγορία.



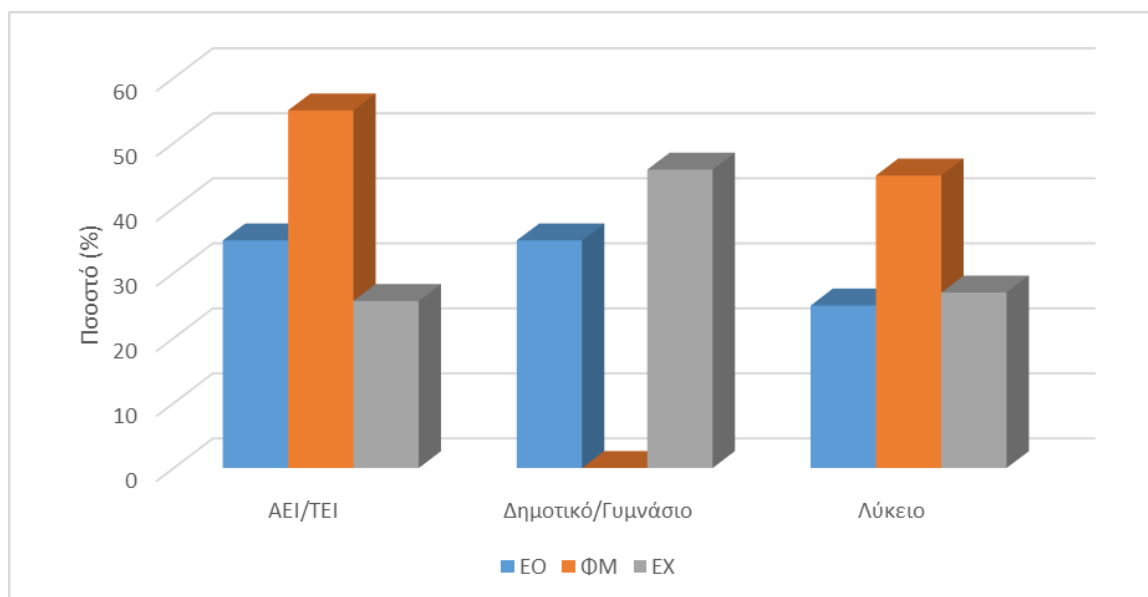
Γράφημα 2. Κατανομή κατηγορίας μαρτύρων ΕΟ μέχρι την ηλικία των 50 και πάνω από 50.



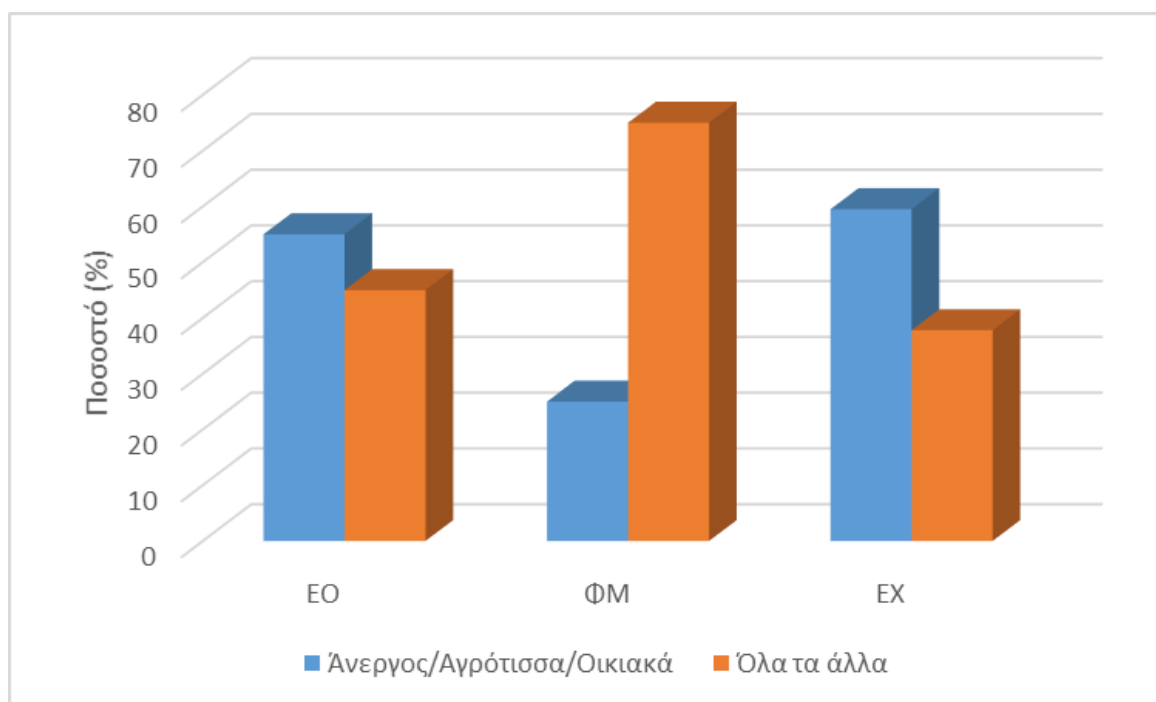
Γράφημα 3. Κατανομή κατηγορίας μαρτύρων ΦΧ μέχρι την ηλικία των 50 και πάνω από 50.



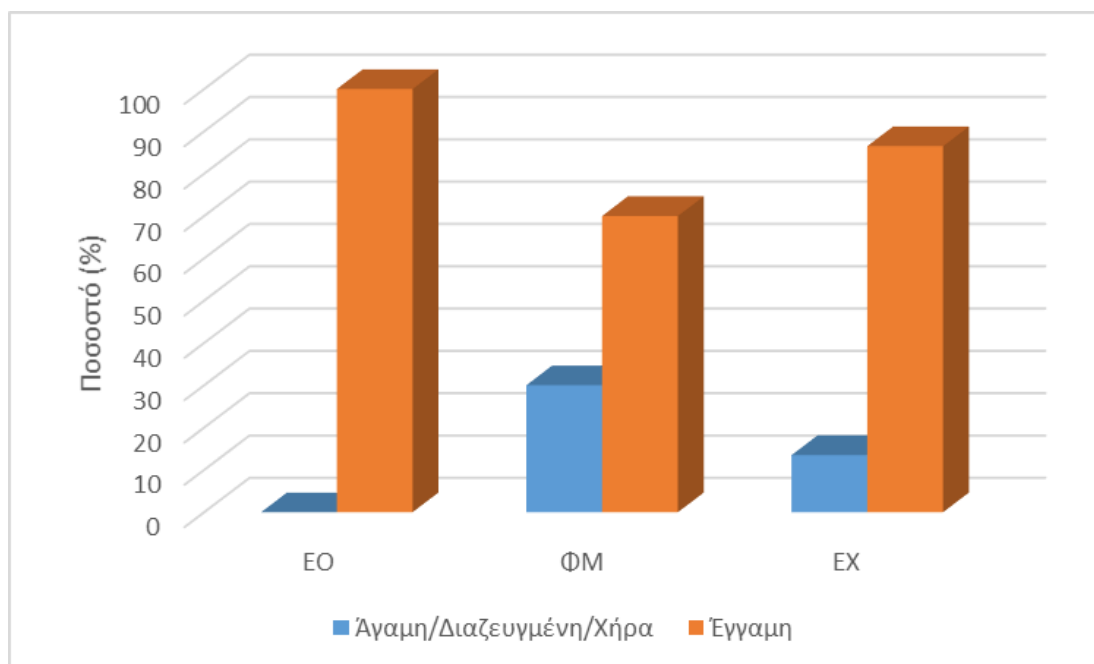
Γράφημα 4. Κατανομή κατηγορίας μαρτύρων ΕΧ μέχρι την ηλικία των 50 και πάνω από 50.



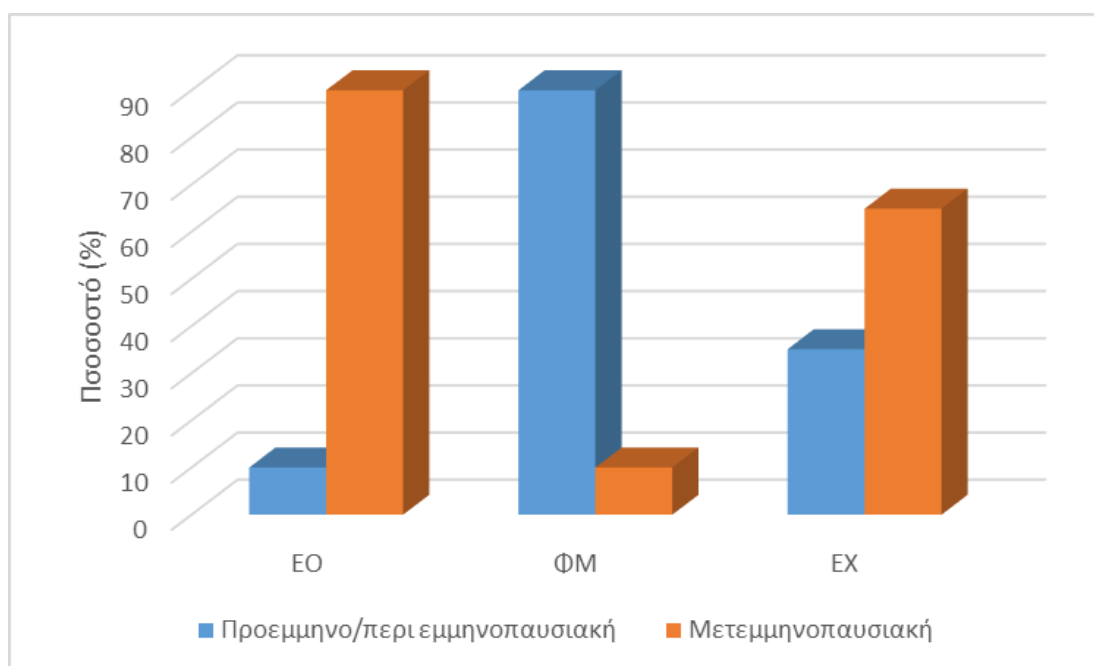
Γράφημα 5. Συγκριτικό γράφημα ποσοστιαίας κατανομής μαρτύρων ανά κατηγορία και ανά μορφωτικό επίπεδο.



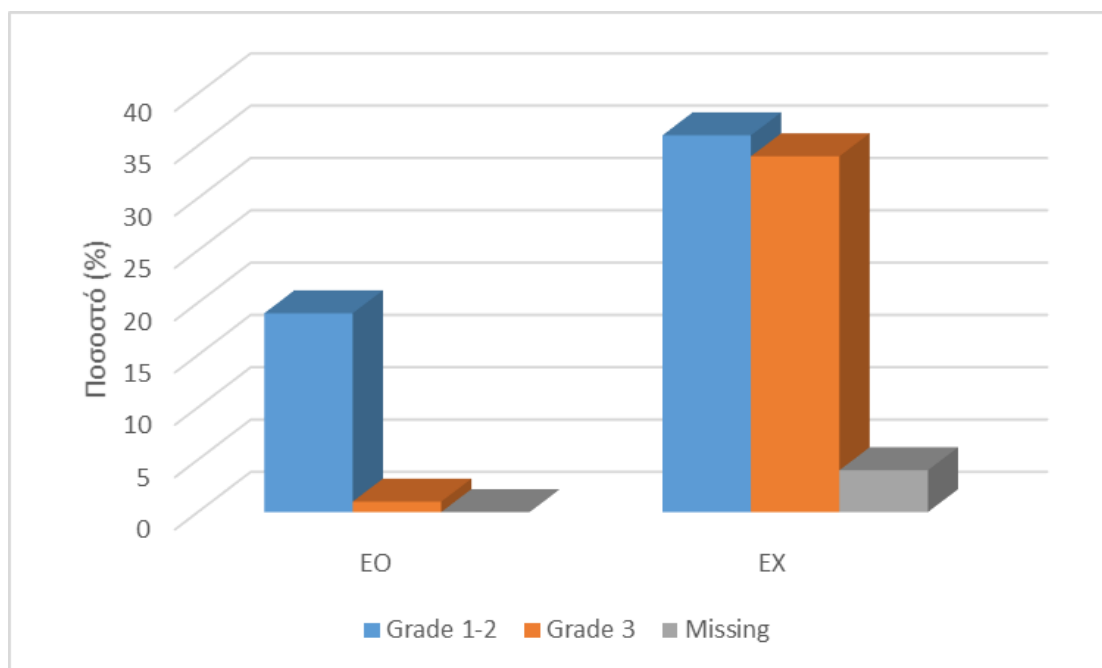
Γράφημα 6. Γράφημα ποσοστιαίας κατανομής μαρτύρων ανά κατηγορία και ανά εργασιακή κατάσταση.



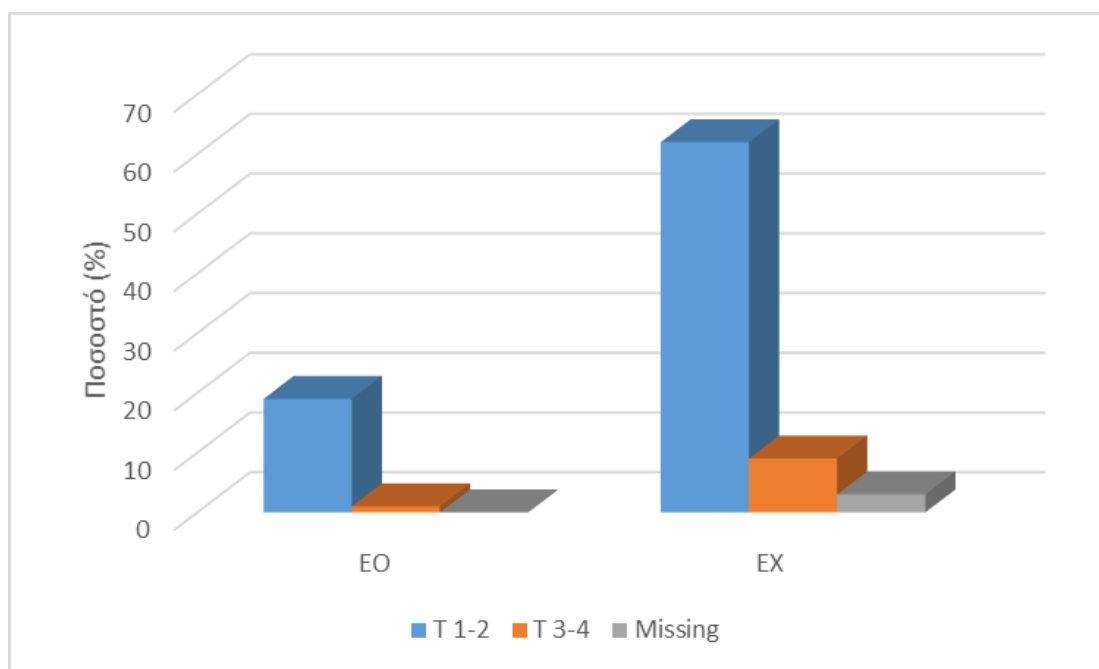
Γράφημα 7. Γράφημα ποσοστιαίας κατανομής μαρτύρων ανά κατηγορία και ανά οικογενειακή κατάσταση



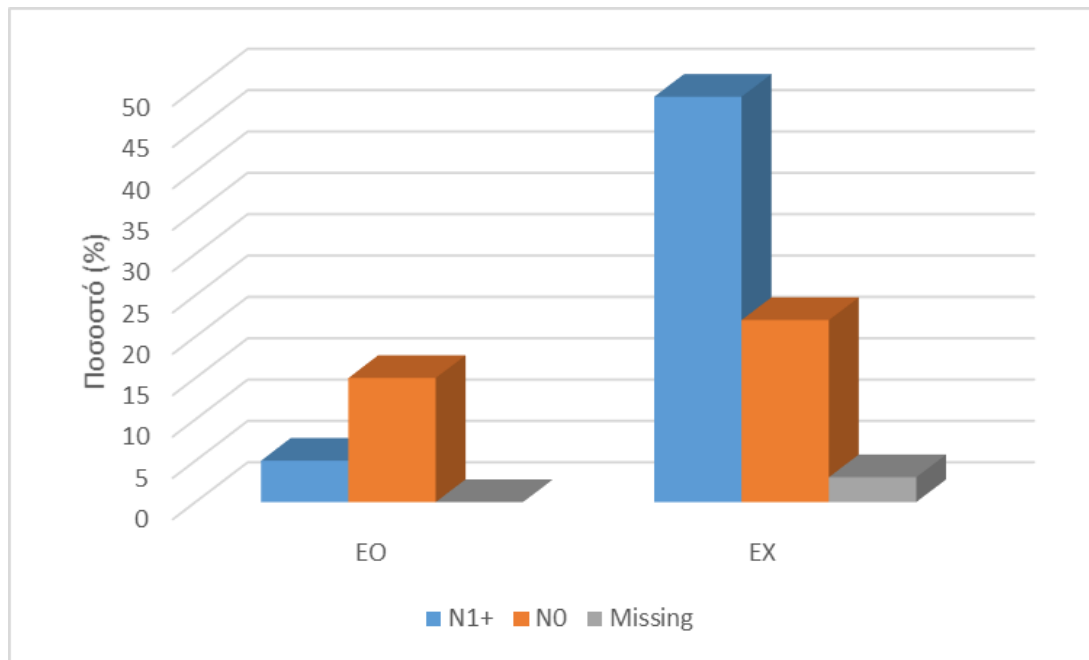
Γράφημα 8. Γράφημα ποσοστιαίας κατανομής μαρτύρων ανά κατηγορία και ανά εμμηνοπαυσιακή κατάσταση



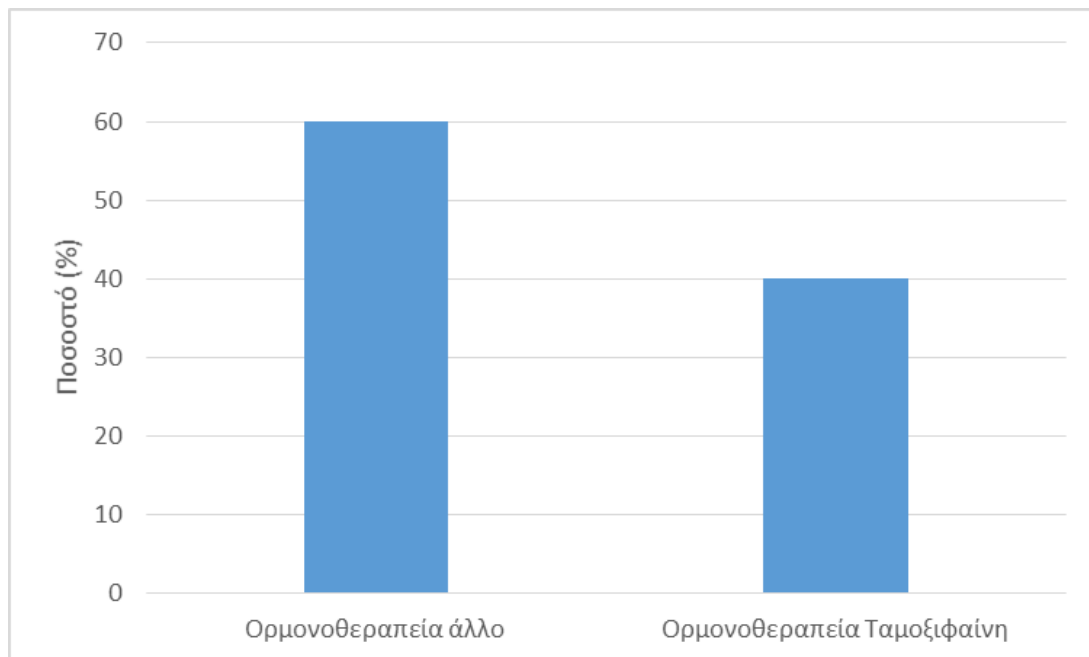
Γράφημα 9. Γράφημα ποσοστιαίας κατανομής μαρτύρων ανά κατηγορία και ανά βαθμό διαφοροποίησης καρκινικού όγκου.



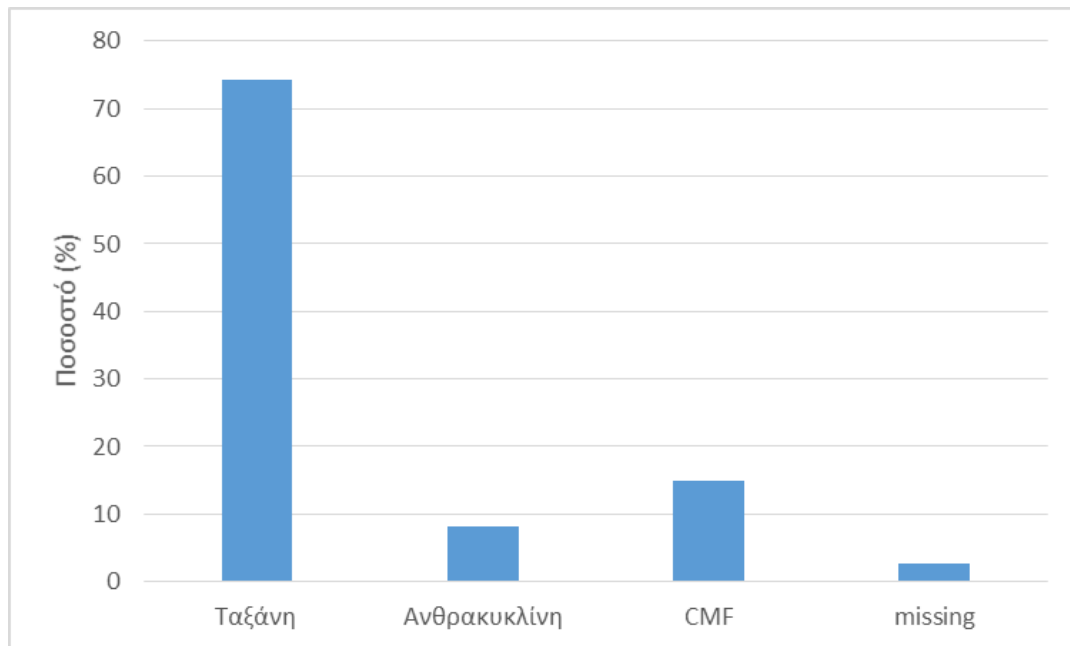
Γράφημα 10. Γράφημα ποσοστιαίας κατανομής μαρτύρων ανά κατηγορία και ανά σταδιοποίηση (T1&T2 vs T3&T4) καρκινικού όγκου.



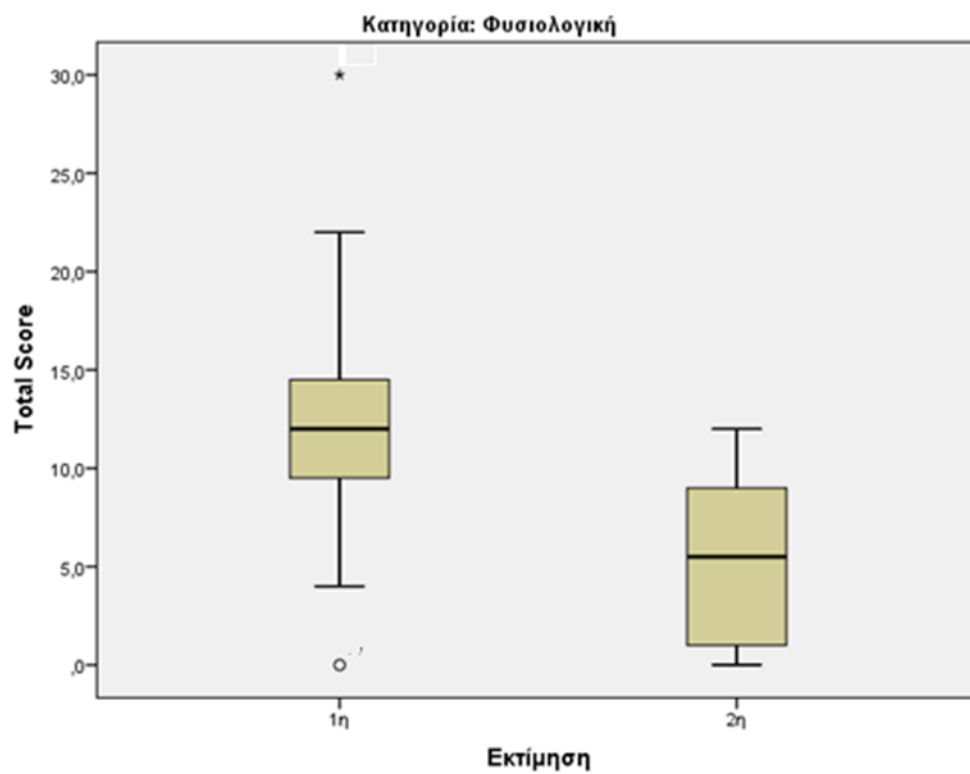
Γράφημα 11. Γράφημα ποσοστιαίας κατανομής μαρτύρων ανά κατηγορία και ανά σταδιοποίηση(N+ vs N0) καρκινικού όγκου.



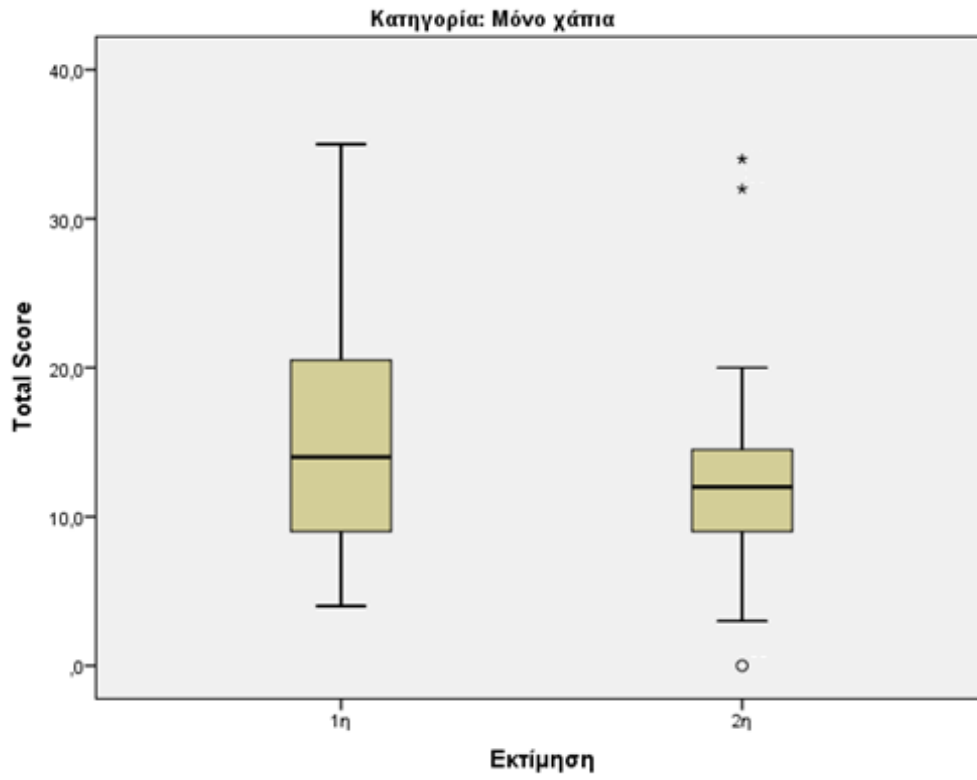
Γράφημα 12. Ποσοστιαία κατανομή μαρτύρων πληθυσμού ΕΟ σύμφωνα με το είδος Θεραπευτικού Σχήματος.



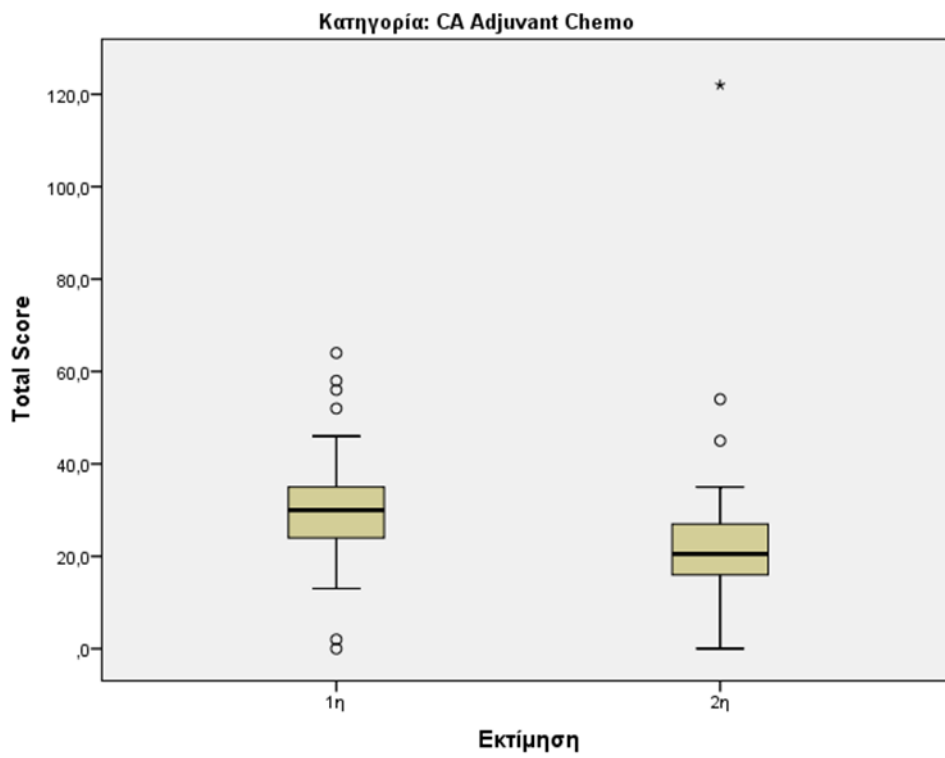
Γράφημα 13. Ποσοστιαία κατανομή μαρτύρων πληθυσμού ΕΧ σύμφωνα με το είδος Θεραπευτικού Σχήματος.



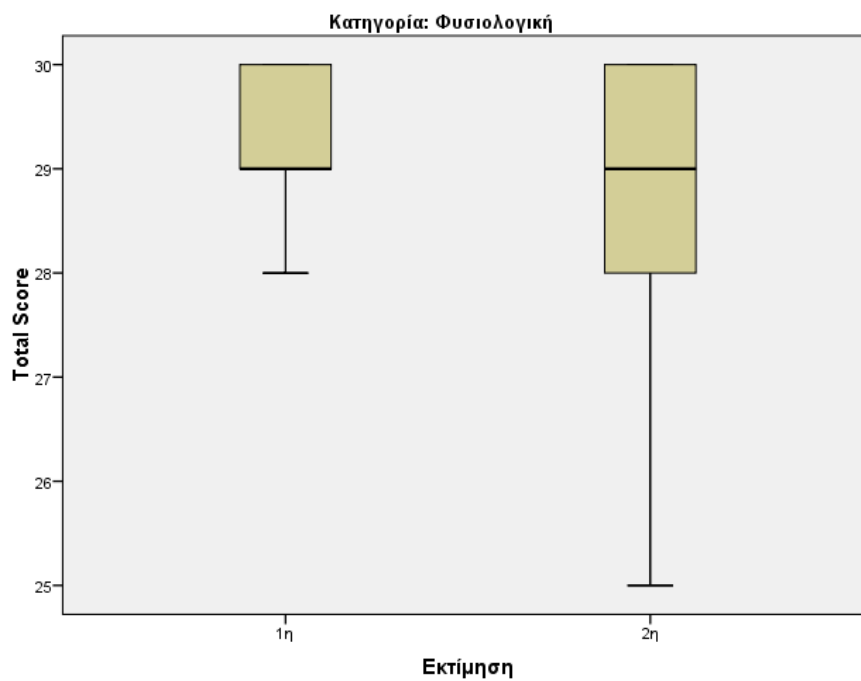
Γράφημα 14. Μέσες τιμές CES_D1ης και 2ης εκτίμησης ΦΜ



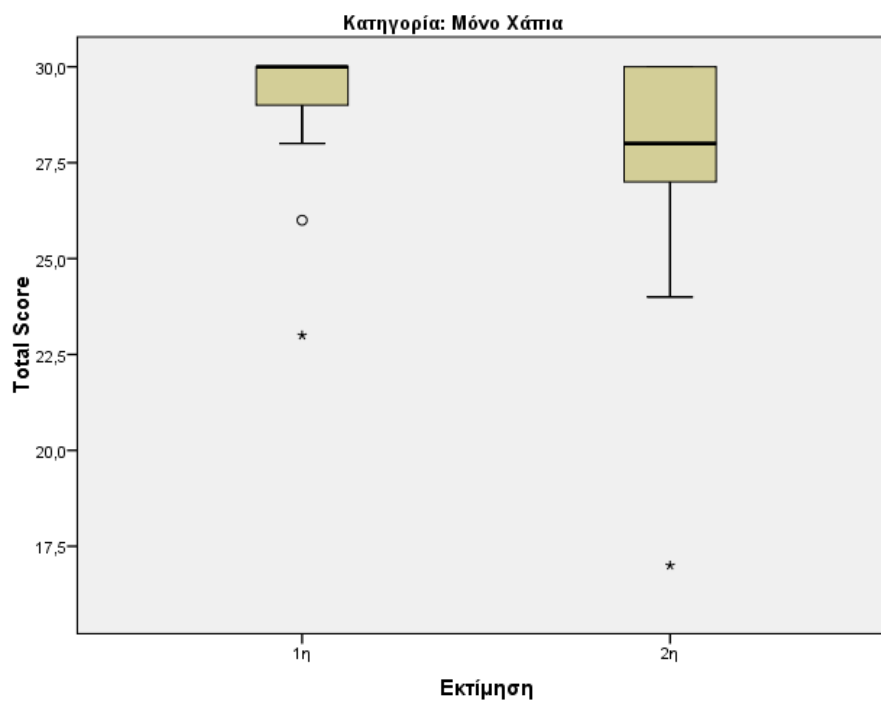
Γράφημα 15. Μέσες τιμές CES_D 1ης και 2ης εκτίμησης ΕΟ



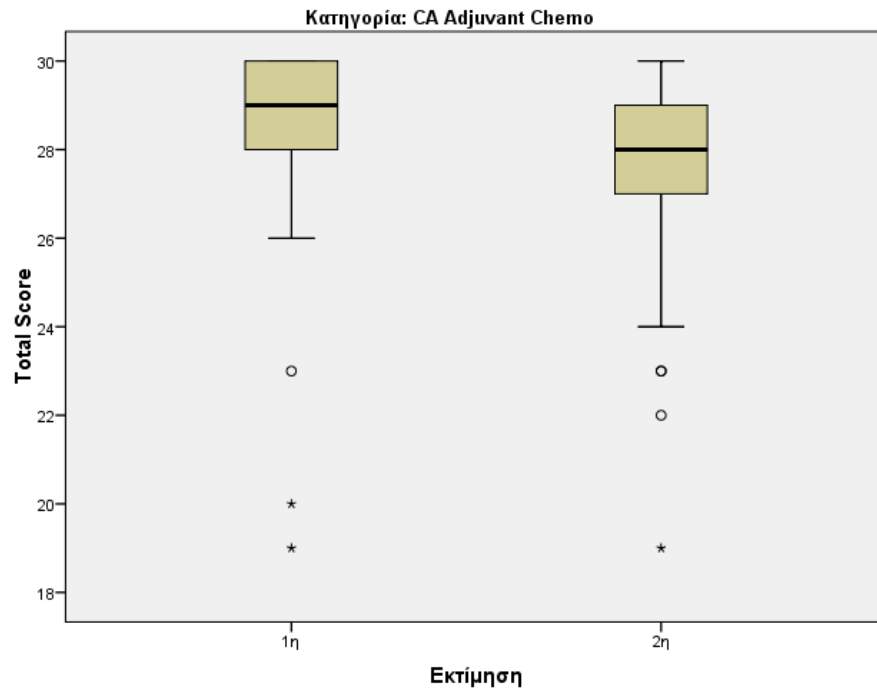
Γράφημα 16. Μέσες τιμές CES_D 1ης και 2ης εκτίμησης ΕΧ



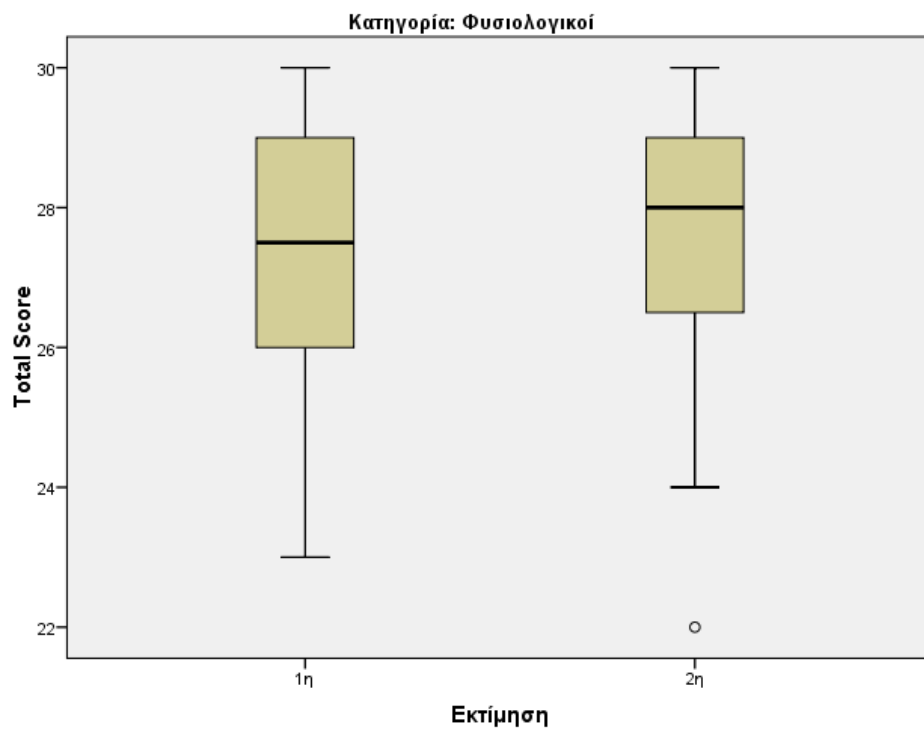
Γράφημα 17. Μέσες τιμές MiniMental 1ης και 2ης εκτίμησης ΦΜ



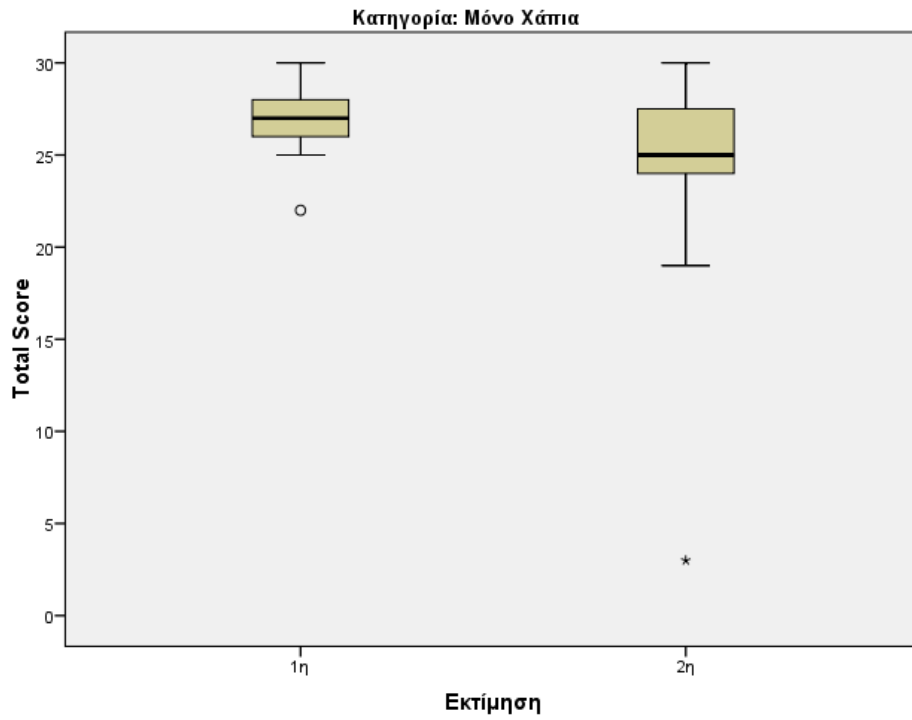
Γράφημα 18. Μέσες τιμές Mini Mental 1ης και 2ης εκτίμησης ΕΟ



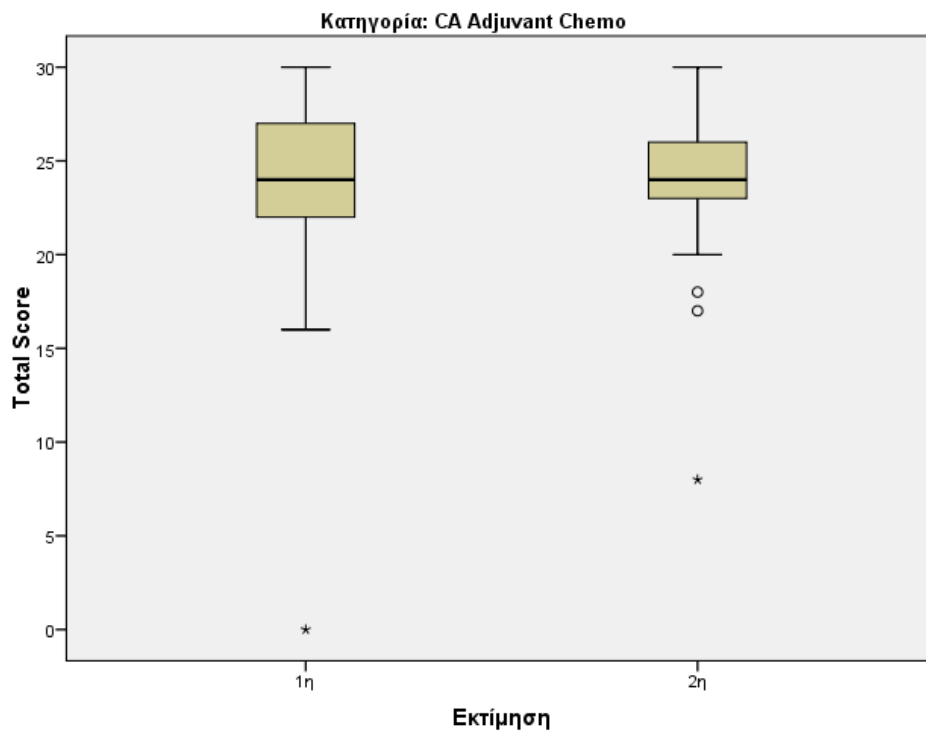
Γράφημα 19. Μέσες τιμές Mini Mental 1ης και 2ης εκτίμησης EX



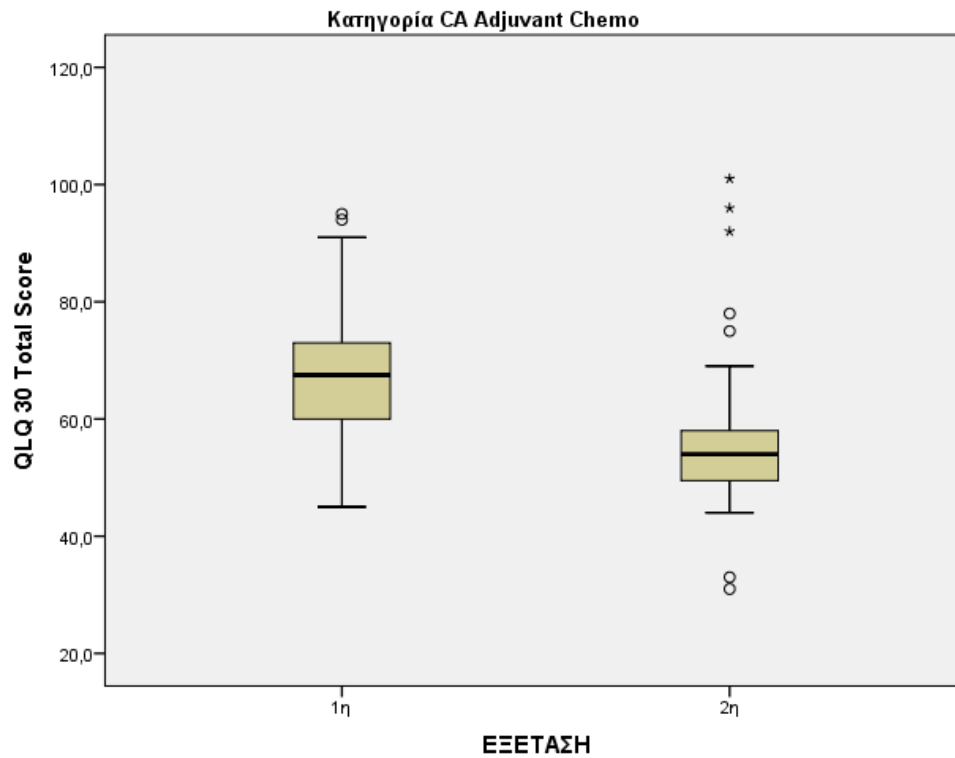
Γράφημα 20. Μέσες τιμές MoCa 1ης και 2ης εκτίμησης ΦΜ



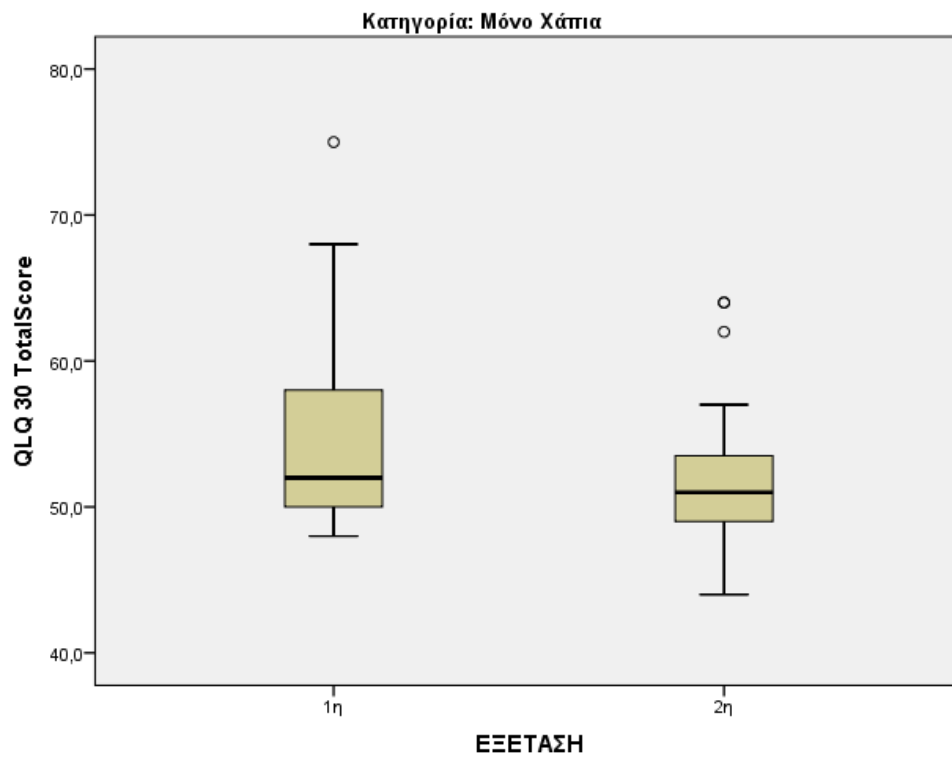
Γράφημα 21. Μέσες τιμές MoCa 1ης και 2ης εκτίμησης ΕΟ.



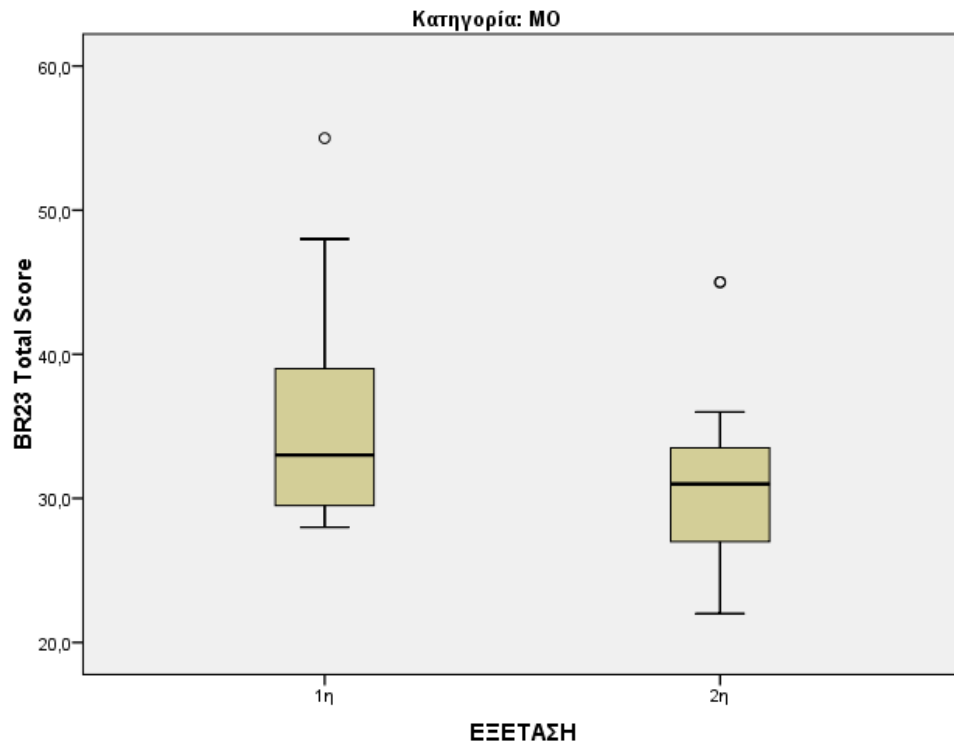
Γράφημα 22. Μέσες τιμές MoCa 1ης και 2ης εκτίμησης ΕΧ.



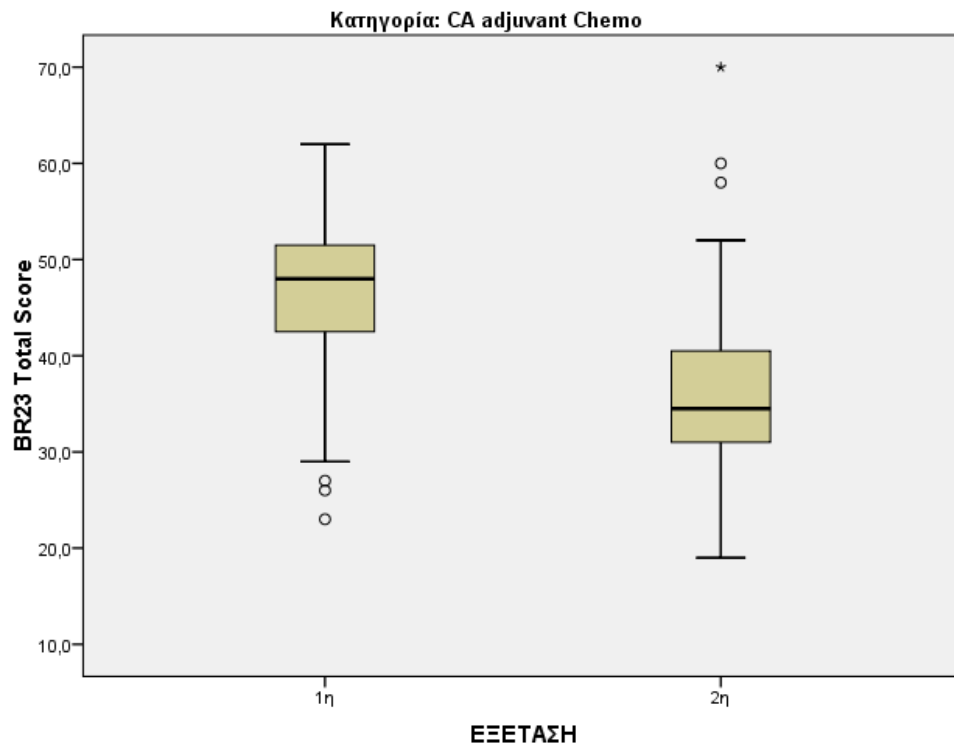
Γράφημα 23. Μέσες τιμές EORTC (QLQ-C30) 1ης και 2ης εκτίμησης ΕΧ.



Γράφημα 24. Μέσες τιμές EORTC (QLQ-C30) 1ης και 2ης εκτίμησης ΕΟ.



Γράφημα 25. Μέσες τιμές EORTC (QLQ-BR23) 1ης και 2ης εκτίμησης ΕΟ.



Γράφημα 26. Μέσες τιμές EORTC (QLQ-BR23) 1ης και 2ης εκτίμησης ΕΧ.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2

ΠΡΟΤΑΣΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Διδακτορική Υπότροφος: Φωτεινή Μασούρα

Τίτλος: "Προοπτική μελέτη της επίπτωσης, σοβαρότητας και μεταβολής στο χρόνο των νευρογνωσιακών δυσλειτουργιών σε γυναίκες με πρώιμο καρκίνο μαστού που λαμβάνουν επικουρική χημειοθεραπεία (Chemo Brain): αντίκτυπος στην ποιότητα ζωής και συσχέτιση με κλινικά χαρακτηριστικά".

Τριμελής Επιτροπή: Γεώργιος Πενθερουδάκης (επιβλέπων), Σωτήρης

Γιαννόπουλος, Βάσω Σιαφάκα.

Υπόβαθρο

Με την επίτευξη υψηλών ποσοστών ίασης, ολοένα και περισσότερες μελέτες επικεντρώνονται στις μεσοπρόθεσμες επιπλοκές των γυναικών με εντοπισμένο, καρκίνο μαστού που έλαβαν επικουρική κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Οι νευρογνωσιακές και νευροψυχολογικές επιπλοκές αποτελούν μια ολοένα συχνότερα αναγνωρίσιμη απώτερη επιπλοκή της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας με βάση την ανθρακυκλίνη και τα αλκυλιωτικά. Ως τέτοιες εννοούμε τις επιπτώσεις της θεραπείας στην ικανότητα μάθησης, τη μνήμη, την προσοχή, τη συγκέντρωση και εν γένει στο νοητικό πηλίκο (I.Q.). Η έκπτωση της μνήμης, προσοχής και συγκέντρωσης, η μείωση της ταχύτητας επεξεργασίας δεδομένων, η ψυχοκινητική λειτουργία και η εκτελεστική ικανότητα περιλαμβάνονται στις ανεπιθύμητες επιπλοκές. Ωστόσο, δεν υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά στις ακριβείς λειτουργίες που παραβλάπτονται και στο βαθμό/σοβαρότητα που αυτές συμβαίνουν. Επίσης, δεν έχει ακόμη περιγραφεί ενδελεχώς η επίπτωση των νευροψυχολογικών επιπλοκών στην ποιότητα ζωής και στην παραγωγικότητα. Παράλληλα με τις επιπλοκές στην αντιληπτική και γνωστική ικανότητα, επηρεάζεται και η κοινωνική και συναισθηματική κατάσταση της ασθενούς. Η νευρογνωσιακή εκτίμηση κάθε επιβιώσασα από καρκίνο μαστού είναι κριτικής σημασίας για την απόφαση συγκεκριμένης θεραπευτικής προσέγγισης και εξειδικευμένης βοήθειας που θα χρειαστεί κάθε άτομο.

Ασθενείς και Μέθοδοι

Στη μελέτη θα ενταχθούν:

Πληθυσμός Α: 80 ενήλικες γυναίκες οι οποίες διαγνώστηκαν με εντοπισμένο αδеноκαρκίνωμα μαστού σταδίου I ως III και έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία με ανθρακυκλίνη και κυκλοφωσφαμίδη (με ή χωρίς ταξάνη).

Ως μάρτυρες θα ενταχθούν στην μελέτη:

Πληθυσμός Β: 20 υγιείς γυναίκες ηλικίας 30-65 ετών χωρίς διάγνωση νεοπλασίας ή οποιοδήποτε νευροεκφυλιστικό νόσημα ή άνοια, και

Πληθυσμός Γ: 20 ασθενείς με εντοπισμένο καρκίνο μαστού που δεν έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία (έλαβαν παρακολούθηση ή μόνο ορμονοθεραπεία).

Οι ασθενείς θα τεθούν σε προοπτική παρακολούθηση με καταγραφή παραμέτρων της μελέτης κατά τις χρονικές στιγμές $t=0$ (μετά τη μαστεκτομή/ογκεκτομή αλλά προ της έναρξης επικουρικής θεραπείας) και $t=12-18$ μήνες από την έναρξη επικουρικής θεραπείας. Οι παράμετροι της μελέτης καταγράφονται στο Παράρτημα.

Σκοπός της διατριβής - Στόχοι

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η καταγραφή των άμεσων και απώτερων νευροψυχολογικών επιπλοκών που προκύπτουν από τη θεραπευτική αντιμετώπιση με ενδοφλέβια κυτταροτοξική χημειοθεραπεία των γυναικών με καρκίνο μαστού, ώστε να διευκρινιστεί η βαρύτητα και η συχνότητά τους. Σκοποί επίσης αποτελούν η μελέτη του αντίκτυπου στην ποιότητα ζωής των ασθενών και η συσχέτιση με κλινικά χαρακτηριστικά.

Στόχος 1ος: Η ταυτοποίηση και ανάπτυξη των βέλτιστων αντικειμενικών δοκιμασιών νευρογνωσιακής ικανότητας-νοημοσύνης, ερωτηματολογίων ψυχομετρικής αξιολόγησης της ασθενούς, ερωτηματολογίων ποιότητας ζωής για χρήση στη μελέτη.

Στόχος 2: Η καταγραφή και συλλογή στις χρονικές στιγμές $t=0$, 12-18 μήνες των ανωτέρω ερωτηματολογίων και δοκιμασιών μαζί με χαρακτηριστικά ασθενούς, όγκου, συνοσηρότητα ασθενούς, πληροφορίες επικουρικής θεραπείας και έκβασης, καθώς και επιλεγμένες εξετάσεις αίματος για τους πληθυσμούς Α, Β, Γ, Δ.

Στόχος 3: Η ανάλυση των ανωτέρω δεδομένων ώστε να εξαχθούν χρήσιμα συμπεράσματα για την

1) επίπτωση και σοβαρότητα των άμεσων και απώτερων νευροψυχολογικών επιπλοκών που προκύπτουν από τη θεραπευτική αντιμετώπιση με ενδοφλέβια κυτταροτοξική χημειοθεραπεία των γυναικών με καρκίνο μαστού,

2) τη μεταβολή τους στο χρόνο

3) τη συσχέτιση τους με χαρακτηριστικά όγκου, ασθενούς, έκβασης και άλλα κλινικά χαρακτηριστικά

3) Ποιότητα ζωής των ασθενών.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3**ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ**

Με την επίτευξη υψηλών ποσοστών ίασης ολοένα και περισσότερες μελέτες επικεντρώνονται στις μεσοπρόθεσμες επιπλοκές των γυναικών με εντοπισμένο καρκίνο μαστού που έλαβαν επικουρική κυτταροτοξική χημειοθεραπεία.

Οι νευρογνωσιακές και νευροψυχολογικές επιπλοκές αποτελούν μια ολοένα συχνότερα αναγνωρίσιμη απώτερη επιπλοκή της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας, με βάση την ανθρακυκλίνη και τα αλκυλιωτικά. Ως τέτοιες εννοούμε τις επιπτώσεις της θεραπείας στην ικανότητα μάθησης, τη μνήμη, την προσοχή, τη συγκέντρωση και, γενικότερα, στη νοητική κατάσταση.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η καταγραφή των άμεσων και μακροπρόθεσμων νευροψυχολογικών επιπλοκών, που προκύπτουν από τη θεραπευτική αντιμετώπιση με ενδοφλέβια κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, στις γυναίκες με εκτεταμένο καρκίνο, ώστε να διευκρινισθεί η βαρύτητα και η συχνότητα τους. Επιπρόσθετα, σκοπός της παρούσας μελέτης είναι και η εκτίμηση του αντίκτυπου αυτών των επιπλοκών στην ποιότητα ζωής των ασθενών, καθώς και η συσχέτιση του με κλινικά χαρακτηριστικά.

Επιθυμούμε τη συναίνεση σας για την ανώνυμη καταγραφή δεδομένων ποιότητας ζωής και τη συμπλήρωση νευρογνωσιακών τεστ, τα οποία θα χρησιμοποιηθούν ανώνυμα και εμπιστευτικά μόνο για επιστημονικούς λόγους, στα πλαίσια της εν λόγω προοπτικής μελέτης παρατήρησης νευρογνωσιακών μεταβολών από χημειοθεραπεία.

Έχετε το δικαίωμα, εάν το επιθυμήσετε, να μην απαντήσετε σε κάποια ερώτηση ή να διακόψετε τη συνέντευξη οποιαδήποτε στιγμή, χωρίς αυτό να έχει καμία επίπτωση στις παρεχόμενες υπηρεσίες προς εσάς.

ΣΥΝΑΙΝΩ**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ**-----/-----/-----

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ονοματεπώνυμο:

Τηλ.:

Ηλικία:ετών Ημερομηνία εξέτασης:

Διάγνωση: Χρόνος Διάγνωσης:.....

Οικογενειακή κατάσταση	1. Άγαμη		3. Διαζευγμένη	
	2. Έγγαμη		4. Χήρα	
Παιδιά	Ναι		Όχι	
Εκπαίδευση				
	1. Απόφ. Δημοτικού			
	2. Απόφ. Γυμνασίου			
	3. Απόφ. Λυκείου			
	4. Αποφ. ΑΕΙ/ΤΕΙ			
Επάγγελμα	1. Άνεργη		5. Δημόσιος Υπάλληλος	
	2. Αγρότισσα		6. Ιδιωτικός υπάλληλος	
	3. Οικιακά		7. Συνταξιούχος	
	4. Ελεύθερος επαγγελματίας			
Διαμονή	Χωριό		Πόλη	
	Κωμόπολη (<10.000)		Άλλη χώρα	
				

Β. Ιατρικό Ιστορικό
Εμμηνοπαυσιακή κατάσταση:

Συννοσηρότητα:

1. Άνοια	4. Διαβήτης
2. Εγκεφαλικό	5. Άλλο.....
3. Στεφανιαία Νόσος	

Ιστορικό ψυχικής νόσου: **ΝΑΙ** **ΟΧΙ**
 Λήψη Φαρμάκων: **ΝΑΙ** **ΟΧΙ**

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΟΓΚΟΥ:

TNM.....

ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ.....

ER PgR HER 2

KI 67

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ:

ΣΧΗΜΑ

ΑΡΙΘΜΟΣ ΚΥΚΛΩΝ:.....

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ:.....

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ:.....

ΟΡΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ:.....

ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ:.....

TRASTUZUMAB:.....

	T=0	T=12 MONTHS	T=18 MONTHS
ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ			
ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ			
ΦΥΛΛΙΚΟ			
ΦΕΡΡΙΤΙΝΗ			
ΑΝΤΙΠΥΡΗΝΙΚΑ Ab			
T3			
T4			
TSH			
CRP			
CA15-3			
DNA ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ			

ΕΝΤΥΠΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4

ΚΛΙΜΑΚΑ CENTER FOR EPIDEMIOLOGICAL STUDIES - DEPRESSION SCALE (CES - D)

Παρακάτω είναι μια σειρά από καταστάσεις που πιθανόν να περάσετε ή να αισθανθήκατε. Σας παρακαλώ σημειώστε μου πόσο συχνά αισθανθήκατε έτσι τις 30 τελευταίες μέρες.

- α. λιγότερο από 1 μέρα την εβδομάδα = «σπάνια, καθόλου»
 β. 1-2 μέρες = «μερικές φορές»
 γ. 3-4 μέρες = «αρκετές φορές»
 δ. 5-7 μέρες = «τον περισσότερο καιρό»

Τις τελευταίες 30 μέρες :

	α	β	γ	δ	ε
	Σπάνια ή καθόλου λιγ. από 1 μέρα	Μερικές φορές για 1-2 μέρες	Αρκετές φορές για 3-4 μέρες	Τον περισσότερο ο καιρό για 5-7 μέρες	
1. Σας ενοχλούν πράγματα που συνήθως δεν σας ενοχλούν	0	2	2	3	
2. Η όρεξη σας είναι κακή ώστε να μη θέλετε να τρώτε	0	2	2	3	
3. Νιώθατε ότι δεν μπορούσατε να απαλλαγείτε από την κακοκεφιά αμέσως, ακόμα κι αν οι φίλοι ή η οικογένειά σας, σας βοηθούσαν	0	2	2	3	
4. Νιώθατε ότι είσατε εξίσου ικανός με τους άλλους	3	2	1	0	
5. Έχετε δυσκολία να συγκεντρωθείτε σ' αυτό που κάνετε	0	2	2	3	
6. Νιώθατε μελαγχολικός	0	2	2	3	
7. Νιώθατε πως ότι κάνετε το κάνετε με μεγάλη προσπάθεια, πίεση	0	2	2	3	
8. Νιώθατε ελπίδα για το μέλλον	3	2	1	0	
9. Σκεφτόσαστε ότι η μέχρι τώρα ζωή σας ήταν μια αποτυχία	0	2	2	3	
10. Νιώθατε φοβισμένος	0	2	2	3	
11. Έχετε ανήσυχο ύπνο	0	2	2	3	
12. Είσατε ευτυχισμένος	3	2	1	0	
13. Μιλάτε λιγότερο από το συνηθισμένο	0	2	2	3	
14. Νιώθατε μοναχιά	0	2	2	3	
15. Πιστεύετε ότι οι άνθρωποι δεν είναι φιλικοί μαζί σας	0	2	2	3	
16. Ευχαριστιέστε (χαιρόσαστε τη ζωή)	3	2	1	0	
17. Κλαίτε με λυγμούς	0	2	2	3	
18. Νιώθατε λυπημένος	0	2	2	3	
19. Νιώθατε ότι οι άνθρωποι δεν σας συμπαθούν	0	2	2	3	
20. Δεν μπορείτε να κάνετε τις δουλειές σας (εργασία, σπίτι, σχολείο)	0	2	2	3	

Μετάφραση-Προσαρμογή-Στάθμιση Μ.Γ. Μαδιανός 1982

Reference:

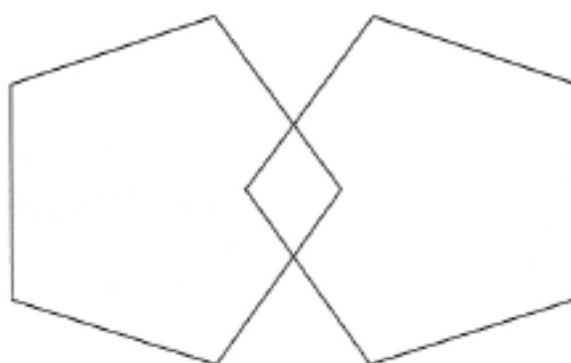
1. MG Madianos and CN Stefanis Changes in the prevalence of symptoms of depression and depression across Greece. *Soc. Psychiatry Psychiatr Epidemiol* (1992); 27: 211-219
2. Radloff LS (1977): The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Applied: Psychological Measurement* 1: 385-407

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ :

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ : / /

MINI-MENTAL STATE EXAMINATION Σύντομη Εξέταση της Νοητικής Κατάστασης

01. Προσανατολισμός					
Ποιά είναι η ημερομηνία; Τσεκάρτε τις σωστές απαντήσεις	Ημέρα	Ημερ/νία ημέρας	Μήνας	Έτος	Εποχή
Που βρισκόμαστε; Τσεκάρτε τις σωστές απαντήσεις	Όνομα ή διεύθυνση	Όροφος	Πόλη	Νομός	Χώρα
02. Εγχώραξη					
Θα ονομάσω τρία αντικείμενα. Όταν τελειώσω, θα σας ζητήσω να τα επαναλάβετε. Να θυμάστε ποια είναι γιατί θα σας ξαναρωτήσω σε λίγο. Τσεκάρτε τα αντικείμενα που είναι σωστά με την ΠΡΩΤΗ προσπάθεια, εάν γίνει κάποιος λάθος στην πρώτη προσπάθεια, επαναλάβετε όλα τα ονόματα έως ότου ο ασθενής τα μάθει και τα τρία.	Αριθ. Επανάληψων	Μπόντα	Σημαία	Δέντρο	
03. Προσοχή και ικανότητα υπολογισμών					
Αφαίρεση	Τώρα θα ήθελα να αφαιρέσετε το 7 από το 100. Από αυτόν τον αριθμό αφαιρέστε άλλα 7. Συνεχίστε τις αφαιρέσεις κατά 7, μέχρι να σας πω να σταματήσετε. Καταχωρήστε ως σωστή μία απάντηση κάθε φορά που η διαφορά είναι 7, ακόμη κι αν η προηγούμενη απάντηση είναι λάθος.	Καταγραφή απάντησης	Σωστό		
		93			
		86			
		79			
		72			
	65				
Απόδοση λέξης	Συλλαβίστε τη λέξη "πέτρα" ανάποδα ("ΑΡΤΕΠ") Καταχωρίστε ως σωστό μόνον εάν τα γράμματα είναι με την σωστή σειρά Και οι δύο δοκιμές πρέπει να ολοκληρωθούν. Η τελική βαθμολόγηση (σωστές απαντήσεις) για αυτήν την ενότητα είναι η ΥΨΗΛΟΤΕΡΗ εκ των δύο (Αφαίρεση ή Απόδοση λέξης)				
04. Ανάκληση					
Ποιά είναι τα τρία αντικείμενα που σας ζήτησα να θυμάστε;		Μπόντα	Σημαία	Δέντρο	
05. Γλώσσα					
Ονομασία	Δείξτε δύο αντικείμενα (ρολόι, μολύβι) και ρωτήστε "Πως ονομάζεται αυτό το αντικείμενο;"	Ρολόι			
		Μολύβι			
Επανάληψη	Πρόκειται να πω κάτι και θα ήθελα να το επαναλάβετε μετά από εμένα: "Όχι αν, και ή αλλά" (Επιτρέπεται μία επανάληψη)				
Εντολές	Δώστε καθαρές οδηγίες με την πρώτη. "Θα σας δώσω ένα κομμάτι χαρτιού. Πάρτε το χαρτί με το δεξί σας χέρι, διπλώστε το στη μέση και ακουμπήστε το στο πάτωμα". Αφού δώσετε στον ασθενή το χαρτί, επαναλάβετε την εντολή. Βαθμολογήστε ως σωστό, εάν οι εργασίες έγιναν με την σωστή σειρά.	Δεξί χέρι			
		Δίπλωμα			
		Στο πάτωμα			
Ανάγνωση	Δείξτε την κάρτα που γράφει "Κλείστε τα μάτια σας" και ζητήστε από τον ασθενή να ακολουθήσει την οδηγία.				
Γραφή	Υποδείξτε στον ασθενή το τέλος της σελίδας σχεδίου (επόμενη σελίδα) και ζητήστε του να γράψει μία οποιαδήποτε ολοκληρωμένη πρόταση. Κατόπιν ζητήστε από τον ασθενή να σας πει τι έγραψε. Η ορθογραφία και η γραμματική δεν είναι σημαντικά. Η πρόταση θα πρέπει να έχει ένα υποκείμενο (ή αυτό να υπονοείται) και ένα ρήμα.				
Αντιγραφή	Υποδείξτε στον ασθενή την επόμενη σελίδα και πείτε "Αντιγράψτε αυτό το σχέδιο". Κάθε πεντάγωνο, θα πρέπει να έχει 5 πλευρές και 5 καθαρές γωνίες και η τομή τους να σχηματίζει ένα ρόμβο.				



Συνολική βαθμολόγηση :
(Ένας βαθμός για κάθε σωστή απάντηση)

ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ MONTREAL

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MoCA), Z. Nasreddine, MD. 2004

Επιμέλεια-Μετάφραση: Κουντή Φ., PhD & Τσολάκη Μ., MD., 2006.

ΟΝΟΜΑ:

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ:

ΗΛΙΚΙΑ:

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ:

ΦΥΛΟ:

ΟΠΤΙΚΟΧΩΡΙΚΕΣ/ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΕΣ		Κύβος αντιγραφή		ΣΧΕΔΙΟ ΡΟΛΟΓΙΟΥ (11 και 10) (3 βαθμοί)		ΒΑΘΜΟΙ	
[]		[]		[] Κύκλος	[] Αριθμοί	[] Δείκτες	
						/5	
ΚΑΤΟΝΟΜΑΣΙΑ							
[]		[]		[]		/3	
ΜΝΗΜΗ Διαβάστε τη λίστα με τις λέξεις, το υποκείμενο πρέπει να τις επαναλάβει. Κάντε 2 δοκιμές και μια καθυστερημένη ανάκληση μετά από 5 λεπτά		ΠΡΟΣΩΠΟ	ΒΕΛΟΥΔΟ	ΕΚΚΛΗΣΙΑ	ΜΑΡΓΑΡΙΤΑ	ΚΟΚΚΙΝΟ	όχι βαθμοί
ΔΟΚΙΜΗ 1							
ΔΟΚΙΜΗ 2							
ΠΡΟΣΟΧΗ Διαβάστε τη λίστα των ψηφίων (1 ψηφίο/δύο). Το υποκείμενο θα επαναλάβει με την ίδια σειρά τα εξής: [] 2 1 8 5 4. Το υποκείμενο θα επαναλάβει με την αντίστροφη σειρά τα εξής: [] 7 4 2							/2
Διαβάστε τον κατάλογο των γραμμάτων. Το υποκείμενο θα χτυπά το χέρι στο τραπέζι κάθε φορά που ακούει το γράμμα Α. Δε δίνονται βαθμοί εάν >2 λάθη		[] Φ Β Α Γ Μ Ν Α Α Ξ Κ Λ Β Α Φ Α Κ Δ Ε Α Α Α Ξ Α Ν Ο Φ Α Α Β					/1
Διαδοχική αφαίρεση ανά 7, ξεκινώντας από το 100		[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	/3
		4-5 σωστές αφαιρέσεις: 3 βαθ., 2-3 σωστές: 2 βαθ., 1 σωστή: 1 βαθ., 0 σωστές: 0 βαθ.					
ΓΛΩΣΣΑ Επανάλαβε: Το μόνο που ξέρω είναι ότι ο Γιάννης είναι αυτός που θα βοηθήσει σήμερα. Η γάτα κρυβόταν πάντα κάτω από τον καναπέ όταν βρίσκονταν σκυλιά μέσα στο δωμάτιο		[]					/2
Ροή/ Πείτε όσες περισσότερες λέξεις μπορείτε, σε ένα λεπτό, που να αρχίζουν από Χ		[] _____ (N ≥ 11 λέξεις)					/1
ΑΦΑΙΡΕΤΙΚΗ ΣΚΕΨΗ Ομοιότητα μεταξύ π.χ. μπανάνα- πορτοκάλι = φρούτο		[] τρένο-ποδήλατο [] ρολόι- χάρακας					/2
ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗ ΑΝΑΚΛΗΣΗ	ανάκληση λέξεων ΧΩΡΙΣ ΒΟΗΘΕΙΑ	ΠΡΟΣΩΠΟ []	ΒΕΛΟΥΔΟ []	ΕΚΚΛΗΣΙΑ []	ΜΑΡΓΑΡΙΤΑ []	ΚΟΚΚΙΝΟ []	βαθμοί μόνο για ανάκληση χωρίς βοήθεια
Προαιρετικό	βοήθημα κατηγορίας						/5
	βοήθημα πολλαπλής επιλογής						
ΠΡΟΣΑΝΑΤΟΛΙΣΜΟΣ [] ημ/μηνία [] μήνας [] έτος [] ημέρα [] τόπος [] πόλη							/6
Φυσιολογική επίδοση ≥ 26							
Προσθέστε έναν βαθμό αν ≤ 12 έτη εκπαίδευσης		ΣΥΝΟΛΟ					/30



EORTC QLQ-C30 (version 3.0.)

Ενδιαφερόμαστε για ορισμένες πληροφορίες που αφορούν εσάς και την υγεία σας. Παρακαλούμε απαντήστε εσείς προσωπικά σε όλες τις ερωτήσεις, σημειώνοντας μέσα σε ένα κύκλο τον αριθμό που σας ταιριάζει καλύτερα. Δεν υπάρχουν σωστές και λάθος απαντήσεις. Οι πληροφορίες που θα δώσετε θα παραμείνουν αυστηρώς εμπιστευτικές.

Παρακαλούμε βάλτε τα αρχικά του ονόματός σας :

Την χρονολογία γεννήσεως (ημέρα, μήνα, έτος) :

Τη σημερινή ημερομηνία (ημέρα, μήνα, έτος) :

	Καθόλου	Λίγο	Αρκετά	Πολύ
1. Αισθάνεστε ενοχλήσεις όταν κάνετε κοπιαστικές εργασίες όπως κουβαλώντας μια βαρέα τσάντα με ψώνια ή μια βελίτσα;	1	2	3	4
2. Αισθάνεστε ενοχλήσεις όταν κάνετε ένα <u>μεγάλο</u> περίπατο;	1	2	3	4
3. Αισθάνεστε ενοχλήσεις όταν κάνετε ένα <u>μικρό</u> περίπατο έξω από το σπίτι;	1	2	3	4
4. Χρειάζεται να μένετε στο κρεβάτι ή σε μια καρέκλα κατά τη διάρκεια της ημέρας;	1	2	3	4
5. Χρειάζεστε βοήθεια όταν τρώτε, ντύνεστε, πλένετε ή όταν περπατάτε στην κοιλιά;	1	2	3	4
Κατά τη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας:				
6. Περιορίστηκατε στην εργασία σας ή σε άλλες καθημερινές ασχολίες σας;	1	2	3	4
7. Περιορίστηκατε στις ερασιτεχνικές σας ασχολίες ή σε άλλες δραστηριότητες του ελεύθερού σας χρόνου;	1	2	3	4
8. Λογονόησατε;	1	2	3	4
9. Πονούσατε;	1	2	3	4
10. Είχατε ανάγκη από ξεκούραση;	1	2	3	4
11. Είχατε αδινίες;	1	2	3	4
12. Αισθανθήκατε αδυναμία;	1	2	3	4
13. Είχατε ανορεξία;	1	2	3	4
14. Είχατε τάση για εμετό;	1	2	3	4
15. Κάνετε εμετό;	1	2	3	4

Παρακαλείστε να συνεχίσετε στην επόμενη σελίδα

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας:	Καθόλου	Λίγο	Αρκετά	Πολύ
16. Είχατε δυσκολία;	1	2	3	4
17. Είχατε διάφορα;	1	2	3	4
18. Αισθανόσασταν κουρασμένος/η;	1	2	3	4
19. Αισθανόσασταν πόνο κατά τη διάρκεια της καθημερινής σας εργασίας;	1	2	3	4
20. Είχατε δυσκολία να συγκεντρωθείτε σε διάφορα πράγματα, όπως να διαβάσετε εφημερίδα ή να παρακολουθήσετε τηλεόραση;	1	2	3	4
21. Αισθανόσασταν υπέρταση;	1	2	3	4
22. Αισθανόσασταν στενοχώρια;	1	2	3	4
23. Αισθανόσασταν ευέξαπτος/η;	1	2	3	4
24. Αισθανόσασταν κατάθλιψη;	1	2	3	4
25. Είχατε δυσκολία να θυμηθείτε διάφορα πράγματα;	1	2	3	4
26. Η φυσική σας κατάσταση ή τα φάρμακα που παίρνατε για τη θεραπεία σας, εμπόδισαν την <u>οικονομική</u> σας ζωή;	1	2	3	4
27. Η φυσική σας κατάσταση ή τα φάρμακα που παίρνατε για τη θεραπεία σας, εμπόδισαν τις <u>κοινωνικές</u> σας εκδηλώσεις (κοινωνική ζωή);	1	2	3	4
28. Η φυσική σας κατάσταση ή τα φάρμακα που παίρνατε για τη θεραπεία σας, προξένησαν οικονομικές δυσκολίες;	1	2	3	4

Για τις επόμενες ερωτήσεις παρακαλούμε βάλτε σε κύκλο τον αριθμό που σας ταιριάζει καλύτερα από το 1 έως το 7

29. Πώς θα εκτιμούσατε συνολικά την υγεία σας κατά τη διάρκεια της περασμένης εβδομάδας;

1 2 3 4 5 6 7

Πολύ κακή

Εξαιρετική

30. Πώς θα εκτιμούσατε την ποιότητα ζωής σας κατά τη διάρκεια της περασμένης εβδομάδας;

1 2 3 4 5 6 7

Πολύ κακή

Εξαιρετική

3.1 EORTC QLQ - BR23

Οι ασθενείς αναφέρουν ορισμένες φορές ότι έχουν τα παρακάτω συμπτώματα ή προβλήματα. Παρακαλούμε προσδιορίστε σε ποιο βαθμό είχατε αυτά τα συμπτώματα ή προβλήματα την προηγούμενη εβδομάδα.

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας: Καθόλου Λίγο Αρκετά Πολύ

31. Το στόμα σας ήταν ξηρό;	1	2	3	4
32. Τα τρόφιμα και τα ποτά που καταναλώσατε είχαν διαφορετική γεύση απ' ό,τι συνήθως;	1	2	3	4
33. Τα μάτια σας πονούσαν, ήταν ερεθισμένα ή πιο υγρά;	1	2	3	4
34. Είχατε τριχόπτωση;	1	2	3	4
35. Απαντήστε σε αυτή την ερώτηση <u>μόνον εάν είχατε τριχόπτωση: Η τριχόπτωση σας προκάλεσε ανησυχία;</u>	1	2	3	4
36. Αισθανθήκατε άρρωστη ή αδιάθετη;	1	2	3	4
37. Είχατε εξάψεις;	1	2	3	4
38. Είχατε πονοκεφάλους;	1	2	3	4
39. Είχατε την αίσθηση ότι η εμφάνισή σας ήταν λιγότερο ελκυστική ως αποτέλεσμα της ασθένειας ή της θεραπείας σας;	1	2	3	4
40. Είχατε την αίσθηση ότι η θηλυκότητά σας είχε ελαττωθεί ως αποτέλεσμα της ασθένειας ή της θεραπείας σας;	1	2	3	4
41. Δυσκολευόσασταν να κοιτάξετε το σώμα σας γυμνό;	1	2	3	4
42. Αισθανόσασταν απογοήτευση με το σώμα σας;	1	2	3	4
43. Σας ανησυχούσε το θέμα της υγείας σας στο μέλλον	1	2	3	4;

Παρακαλείστε να συνεχίσετε στην επόμενη σελίδα

Τις τέσσερις προηγούμενες εβδομάδες: Καθόλου Λίγο Αρκετά Πολύ

44. Πόσο σας ενδιέφερε το σεξ;	1	2	3	4
45. Σε ποιο βαθμό είχατε σεξουαλική	1	2	3	4

δραστηριότητα (με ή χωρίς συνουσία);

46. Απαντήστε σε αυτή την ερώτηση μόνον εάν 1 2 3 4
είχατε σεξουαλική δραστηριότητα: Πόσο
απολαμβάνετε το σεξ;

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας: Καθόλου Λίγο Αρκετά Πολύ

47. Είχατε πόνο στο μπράτσο ή στον ώμο; 1 2 3 4

48. Το μπράτσο ή το χέρι σας ήταν πρησμένο; 1 2 3 4

49. Είχατε δυσκολία να σηκώσετε το μπράτσο 1 2 3 4
σας ή να το κινήσετε προς το πλάι;

50. Είχατε καθόλου πόνο στην περιοχή του 1 2 3 4
προσβεβλημένου μαστού;

51. Η περιοχή του προσβεβλημένου μαστού 1 2 3 4
ήταν πρησμένη;

52. Αισθανθήκατε υπερευαίσθησία στην περιοχή 1 2 3 4
του προσβεβλημένου μαστού;

53. Είχατε δερματικά προβλήματα στην περιοχή 1 2 3 4
του προσβεβλημένου μαστού (π.χ., φαγούρα,
ξηροδερμία, ξεφλούδισμα);