

ΘΕΜΑΤΑ

ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

Official Journal of the Union of Obstetricians and Gynecologists of Greece

ΑΠΡΙΛΙΟΣ - ΜΑΙΟΣ - ΙΟΥΝΙΟΣ 2016,
ΤΕΥΧΟΣ 2, ΤΟΜΟΣ 1
ISSN 1105 - 4697



www.enmge.gr



*Mini
Symposium*

Καρκίνος του μαστού
Cancer of the breast



Επιλογές Αντισύλληψης

Για τις επομικές ανάγκες κάθε γυναίκας που λαμβάνει αντισύλληψη

Mercilon®

Δοσολογία/Εξοφλητικό

NUVARING®

(επίκεντρο/αδελήνη) ενδοκάλυψή/ vaginal ring
-αποκλειστική, 1 επί της 3ης/1 2ης εκδοχής-



HANCO Α.Ε. - ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΩΝ

Επιχειρήσεις: **Επιχειρήσεις Φαρμάκων**

Αρτέμιδος 1, Αθήνα 11527, Τηλ: +30 210 7723000, Φαξ: +30 210 7723001, info@hanco.gr

© 2014 HANCO Α.Ε. All rights reserved. HANCO, HANCO logo and HANCO logo are trademarks of HANCO Α.Ε.

Επιχειρήσεις Φαρμάκων: www.hanco.gr

1

ΘΕΜΑΤΑ

ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

Official Journal of the Union of Obstetricians and Gynecologists of Greece

ΑΠΡΙΛΙΟΣ - ΜΑΙΟΣ
- ΙΟΥΝΙΟΣ 2016,
ΤΕΥΧΟΣ 2, ΤΟΜΟΣ 1



www.enmge.gr

EDITORIAL BOARD

EDITOR - IN - CHIEF

Dr. Λουκάς Κλέντζερης CCST(UK). MD. FRCOG

DEPUTY EDITOR

Αθανάσιος Χιόνης

ASSOCIATE EDITORS

Ιωάννης Ανδρέου

Κυριακή Αργυρού

Ηλίας Αρματάς

Ιωάννης Ζερβός

Νικόλαος Λινάρδος

Ιωάννης Κατσάκος

Θεόφιλος Σιβιτανίδης

Γιώργος Χρήστου

Ιωάννης Χριστόπουλος

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝ.Μ.Γ.Ε.

ΠΡΟΕΔΡΟΣ: Ιωάννης Ανδρέου

ΓΕΝ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ: Κυριακή Αργυρού

Α' ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ: Αθανάσιος Χιόνης

Β' ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ: Ηλίας Αρματάς

ΤΑΜΙΑΣ: Γεώργιος Χρήστου

ΕΙΔ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ: Ιωάννης Κατσάκος

ΜΕΛΟΙ: Ιωάννης Ζερβός, Λουκάς Κλέντζερης, Νικόλαος Λινάρδος, Θεόφιλος Σιβιτανίδης,
Ιωάννης Χριστόπουλος

Φωτογραφία Εξωφύλλου: Το γλυπτό, "Η Αρχή της Ζωής", του μαιευτήρα-γυναικολόγου **Γιάννη Ζερβού**.
Δωρεά του καλλιτέχνη στο «ΜΗΤΕΡΑ» 2014.

Distributed at no charge to all members of the Union of Obstetricians and Gynecologists of Greece

ISSN 1105 - 4697

Address: 6, Erithrou Stavrou, 151 23 Marousi, Greece,

tel.: +30 210 6869 279, E - mail: pkaragianni@mitera.gr, www.enmge.gr

Published by ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A.,

ZITA ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΣΥΝΔΕΣΜΩΝ ΚΑΙ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ Α.Ε.,

1st klm Peanias - Markopoulou Avenue, Peania, Attica, Greece, P.O BOX 155, 190 02,

tel.: +30 211 1001 777, fax: +30 210 6642116, E - mail: info@zita - management.gr

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Mini Symposium

Καρκίνος του μαστού / Cancer of the breast

Editorial Λουκάς Κλέντζερης	9
Ιστοπαθολογία των καλοήθων και κακοήθων όγκων του μαστού Histopathology of benign and malignant tumours of the breast Αναστασία Μαργαρίτη	10 - 15
Προσυμπτωματικός έλεγχος για τον καρκίνο του μαστού Screening for breast cancer Απόστολος Ζαβός	16 - 24
Πορογενές καρκίνωμα in situ. Διάγνωση και θεραπευτικές επιλογές Ductal Carcinoma In Situ. Diagnosis and therapeutic options Δημήτριος Κεραμόπουλλος, Αντώνης Κεραμόπουλλος	25 - 30
Καρκίνος μαστού. Χειρουργικές θεραπευτικές επιλογές Cancer of the breast. Surgical therapeutic options Λυδία Ιωαννίδου-Μουζάκα	31 - 34
Επικουρική χημειοθεραπεία και ορμονοθεραπεία στον πρώιμο καρκίνο μαστού. Πότε και πώς; Adjuvant chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer. When and how? Μαντώ Νικολαΐδη, Ηλίας Αθανασιάδης	35 - 40
Επικουρική ακτινοθεραπεία στον καρκίνο του μαστού. Πότε και πώς; Adjuvant radiotherapy for cancer of the breast. When and how? Κωνσταντίνος Δαρδούφας, Κωνσταντία Τσαμασιώτη	41 - 47
Η εφαρμογή της ογκοπλαστικής χειρουργικής στην κλινική πρακτική The application of onco plastic surgery in clinical practice Μιχαήλ Ταραμπέ, Αικατερίνη Σακελλαρίου	48 - 53
Οικογενής καρκίνος μαστού. Πώς αντιμετωπίζεται; Familial cancer of the breast. How is it managed? Αγγελική Δ. Αθανασίου	54 - 59
Καρκίνος του μαστού και εγκυμοσύνη Cancer of the breast and pregnancy Νίκη Λούβρου - Φερτάκη	60 - 65
Δελτίο Τύπου UPIGO	66
Instructions to authors	67



innohep®
τινζαπαρίν ασβέτιο

ΚΟΙΠΩΝΤΑΣ ΤΟ ΣΥΡΙΟ...

© 2011 LEO Pharmaceutische Polska S.A. All rights reserved. LEO Pharmaceutische Polska S.A. is a registered trademark of LEO Pharmaceutische Polska S.A.

ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:

ΤΙΝΖΑΡΑΡΙΝ SODIUM 10.000 anti-Xa IU/ml, 20.000 anti-Xa IU/ml

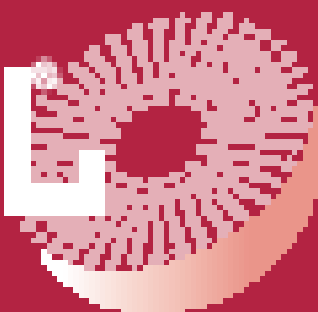
For all information, please contact the local representative or LEO Pharmaceutische Polska S.A.

LEO®



NEO!
270 mg SIDERAL FORTIS

SiderAL

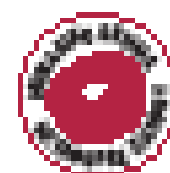


METAFORΕΙ ... ΕΥΠΝΑ

Το SiderAL-FORTIS[®] αποτελείται από σιδηρούχο, ασκορβικό οξύ και βιταμίνη Β12. Η συνδυαστική δράση τους ενισχύει την αιματοποίηση και συμβάλλει στην αντιμετώπιση της αναιμίας και της ανεπάρκειας βιταμινών.

ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

- ▶ **Προφύλαξη αναιμίας** - Η ανεπάρκεια σιδήρου και βιταμινών μπορεί να οδηγήσει στην αναιμία. Η έγκαιρη αντιμετώπιση της ανεπάρκειας σιδήρου και βιταμινών μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση αναιμίας.
- ▶ **Αντιμετώπιση αναιμίας** - Η ανεπάρκεια σιδήρου και βιταμινών μπορεί να οδηγήσει στην αναιμία. Η έγκαιρη αντιμετώπιση της ανεπάρκειας σιδήρου και βιταμινών μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση αναιμίας.
- ▶ **Αντιμετώπιση ανεπάρκειας βιταμινών** - Η ανεπάρκεια βιταμινών μπορεί να οδηγήσει στην ανεπάρκεια βιταμινών. Η έγκαιρη αντιμετώπιση της ανεπάρκειας βιταμινών μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση ανεπάρκειας βιταμινών.



270 mg SIDERAL FORTIS



270 mg SIDERAL FORTIS



270 mg SIDERAL FORTIS

Αντιμετώπιση αναιμίας

Προφύλαξη αναιμίας

Η ανεπάρκεια σιδήρου και βιταμινών μπορεί να οδηγήσει στην αναιμία. Η έγκαιρη αντιμετώπιση της ανεπάρκειας σιδήρου και βιταμινών μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση αναιμίας.

Η ανεπάρκεια σιδήρου και βιταμινών μπορεί να οδηγήσει στην αναιμία. Η έγκαιρη αντιμετώπιση της ανεπάρκειας σιδήρου και βιταμινών μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση αναιμίας.



ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

www.farmakopoli.gr

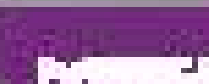
ΚΑΘΕ ΒΗΜΑ, ΚΑΘΕ ΛΕΠΤΟΜΕΡΕΙΑ ΣΤΗΝ IVF ΕΝΑΡΜΟΝΙΖΕΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ



Μετά από 50 χρόνια αναπόδραστης εξέτασης, γνωρίζουμε ότι οι βίβες είναι IVF, η κάθε κορυφαία βίβη παγκόσμια. Τα βίβια αυτά και την χρήση τους διακρίνουν οι γενεθιολογικές μέθοδοι της τεχνητής, όπως να είναι πάντα αποτελεσματικές, ώστε να δώσουν στη γενεθία τεχνητή αυτή αποτελεσματική μέθοδο για τη ζωή εγκυμοσύνη. Γι' αυτό ο March είναι η γενεθία τεχνητή που παρέχει ένα τέλειο αποτέλεσμα για όλα τον κύκλω IVF, ώστε να βοηθήσει να πραγματοποιηθεί κάθε βίβη της εξοπλισμένης βίβιας. Εάν γνωρίζετε ότι η κορυφαία γενεθία είναι να είναι αποτελεσματική και σύντομη τη βίβια.

Παράλληλα, η βίβια είναι η βίβια της βίβιας, όπως η βίβια της βίβιας.

Εάν θέλετε να μάθετε περισσότερα σχετικά με την IVF, επισκεφθείτε το www.marchoivf.com



IVF (International Vitro Fertilization)

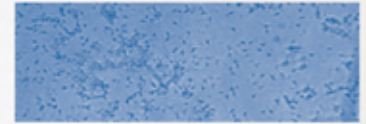
Pre-Seed®

Ενισχύει τη Φυσική Γονιμότητα!

Το σπέρμα κινείται ελεύθερα με το **Pre-Seed**



Σπέρμα & Συνθεσιμένο Λιπαντικό



Σπέρμα & Pre-Seed

Το πρώτο εγκεκριμένο από το FDA και κλινικά αποδεδειγμένο φιλικό για την γονιμότητα κολπικό ενυδατικό gel.

Η μοναδική πατενταρισμένη σύνθεσή του είναι βασισμένη στη φυσιολογία του σπέρματος και στα φυσικά χαρακτηριστικά των γόνιμων κολπικών υγρών κατά τη διάρκεια της ωορρηξίας, απαραίτητα για τη φυσιολογική λειτουργία των σπερματοζωαρίων.

Ιδανικό για κάθε ζευγάρι κατά την προσπάθεια τεκνοποίησης

- Μιμείται τα φυσικά γόνιμα υγρά του κόλπου και βελτιώνει την ποιότητά τους.
- Δημιουργεί το βέλτιστο περιβάλλον για τα σπερματοζωάρια προστατεύοντας τη ζωτικότητα και την κινητικότητά τους.
- Η Αμερικανική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής (ASRM) προτείνει το Pre-Seed σαν το μόνο εξειδικευμένο ενυδατικό gel για ασφαλή χρήση κατά τη προσπάθεια τεκνοποίησης.



ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΘΕΙΤΕ ΤΟΝ ΓΙΑΤΡΟ ΣΑΣ

Περισσότερες πληροφορίες www.wellcon.gr

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ: 1. The Effects of Vaginal Lubricants on Sperm Function. The Journal of Assisted Reproduction and Genetics. January 2014, Alex Mowat et al. 2. In Vitro Effects of Coital Lubricants and Synthetic and Natural Oils on Sperm Motility, Fertility and Sterility. February 2014, Ranjit S. et al. 3. Sperm Toxicity of "Nonpermeicidal" Lubricant and Ultrasound Gels Used in Reproductive Medicine. Fertility & Sterility. 2011;95:835-836 4. Quantitative Perceptual Differences Among Over-the-Counter Vaginal Products. Using a Standardized Methodology. Contraception. 2011;84:184-195



GYNCOLOGISTS
RECOMMENDED



Στα φαρμακεία

Γυναικολογική σειρά

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΥΓΙΕΙΝΗ

ΝΕΑ
ΣΕΙΡΑ

Vaginelle

ΚΑΤΑΠΡΑΪΝΤΙΚΗ ΚΡΕΜΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΤΗ ΠΕΡΙΟΧΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Καταπραΐνει από τον κνησμό και τον ερεθισμό που προκαλείται από ορμονικές αλλαγές, έμμηνο ρύση, αιδοιοκολπίτιδες, ξηρότητα, φάρμακα.

ΑΦΡΟΣ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΤΗΣ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗΣ ΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Καθημερινός καθαρισμός ευαίσθητης περιοχής. Καταπολέμηση ξηρότητας, ερεθισμού, χρήση σε μυκτιάσεις και αιδοιοκολπίτιδες.

ΚΟΛΠΙΚΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

RepHresh



ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΕΙ ΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ ΥΓΕΙΑ, ΠΡΟΛΑΜΒΑΝΕΙ ΤΙΣ ΚΟΛΠΙΤΙΔΕΣ!

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Βακτηριακή κολπίτιδα, πρόληψη υποτροπών, προφύλαξη κατά τη χρήση αντιβίωσης, κολπική υγιεινή (μετά την περίοδο).

ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ

REPLENS^{MD}



Η ΦΥΣΙΚΗ ΛΥΣΗ ΧΩΡΙΣ ΟΡΜΟΝΕΣ ΣΤΗ ΚΟΛΠΙΚΗ ΞΗΡΟΤΗΤΑ!

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Κολπική ξηρότητα, ατροφική κολπίτιδα, πόνος στην επαφή. Περισσότερες πληροφορίες: www.replens.com

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

WELLCON
PHARMACEUTICALS

WELLCON PHARMACEUTICALS A.E.
Τηλ.: 2107770959, email: info@wellcon.gr
www.wellcon.gr

Καρκίνος του μαστού

Αν και ο καρκίνος του μαστού αποτελεί, σε παγκόσμιο επίπεδο, την πιο συχνή μορφή καρκίνου στην γυναίκα, πρόσφατες μελέτες συγκλίνουν στο συμπέρασμα ότι η θνησιμότητα από τον καρκίνο του μαστού μειώνεται συνεχώς, ως αποτέλεσμα της εισαγωγής μεθόδων προσυμπτωματικού πληθυσμιακού ελέγχου

Editor - in - Chief

Dr. Λουκάς Κλέντζερης
CCST (UK)
MD (Sheffield)
FRCOG (London)

- Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Sheffield Αγγλίας
 - Ακόλουθος Βρετανικού Βασιλικού Κολλεγίου Μαιευτήρων & Γυναικολόγων
 - τ. Αν. Καθηγητής Μ & Γ Πανεπιστημίου Warwick - UK
 - τ. Διευθυντής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Cardiff - UK
-

Η ψηφιακή μαστογραφία και ο υπέρηχος των μαστών αποτελούν, μαζί με το ιστορικό και την κλινική εξέταση, τις βασικές «screening» μεθόδους για τον καρκίνο του μαστού. Αξίζει να αναφερθεί όμως, ότι οι κατευθυντήριες γραμμές των διαφόρων επιστημονικών φορέων διαφέρουν ως προς την ηλικία έναρξης, συχνότητα έλεγχου και ηλικία διακοπής των screening μεθόδων.

Η νέα κατηγοριοποίηση των ασθενών, με την βοήθεια της μεθόδου «ONCOTYPE DX», ως χαμηλού, μεσαίου και υψηλού κινδύνου για υποτροπή του καρκίνου σε 10 χρόνια αποτελεί α «breakthrough» για την απόφαση χορήγησης χημειοθεραπείας σε εξατομικευμένο επίπεδο. Η μέθοδος «ONCOTYPE DX» αναλύει 21 γονίδια που εμπλέκονται στην βιολογία του καρκίνου του μαστού και βάσει της ποσοτικοποιημένης έκφρασης των γονιδίων ταξινομεί τους ασθενείς στις προαναφερθείσες τρεις κατηγορίες.

Γυναίκες με οικογενή ή κληρονομούμενο καρκίνο του μαστού αποτελούν μια «νέα διαγνωστική και θεραπευτική πρόκληση». Ο γενετικός έλεγχος για ανίχνευση συγκεκριμένων μεταλλάξεων και η προφυλακτική μαστεκτομή είναι παράγοντες που μειώνουν σημαντικά την εμφάνιση της νόσου.

Στο τεύχος αυτό εξειδικευμένοι συνάδελφοι με πολυετή εμπειρία στον καρκίνο του μαστού παραθέτουν, με τον καλύτερο τρόπο, απαντήσεις σε σημαντικές ερωτήσεις που σχετίζονται με την πρόληψη, διάγνωση και θεραπεία του καρκίνου του μαστού.

Είμαι σίγουρος ότι και αυτό το τεύχος θα αποτελέσει ένα πολύτιμο βοήθημα για τον Μαιευτήρα - Γυναικολόγο και θα συμβάλει στην άσκηση της μαιευτικής και γυναικολογίας με αποτελεσματικότερο και κυρίως ασφαλέστερο τρόπο.

Τελικώς, θα ήθελα να ευχηθώ σε όλους τους συναδέλφους και τις οικογένειές τους:

«Καλή υγεία, χαρά και ευστοχία για τον καινούργιο χρόνο»!

Ιστοπαθολογία των καλοήθων και κακοήθων όγκων του μαστού

Αναστασία Μαργαρίτη
Παθολογοανατόμος, Όμιλος «Υγεία»

Περίληψη

Οι καλοήθεις αλλοιώσεις του μαστού προέρχονται από το επιθηλιακό παρέγχυμα και τις σχετιζόμενες δομές. Τα καλοήθη μονήρη θηλώματα σε ένα ποσοστό 90% εντοπίζονται κυρίως σε μεγάλους υποθηλαίους πόρους, ενώ τόσο τα ινοαδενώματα, όσο και οι καλοήθεις φυλλοειδείς όγκοι είναι διφασικά νεοπλάσματα, αποτελούμενα από επιθηλιακό και στρωματικό στοιχείο, χωρίς συγκεκριμένη τοπογραφική εντόπιση. Ένας, άλλος όγκος, ο οποίος δεν ανήκει στους ινοεπιθηλιακούς όγκους, αλλά έχει κοινά κλινικοαπεικονιστικά και παρόμοια ιστοπαθολογικά ευρήματα είναι το αμάρτωμα. Οι κακοήθεις αλλοιώσεις του μαστού περιλαμβάνουν τα διηθητικά καρκινώματα, τα σαρκώματα και τα κακοήθη λεμφώματα. Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί το συχνότερο αίτιο θανάτου σε γυναίκες ηλικίας άνω των 40 ετών. Για την ανάπτυξη του, έχουν ενοχοποιηθεί πολλοί παράγοντες. Όλα τα καρκινώματα του μαστού προέρχονται από την τελική πορολοβιακή μονάδα. Υπάρχουν διάφοροι μικροσκοπικοί τύποι διηθητικού καρκινώματος με συχνότερο εκείνον του πορογενούς καρκινώματος, μη ειδικού τύπου (40-75%). Ακολουθεί το λοβιακό διηθητικό καρκίνωμα, το οποίο αποτελεί το 5-15% των διηθητικών καρκινωμάτων του μαστού. Μερικές φορές αναγνωρίζονται μεικτές μορφές. Υπάρχουν προγνωστικοί (ιστολογικός τύπος, βαθμός κακοήθειας, μέγεθος όγκου, παρουσία ή όχι λεμφαδενικών μεταστάσεων, διήθηση αγγείων / λεμφαγγείων) και προβλεπτικοί (ορμονικός προσδιορισμός, έκφραση του Her2) παράγοντες, οι οποίοι προσδιορίζουν την εξέλιξη της νόσου.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Όγκοι μαστού, ιστοπαθολογία

Καλοήθεις παθήσεις του μαστού

Οι καλοήθεις παθήσεις του μαστού ξεκινούν, συνήθως από το επιθήλιο τελικών πορολοβιακών μονάδων, ενώ δεν υπάρχει χαρακτηριστική τοπογραφική εντόπιση. Υπάρχουν λίγες εξαιρέσεις, όπως το καλοήθες μονήρες ενδοπορικό θηλώμα, το οποίο σε ποσοστό

90% συναντάται σε μεγάλους υποθηλαίους πόρους¹.

Η συχνότητα των καλοήθων αλλοιώσεων ποικίλει ανάλογα με την ηλικία της ασθενούς. Το ινοαδένωμα είναι πιο συχνό στις νεαρές γυναίκες, ενώ άλλες εντοπισμένες καλοήθεις αλλοιώσεις και κύστες ανευρίσκονται πιο συχνά σε γυναίκες ηλικίας 30 έως 50 ετών.

Corresponding author

Αναστασία Μαργαρίτη, E - mail: anastasia.n.margariti@gmail.com

Τα μαστογραφικά ευρήματα, επίσης εμφανίζουν μεγάλο εύρος από καλά αφοριζόμενους όγκους για τις κύστεις και τα ινοαδενώματα έως ασαφώς αφοριζόμενες αλλοιώσεις για τις ακτινωτές ουλές, για τις σύνθετες σκληρυντικές αλλοιώσεις και για την λιπovέκρωση.

Η παρουσία ασβετώσεων είναι συχνή στις κύστεις, στις κυλινδρικού τύπου αλλοιώσεις και στις σκληρυντικές αδενώσεις.

Θήλωμα

Το θήλωμα των πόρων αποτελεί το συχνότερο αίτιο αιματηρής έκκρισης από τη θηλή, με δεύτερο σε συχνότητα αίτιο παρόμοιας έκκρισης το καρκίνωμα του μαστού. Εκδηλώνεται σε γυναίκες κάθε ηλικίας, κυρίως όμως σ' αυτές που βρίσκονται στην 4η με 5η δεκαετία.

Μακροσκοπικά είναι καλά περιγραφίτοι, εύθρυπτοι όγκοι με μέγιστη διάμετρο από λίγα χιλιοστά έως 3-4 εκ. ή και μεγαλύτεροι.

Συνήθως είναι μονήρη και σπάνια είναι πολλαπλά. Τα μονήρη θηλώματα παρατηρούνται κεντρικά σε μεγάλους υποθηλαίους πόρους, ενώ τα πολλαπλά είναι περιφερικά και ξεκινούν από τις τελικές πορολοβιακές μονάδες με δυνατότητα επέκτασης σε μεγαλύτερους πόρους. Η διάκριση μεταξύ τους είναι σημαντική καθώς τα πολλαπλά θηλώματα συνδέονται με άτυπη υπερπλασία και *in situ* πορογενές καρκίνωμα, το οποίο συνήθως είναι μικρής πυρηνικής ατυπίας^{2,3}.

Μικροσκοπικά το θήλωμα αποτελείται από διακλαδιζόμενους αγγειοσυνδετικούς άξονες που επενδύονται από μια εσωτερική μυοεπιθηλιακή και μια εξωτερική επιθηλιακή στιβάδα. Συχνά παρατηρείται επιθηλιακή υπερπλασία, αποκρινής μετάπλαση και ορισμένες φορές πλακώδης μετάπλαση, ιδίως κοντά σε περιοχές εμφράκτου. Η σκλήρυνση του υποστρώματος και η αιμορραγία είναι συνήθης.

Ινοαδένωμα

Είναι ο πιο συχνός καλοήθης διφασικός όγκος. Εμφανίζεται σε γυναίκες κάθε ηλικίας, πιο συχνά όμως σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (περίπου 30 ετών).

Μακροσκοπικά ο όγκος είναι περιγραφίτος, λευκωπός, ελαστικός, με μέγιστη διάμετρο έως 3 εκ.

Μικροσκοπικά το ινοαδένωμα αποτελείται από επιθηλιακό και ινώδη συνδετικό ιστό με περιωληναρια-

κή ή / και ενδοωληναριακή ανάπτυξη, ενώ μερικές φορές μπορεί να εμφανίζει μυξοειδές στρώμα (μυξοειδή ινοαδενώματα), ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις παρατηρούνται εστίες λιποματώδους, λείας μυϊκής καθώς και οστεοχόνδρινης μετάπλασης.

Σε κάποιες περιπτώσεις παρατηρείται αύξηση της κυτταροβρίθειας του στρώματος (κυτταροβριθές ινοαδένωμα), ενώ σε άλλες περιπτώσεις ανευρίσκονται κύστες > 3mm, σκληρυντική αδένωση, επιθηλιακή υπερπλασία, αποκρινής μετάπλαση ή ασβετώσεις, οπότε ονομάζονται σύνθετα ινοαδενώματα.

Ο όρος νεανικό (γιγάντιο) ινοαδένωμα⁴ χρησιμοποιείται για εξόχως κυτταροβριθείς όγκους, ταχείας ανάπτυξης, μεγέθους 10 εκ. και περισσότερο, με τάση εκδήλωσης στην εφηβική ηλικία.

Σε σπάνιες περιπτώσεις στα ινοαδενώματα παρατηρούνται άτυπη επιθηλιακή υπερπλασία, *in situ* ή διηθητικό καρκίνωμα⁵.

Τα περισσότερα ινοαδενώματα δεν υποτροπιάζουν μετά την πλήρη εκτομή τους.

Καλοήθης φυλλοειδής όγκος

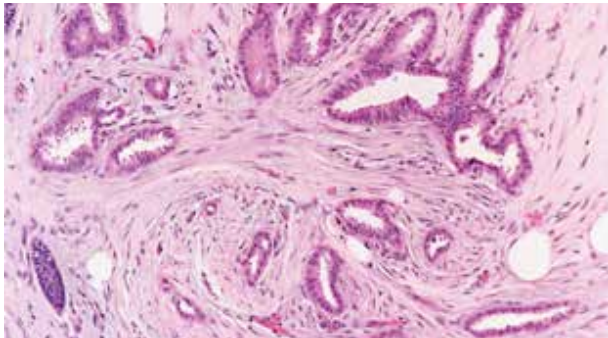
Διφασικός όγκος, ο οποίος συναντάται σε γυναίκες μέσης ηλικίας (40 - 50 ετών). Μακροσκοπικά είναι περιγραφίτος, μαλθακός, λευκωπός όγκος με σχισμοειδείς χώρους, στους οποίους προβάλλουν θηλόμορφοι σχηματισμοί και εμφανίζουν διάμετρο από 2 έως 5 εκ.

Μικροσκοπικά θα πρέπει να διακρίνονται από τα ινοαδενώματα, γιατί μερικές φορές παρουσιάζουν παρόμοια ιστολογική εικόνα όπως ενδοωληναριακή ανάπτυξη, καθώς και μεγάλη ανάπτυξη του υποστρώματος σε βάρος του επιθηλίου. Απλή στρωματική κυτταροβρίθεια χωρίς κυτταρική ατυπία και σπάνιες μτώσεις (<5/10 ΜΟΠ) είναι ευρήματα ενδεικτικά καλοήθους φυλλοειδούς όγκου⁶. Απαιτείται επαρκής δειγματοληψία για να αποκλεισθούν ο οριακής κακοήθειας και ο κακοήθης φυλλοειδής όγκος. Όταν η αφαίρεσή τους είναι ατελής, υποτροπιάζουν.

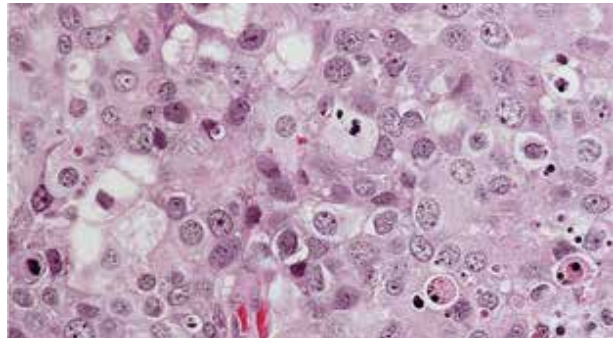
Αμάρτωμα

Αποτελεί καλά περιγραφίτη, εγκαυμένη αλλοίωση όπου αποτελείται απ' όλα τα στοιχεία του μαζικού παρεγχύματος. Αφορά το 4,8%, όλων των καλοήθων όγκων. Συναντάται κυρίως, σε γυναίκες 40 ετών, αλλά μπορεί να βρεθεί σε οποιαδήποτε ηλικία.

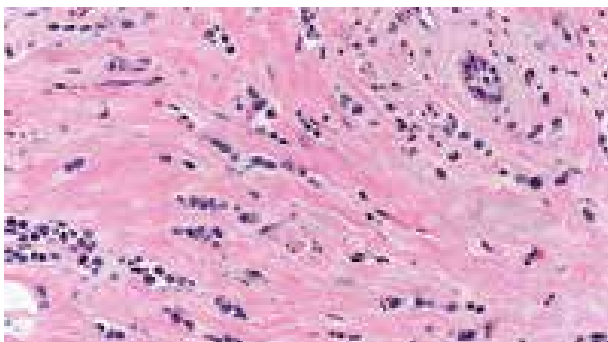
Μακροσκοπικά είναι περιγραφίτη, στρογγυλή ή ω-



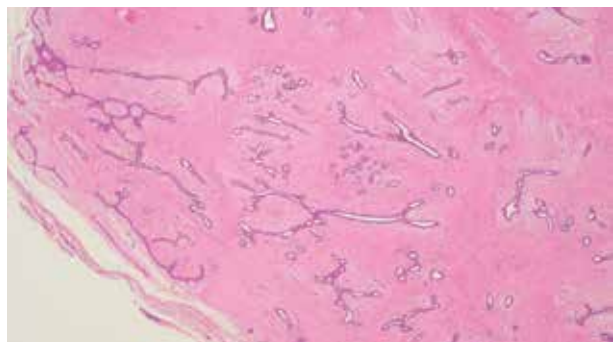
Διθηθικό καρκίνωμα μη ειδικού τύπου grade 1



Διθηθικό Καρκίνωμα μη ειδικού τύπου grade 3



Διθηθικό λοβιακό καρκίνωμα κλασσικού τύπου



Ινοαδένωμα

ειδής αλλοίωση και μπορεί να φτάσει σε διάμετρο τα 20 εκ. Η επιφάνεια διατομής τους μπορεί να θυμίζει φυσιολογικό μαστό, λίπωμα ή ινοαδένωμα.

Μικροσκοπικά, εμφανίζουν κάψα, είναι λοβιώδη και αποτελούνται από πόρους, λόβια, ινώδη και λιπώδη ιστό σε ποικίλα ποσοστά. Ψευδοαγγειοματώδης στρωματική υπερπλασία και λείος μυϊκός ιστός μπορεί να συνυπάρχουν.

Τα αμαρτώματα υποτροπιάζουν σπάνια⁷.

Κακοήθεις παθήσεις του μαστού

Τα διθηθικά καρκινώματα του μαστού είναι κακοήθεις επιθηλιακοί όγκοι, οι οποίοι χαρακτηρίζονται από την ικανότητα διήθησης του στρώματος και απομακρυσμένων μεταστάσεων.

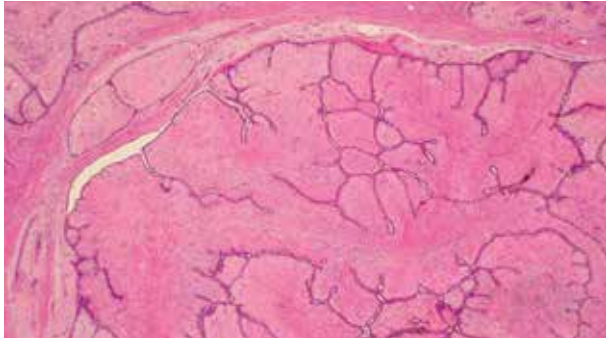
Όλα τα καρκινώματα του μαστού εξορμώνται από την τελική πορολοβιακή μονάδα και αποτελούν το πιο συχνό καρκίνωμα στις γυναίκες.

Για την ανάπτυξή τους, πολλοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί όπως περιβαλλοντικοί, διατροφικοί, φυλετικοί, ιστορικό κύησης (ατεκνία, προχωρημένη ηλικία πρώτης εγκυμοσύνης, όψιμη εμμηνόπαυση), ατομικό ιστορικό (άτοπη επιθηλιακή υπερπλασία, οιστρογονική θεραπεία αποκατάστασης) και κληρο-

νομική επιβάρυνση (μητέρα, αδελφή, κόρη - αύξηση σχετικού κινδύνου ανάπτυξης καρκινώματος 5 με 10 φορές - και ανίχνευση μεταλλάξεων στα γονίδια BRCA1 και BRCA2)⁸. Τα καρκινώματα φαίνεται να αναπτύσσονται κάπως συχνότερα στον αριστερό μαστό σε σχέση με το δεξιό και σαφώς συχνότερα στο άνω έξω τεταρτημόριο του οργάνου, όπου υπάρχει επικράτηση των αδενικών στοιχείων.

Αρχικά τα καρκινωματώδη κύτταρα περιορίζονται στους αυλούς των πόρων και στις αδενοκυμέλες των λοβίων, χωρίς να διασπούν την βασική μεμβράνη και ονομάζονται ενδοεπιθηλιακά (in situ) καρκινώματα. Όταν, όμως διασπασούν την βασική μεμβράνη και εισδύσουν στον περιβάλλοντα συνδετικό ιστό ονομάζονται διθηθικά καρκινώματα.

Υπάρχουν διάφοροι μικροσκοπικοί τύποι διθηθικού καρκινώματος⁹ του μαστού με συχνότερο εκείνον του διθηθικού καρκινώματος μη ειδικού τύπου. Ακολουθούν τα λοβιακά, τα μυελοειδή και τα βλενώδη καρκινώματα. Άλλοι τύποι καρκινώματος είναι λιγότερο συχνοί (π.χ. N. Paget, σωληνώδες καρκίνωμα, φλεγμονώδες καρκίνωμα) ή και σπάνιοι (π.χ. ηθμοειδές καρκίνωμα, θηλώδες καρκίνωμα, μικροθηλώδες καρκίνωμα, αποκρινές καρκίνωμα κ.ά.). Μερικές φο-



Καλοήθης φυλλοειδής όγκος

ρές αναγνωρίζονται και μεικτές μορφές με την προϋπόθεση ότι ο δευτερεύων τύπος καρκινώματος να αποτελεί το 10% τουλάχιστον του όλου όγκου.

Διηθητικό καρκίνωμα μη ειδικού τύπου (Διηθητικό πορογενές καρκίνωμα μη ειδικού τύπου)

Ο τύπος αυτός διηθητικού καρκινώματος είναι ο επικρατέστερος (40% - 75%) και περιλαμβάνει όλα τα καρκινώματα που στερούνται ίδιων μικροσκοπικών γνωρισμάτων. Σπάνια συναντώνται σε ηλικίες <40 ετών. Μακροσκοπικά ο όγκος έχει διάμετρο <10 χιλ. έως 100 χιλ., υπόσκληρη σύσταση, λευκόφαιη χροιά και συνήθως ασαφή όρια με λεπτές ακτινοειδείς προσεκβολές.

Μικροσκοπικά τα καρκινικά κύτταρα διατάσσονται σε συμπαγείς βλάστες, δοκίδες των δύο ή περισσότερων στοιχείων και σε άτυπους αδενικούς σχηματισμούς σε στρώμα, το οποίο μπορεί να είναι από ελάχιστο έως αρκετό ή και υαλοειδοποιημένο.

Το κυτταρόπλασμα είναι άφθονο και ηωσινόφιλο. Οι πυρήνες είναι ανώμαλοι, μονόμορφοι ή πλειόμορφοι με προέχοντα, συχνά πολλαπλά πυρήνια. Η μιτωτική δραστηριότητα ποικίλει. Σε ποσοστό έως 80% των περιπτώσεων, συνυπάρχει πορογενές in situ καρκίνωμα.

Με βάση το ποσοστό διαμόρφωσης σωληνωδών σχηματισμών, το βαθμό πολυμορφισμού των πυρήνων και τη μιτωτική δραστηριότητα, τα διηθητικά καρκινώματα του μαστού, κατανέμονται κατά Bloom και Richardson (1957) - τροποποίηση Nottingham (Elston και Ellis, 1991), σε τρεις βαθμούς διαφοροποίησης: 1 έως 3, υψηλού, μέσου και χαμηλού¹⁰.

Ο ανοσοφαινότυπος του διηθητικού καρκινώματος του μαστού, μη ειδικού τύπου είναι: (+) για κυτοκερατίνες, EMA (Epithelial Membrane Antigen), CEA (Carcinoembryonic antigen), (+) κύτταρα σε ποσοστό

70 - 80% για ER-υποδοχείς, (+) κύτταρα σε ποσοστό 60 - 70% για PR-υποδοχείς και σε ένα ποσοστό 15% (+) κύτταρα για HER2, ενώ ο δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού (Ki67), ποικίλει ανάλογα με τον βαθμό διαφοροποίησης.

Διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα

Τα διηθητικά λοβιακά καρκινώματα, αποτελούν το 5 - 15% των διηθητικών καρκινωμάτων του μαστού¹¹ και απαντούν συνήθως σε γυναίκες ηλικίας 57 - 65 χρόνων. Έχουν την τάση να είναι πολυεστιακά και σε ένα ποσοστό 5% - 19% αμφοτερόπλευρα.

Μακροσκοπικά τα λοβιακά διηθητικά καρκινώματα πολλές φορές είναι δύσκολο να καθορισθούν, λόγω του διάχυτου πρότυπου ανάπτυξης, τείνουν πάντως να είναι ελαφρώς μεγαλύτερα σε μέγεθος από ότι τα διηθητικά καρκινώματα μη ειδικού τύπου.

Μικροσκοπικά αποτελούνται από μικρά ομοιόμορφα νεοπλασματικά κύτταρα, χωρίς στενή συνοχή μεταξύ τους, με ομαλούς πυρήνες, λίγο κυτταρόπλασμα και χαμηλή μιτωτική δραστηριότητα, που διηθούν το υπόστρωμα.

Στον κλασσικό τύπο, τα καρκινωματώδη κύτταρα, διατάσσονται σε σειρές του ενός νεοπλασματικού κυττάρου («γραμμική» διάταξη) ή στοχοειδώς γύρω από μη παθολογικούς πόρους.

Έχουν αναγνωρισθεί διάφορες παραλλαγές πέρα απ' αυτή την κλασσική μορφή:

- ο κυψελιδώδης τύπος, παρουσιάζει μικρές αθροίσεις 20 ή και περισσότερων κυττάρων.
- ο συμπαγής τύπος, συνίσταται από μεγάλες καρκινωματώδεις βλάστες με λίγο υπόστρωμα.
- ο σωληνολοβιδώδης τύπος, παρουσιάζει κατά τόπους μικροσωληνώδεις σχηματισμούς στο πλαίσιο κλασσικού στις λοιπές θέσεις, τύπου λοβιακού καρκινώματος.
- ο πολύμορφος τύπος, είναι ασυνήθης και παρουσιάζει τον τρόπο ανάπτυξης του κλασσικού λοβιακού καρκινώματος, αλλά η μορφολογία των κυττάρων είναι περισσότερο πολύμορφη.
- ο μεικτός τύπος, ο οποίος αποτελεί συνδυασμό των παραπάνω.

Συχνή είναι επίσης η συνύπαρξη της νόσου με λοβιακό καρκίνωμα in situ ή διηθητικό καρκίνωμα, μη ειδικού τύπου.

Ο προσδιορισμός του ιστολογικού βαθμού κα-

κοήθειας σύμφωνα με το πρωτόκολλο, τροποποίησης του Nottingham στα λοβιακά διηθητικά καρκινώματα του μαστού είναι αμφίσημος¹² και αυτό εξαιτίας της απουσίας των σωληνωδών σχηματισμών (εκτός του σωληνο-λοβιδώδους τύπου), της ομοιομορφίας των κυττάρων και του χαμηλού μιτωτικού δείκτη.

Παρά όλα αυτά τα περισσότερα διηθητικά λοβιακά καρκινώματα, κλασσικού τύπου, θεωρούνται μέσης διαφοροποίησης, ενώ ο υψηλός μιτωτικός δείκτης σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση.

Ο ανοσοφαινότυπος του λοβιακού καρκινώματος του μαστού είναι: (+) για CK 8-18-19, CKΑε₁/Αε₃, εστιακά (+) για CEA, (+) κύτταρα σε ποσοστό 80%-95% για ER-υποδοχείς, (+) κύτταρα σε ποσοστό 60-70% για PR-υποδοχείς και συνήθως (-) για HER₂ και P₅₃. Επίσης παρατηρείται απώλεια της E-cadherin¹³ και της P₁₂₀ κατενίνης, ενώ ο δείκτης κυτταρικού

πολλαπλασιασμού Ki67 είναι γενικώς χαμηλός.

Τα λοβιακά διηθητικά καρκινώματα, φαίνεται να έχουν καλύτερη πρόγνωση απ' ό,τι τα διηθητικά καρκινώματα του μαστού μη ειδικού τύπου¹⁴.

Προγνωστικοί και προβλεπτικοί παράγοντες

Η δεκαετής επιβίωση για ασθενείς με καρκίνο του μαστού είναι 55% περίπου, αλλά η πρόγνωση εξαρτάται από τον ιστολογικό τύπο, τον βαθμό διαφοροποίησης, το μέγεθος του όγκου, τις λεμφαδενικές μεταστάσεις, την διήθηση αγγείων/ λεμφαγγείων και από προβλεπτικούς παράγοντες, όπως ο προσδιορισμός ορμονικών υποδοχέων (οιστρογόνων, προγεστερόνης) και η έκφραση του μεμβρανικού αντιγόνου Her2¹⁵.

Η υπερέκφραση του τελευταίου από τα καρκινικά κύτταρα του μαστού υποδηλώνει καλή ανταπόκριση προχωρημένων μορφών της νόσου στο σκεύασμα Herceptin. ☺

Take home messages

- Το ινοαδένωμα, είναι το συχνότερο καλοήθες νεόπλασμα σε γυναίκες κυρίως αναπαραγωγικής ηλικίας
- Το διηθητικό (πορογενές) καρκίνωμα μαστού, μη ειδικού τύπου είναι ο πιο συνήθης ιστολογικός τύπος.
- Σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση του καρκίνου του μαστού είναι ο ιστολογικός τύπος του όγκου, η λεμφαδενική διήθηση, η παρουσία ή απουσία υποδοχέων για οιστρογόνα/προγεστερόνη και Human Epidermal Growth Factor Receptor.

Histopathology of benign and malignant tumours of the breast

Synopsis

The histopathology of benign diseases of the breast originate from the epithelial parenchyma and related structures. The benign solitary intraductal papilloma in approximately 90% of cases occurs in the large subareolar ducts. Fibroadenoma and benign phyllodes tumours are biphasic tumours consisting of a proliferation of both epithelial and stromal components, without characteristic locations or laterality. The malignant diseases of the breast include the invasive cancer, the sarcoma and the malignant lymphoma. The invasive carcinoma is the most common cause of death from malignancy in women with age over 40 years. For the development of carcinoma many factors have been implicated. All breast carcinomas arise from the terminal-duct lobular unit. There are prognostic (histological type grade, tumor size, lymph-node status, vascular invasion) and predictive (such as ER, and Her2 status) factors which determine the evolution of the disease.

KEYWORDS: Breast tumours, histopathology

References

1. Mansel R, Webster's D, Sweetland H, Hughes L. Bening disorders and diseases of the breast. Mansel RE, Webster DJT, Sweetland HM, eds. 3rd edition. Saunders - Elsevier 2009.
2. Ohuchi N, Abe R, Kasai M. Possible cancerous change of intraductal papilloma of the breast. A 3-D reconstruction study of 25 cases. *Cancer* 1984; 54: 605 - 611.
3. Ali-Fehmi R, Carolin K, Wallis T, Visscher DW. Clinicopathologic analysis of breast lesions associated with multiple papillomas. *Hum Pathol* 2003; 34: 234 - 239.
4. McCague A, Davis JV. Giant fibroadenoma in a 22 year old patient: case report and literature review. *Breast Dis* 2010; 31: 49 - 52.
5. Dupont WD, Page DL, Parl FF, Vnencak-Jones CL, Plumer WD, Jr, Rados MS, et al. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med* 1994; 331: 10 - 15.
6. Tan PH, Jayabaskar T, Chuah KL, Lee HY, Tan Y, Hilmy M et al. Phyllodes tumors of the breast: the role of pathologic parameters. *Am J Clin Pathol* 2005; 123: 529 - 540.
7. Tse GM, Law BK, Ma TK, Chan AB, Pang LM, Chu WC et al. Hamartoma of the breast: a clinicopathological review. *J Clin Pathol* 2002; 55: 951 - 954.
8. Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP, Gusterson BA, Anderson TJ, Van de Vijver M et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst* 90 1998; 1138 - 1145.
9. Sunil R, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van der Vijver MJ. WHO Classification of tumours of the breast, 4th edition IARC 2012; Lyon, France.
10. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19: 403 - 410.
11. Sastre - Garau X, Jouve M, Asselain B, Vincent-Salomon A, Beuzeboc P, Dorval T et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer* 1996; 77: 113 - 120.
12. Talman ML, Jensen MB, Rank F. Invasive lobular breast cancer. Prognostic significance of histological malignancy grading. *Acta Oncol* 2007; 46: 803 - 809.
13. Racha EA, Patel A, Powe DG, Benhasouna A, Green AR, Lambros MB et al. Clinical and biological significance of E-cadherin protein expression in invasive lobular carcinoma of the breast. *Am. J Surg Pathol* 2010; 34: 1472 - 1479.
14. Toikkanen S, Pylkkanen L, Jousuu H. Invasive lobular carcinoma of the breast has better short- and long-term survival than invasive ductal carcinoma. *Br J Cancer* 1997; 76: 1234 - 1240.
15. Rakha A, Pinder SE, Bartlett JMS, Ibrahim M, Starczynski J, Carder JP et al. Updated UK Recommendations for HER2 assessment in breast cancer. *J Clin Pathol* 2015; 68: 93 - 99.

Προσυμπτωματικός έλεγχος για τον καρκίνο του μαστού

Απόστολος Ζαβός

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, εξειδικευθείς στη Διαγνωστική και Χειρουργική του Μαστού

Περίληψη

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συχνός τύπος καρκίνου στις γυναίκες παγκοσμίως. Ωστόσο, παρόλη την αύξηση των περιστατικών, η παρατηρούμενη θνησιμότητα από αυτόν μειώνεται και σε αυτό συνέβαλαν ουσιαστικά τα προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου. Η μαστογραφία αποτέλεσε την κύρια εξέταση του προσυμπτωματικού ελέγχου και είναι η μόνη μέθοδος που αποδεδειγμένα μειώνει τη θνητότητα. Η κλινική εξέταση και η αυτοεξέταση φαίνεται ότι έχουν σημασία στην έγκαιρη διάγνωση. Από τις νεότερες μεθόδους αποτελεσματικό φαίνεται να είναι το υπερηχογράφημα ενώ η ψηφιακή μαστογραφία και η τομοσύνθεση αποτελούν την εξέλιξη της κλασικής ή αναλογικής μαστογραφίας. Η μαγνητική μαστογραφία εφαρμόζεται, στα πλαίσια πληθυσμιακού ελέγχου, σε γυναίκες με γονιδιακές μεταλλάξεις και σε εξατομικευμένα περιστατικά υψηλού κινδύνου. Η αξία του προσυμπτωματικού ελέγχου έχει φανεί λόγω της μείωσης της θνητότητας που επιτυγχάνεται από τη διενέργειά του. Τα κυριότερα μειονεκτήματα αφορούν το κόστος, τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα καθώς και τα περιστατικά υπερδιάγνωσης. Εξαιτίας των προβλημάτων αυτών, έχει προκύψει έντονος προβληματισμός για την αξία διενέργειάς του. Επιπρόσθετα, κάποιες μελέτες που πρόσφατα είδαν το φως της δημοσιότητας δεν κατέδειξαν όφελος με πολλαπλά, ωστόσο, μεθοδολογικά σφάλματα, ώστε τα αποτελέσματά τους να είναι αμφισβητήσιμα. Από τις οδηγίες των μεγαλύτερων επιστημονικών ομάδων που ασχολούνται με τον καρκίνο του μαστού καθώς και ορισμένες εθνικές οδηγίες φαίνεται η μεγάλη απόκλιση των απόψεων που υπάρχει όσον αφορά τη συχνότητα, το είδος των εξετάσεων και τα ηλικιακά όρια, χωρίς ωστόσο να αμφισβητείται η αναγκαιότητα ύπαρξης των προγραμμάτων αυτών. Δυστυχώς, στην Ελληνική πραγματικότητα δεν υπάρχει οργανωμένο πρόγραμμα πληθυσμιακού προσυμπτωματικού ελέγχου των γυναικών. Ουσιαστικά, εξετάζονται μόνον οι γυναίκες που θα αναζητήσουν από μόνες τους έλεγχο αν και τον τελευταίο καιρό γίνονται ορισμένες προσπάθειες για έναρξη τέτοιων προγραμμάτων. Η μελέτη και η αξιολόγηση των διεθνών δεδομένων που γίνεται μέσω της παρούσης ανασκόπησης, μπορεί να προσφέρει έναν αλγόριθμο για την καθημερινή πρακτική μας όσον αφορά την πρόωμη διάγνωση του καρκίνου του μαστού.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Καρκίνος μαστού, προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου, μαστογραφία, κατευθυντήριες οδηγίες

Corresponding author

Απόστολος Ζαβός, τηλ. 2410232220, κιν. 6942065120, E - mail: zavosa@gmail.com site: mastos-larisa.gr

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συχνός τύπος καρκίνου στις γυναίκες παγκοσμίως. Ο κίνδυνος μιας γυναίκας να αναπτύξει καρκίνο του μαστού, στην Αμερική και σε ορισμένες περιοχές της Ευρώπης, είναι περίπου 1 στις 8 (12%) μέχρι την ηλικία των 70 ετών και αποτελεί με βάση τα επίσημα δεδομένα μία από τις κυριότερες αιτίες θνησιμότητας¹.

Από τα πιο ενδιαφέροντα στατιστικά στοιχεία είναι το γεγονός ότι παρόλη την αύξηση των περιστατικών καρκίνου του μαστού, η παρατηρούμενη θνησιμότητα από αυτόν μειώνεται συνεχώς. Η μείωση αυτή παρατηρήθηκε και συσχετίστηκε χρονικά με την εφαρμογή συστημάτων πληθυσμιακού ελέγχου και τον ατομικό έλεγχο στον οποίο υποβάλλονται οι γυναίκες μόνες τους¹.

Αποτελεί κοινώς αποδεκτό γεγονός ότι η αναγνώριση καρκίνου σε πρώιμότερα στάδια αυξάνει την επιβίωση των ασθενών, ενώ δεν θα πρέπει να παραβλέπεται το γεγονός της μείωσης του κόστους θεραπείας των ασθενών αυτών, κυρίως λόγω της μείωσης της ανάγκης διενέργειας επικουρικής χημειοθεραπείας.

Μέθοδοι προσυμπτωματικού ελέγχου

Η μαστογραφία αποτέλεσε την κύρια εξέταση του προσυμπτωματικού ελέγχου. Είναι η μέθοδος που αποδεδειγμένα μειώνει τη θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού. Σημαντικό κομμάτι επίσης της διάγνωσης είναι η κλινική εξέταση, ενώ η αυτοεξέταση στα πλαίσια επαγρύπνησης των γυναικών και αυτογνωσίας φαίνεται επίσης ιδιαίτερα σημαντική. Η μαστογραφία αποτελεί ειδικού τύπου ακτινογραφική εξέταση με χαμηλή δόση ακτινοβολίας, που έχει ως στόχο τη λεπτομερή απεικόνιση του μαστού σε δύο προβολές. Θα πρέπει να είναι σαφές ότι υπάρχουν 2 είδη μαστογραφικού ελέγχου: Η μαστογραφία που γίνεται στα πλαίσια προσυμπτωματικού πληθυσμιακού ελέγχου και η οποία διενεργείται σε προκαθορισμένη ομάδα ασυμπτωματικών γυναικών και η διαγνωστική μαστογραφία με σκοπό τη διάγνωση σε ειδικές καταστάσεις όπως σε ψηλαφητούς όζους, σε έκκριμα θηλής ή σε εύρημα στη μαστογραφία κατά τη διάρκεια του πληθυσμιακού ελέγχου.

Από τις νεότερες μεθόδους αποτελεσματικό φαί-

νεται να είναι το υπερηχογράφημα, ιδιαίτερα στη διάγνωση καρκίνων αφενός δυσδιάκριτων στη μαστογραφία όπως σε γυναίκες με πυκνούς μαστούς και αφετέρου σε ακτινοδιαπερατούς καρκίνους, όπως ο λοβιακός. Ιδιαίτερα σημαντική επίσης είναι η συμβολή των υπερήχων στη διενέργεια κατευθυνόμενων βιοψιών, ενώ θεωρείται εξέταση πρώτης επιλογής, σε γυναίκες κάτω των 35 ετών. Ωστόσο, παρόλο που προωθείται σαν συμπληρωματική εξέταση σε πυκνούς μαστούς (ACR C, D), μέχρι και σήμερα δεν έχει καθιερωθεί στον πληθυσμιακό έλεγχο των ασυμπτωματικών γυναικών στο πλαίσιο screening.

Η ψηφιακή μαστογραφία αποτελεί εξέλιξη της κλασικής ή αναλογικής μαστογραφίας. Η ακτινοβολία για την ασθενή είναι λιγότερη και προσφέρει καλύτερη απεικόνιση του μαστού, ωστόσο, δεν έχει επακριβώς επιβεβαιωθεί η υπεροχή της σε γυναίκες σε έλεγχο screening. Είναι ωστόσο ευνόητο, ότι η διενέργεια ψηφιακής μαστογραφίας λόγω της υπεροχής της είναι προτιμότερη ιδιαίτερα σε γυναίκες με πυκνούς μαστούς, ενώ έχει βρεθεί ότι βελτιώνει τόσο την ευαισθησία όσο και την ειδικότητα της. Τέλος, η τομοσύνθεση που αποτελεί την τελευταία εξέλιξη της μαστογραφίας έχει αρχίσει να μελετάται ιδιαίτερα σε γυναίκες που εμφανίζουν δυσκολίες στην απεικόνιση.

Νεότερη και με ιδιαίτερα υψηλή ευαισθησία, εξέταση είναι η μαγνητική μαστογραφία, με κυριότερο πρόβλημα τα πολλά ψευδώς θετικά αποτελέσματα, και δεν έχει ακόμη καθιερωθεί στο πλαίσιο του πληθυσμιακού ελέγχου. Η χρήση της σε προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου εφαρμόζεται σε γυναίκες με γονιδιακές μεταλλάξεις και σε εξατομικευμένα περιστατικά αυξημένου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού.

Πλεονεκτήματα προσυμπτωματικού ελέγχου

Η αξία του προσυμπτωματικού ελέγχου έγκειται κυρίως στη μείωση της θνησιμότητας που επιτυγχάνεται από τη συγκεκριμένη εξέταση. Μέχρι και σήμερα, η εξέταση στην οποία αναφερόμαστε όταν μιλάμε για προσυμπτωματικό πληθυσμιακό έλεγχο για τον καρκίνο του μαστού είναι η μαστογραφία. Στοιχεία από το Ηνωμένο Βασίλειο για το 2007 δείχνουν ότι, για κάθε 1.000 γυναίκες που καλούνται

σε διετή έλεγχο με μαστογραφία για διάστημα 20 ετών, από την ηλικία των 50, θα πεθάνουν 2 με 3 γυναίκες λιγότερες². Με βάση μια άλλη μελέτη ανασκόπησης της Cochrane του 2013³ για την πρόληψη ενός θανάτου από έγκαιρη διάγνωση μέσω μαστογραφικού ελέγχου, θα πρέπει να ελεγχθούν 2.000 γυναίκες 50 ετών ή μεγαλύτερες για μια περίοδο 10 ετών. Ακόμη και συντηρητικότερες μελέτες υπολογίζουν μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού της τάξης του 15%⁴. Και βέβαια η μείωση της θνησιμότητας δεν είναι το μοναδικό όφελος του μαστογραφικού πληθυσμιακού ελέγχου. Υπάρχουν σημαντικά πλεονεκτήματα όταν αναγνωρίζεται ένας καρκίνος σε πρώιμο στάδιο, όπως για παράδειγμα η μη διενέργεια της χημειοθεραπείας, ο περιορισμός της ριζικότητας του χειρουργείου, η αποφυγή εκτεταμένων λεμφαδενικών καθαρισμών και κατά συνέπεια η αποφυγή λεμφοειδήματος.

Παρόλα τα αναγνωρισμένα πλεονεκτήματα της και την καλύτερη ισορροπία μεταξύ κόστους και οφέλους, η μαστογραφία με ευαισθησία (67.8%) και ειδικότητα (75%) σίγουρα δεν είναι η ιδανική μέθοδος screening. Ωστόσο, στην παρούσα χρονική στιγμή αποτελεί την καταλληλότερη επιλογή, ενώ μελλοντικά η βελτίωση των τεχνικών μπορεί να βελτιώσει και την αποτελεσματικότητά της.

Τέλος, δεν θα πρέπει να παραβλέπεται η κλινική προσέγγιση η οποία περιλαμβάνει τη λήψη του ιστορικού της ασθενούς με τον υπολογισμό εξατομικευμένου κινδύνου της για εμφάνιση καρκίνου μαστού, την ενημέρωση για τα υπάρχοντα δεδομένα και την κλινική εξέταση. Κάθε γυναίκα έχει διαφορετικό οικογενειακό και ατομικό ιστορικό, διαφορετική πυκνότητα μαστού και διαφορετικό κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου και τέλος, πιθανόν διαφορετική άποψη για τον έλεγχο, η οποία θα πρέπει να γίνεται σεβαστή. Η σωστή αξιολόγηση αυτών των παραμέτρων μπορεί να τροποποιήσει τις μεθόδους ελέγχου προς όφελος της ασθενούς και μειώνοντας το κόστος για την κάθε ασθενή παράλληλα μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα του προσυμπτωματικού ελέγχου.

Μειονεκτήματα προσυμπτωματικού ελέγχου

Ένα από τα κυριότερα μειονεκτήματα των προγραμμάτων πληθυσμιακού ελέγχου αφορά στο

κόστος διενέργειάς τους. Στο κόστος αυτό προστίθεται και το κόστος που προκύπτει από τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα και των περιστατικών υπερδιάγνωσης. Η οικονομική αντιστάθμιση γίνεται με την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του μαστού, που έχει ως συνέπεια τη μείωση του ποσοστού των γυναικών που θα υποβληθούν σε ακριβές θεραπευτικές παρεμβάσεις με παράλληλη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας και του κόστους που απορρέει από αυτές.

Τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα και η υπερδιάγνωση είναι δυο διακριτά προβλήματα στα προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου. Αναλυτικότερα:

- Τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα αφορούν στον χαρακτηρισμό ως κακοήθειας ευρημάτων τα οποία στην πραγματικότητα είναι καλοήθη. Η κατάσταση αυτή αυξάνει το ποσοστό επανάκλησης των γυναικών για τη διενέργεια σε αυτές περαιτέρω διαγνωστικών ή επεμβατικών παρεμβάσεων, γεγονός που επιβαρύνει το κόστος του ελέγχου, αυξάνει το άγχος και την αγωνία των γυναικών ενώ δεν προσφέρει θεραπευτικό όφελος.

- Η υπερδιάγνωση αφορά στην διάγνωση μιας κακοήθειας, που ωστόσο δεν έχει κλινική αξία για την ασθενή. Ο καρκίνος του μαστού είναι μια απόλυτα ετερογενής πάθηση, η οποία μπορεί να είναι από εξαιρετικά επιθετική έως και σχετικά αθώα χωρίς να δημιουργεί νοσηρότητα στην γυναίκα για πολλά χρόνια. Έτσι, για μια ασθενή με συγκεκριμένο προσδόκιμο επιβίωσης η αναγνώριση ενός σχετικά «αθώου» καρκίνου του μαστού δεν της προσθέτει όφελος στην συνολική επιβίωση, ενώ ταυτόχρονα την επιβαρύνει με θεραπευτικές παρεμβάσεις και το αντίστοιχο οικονομικό κόστος.

Η υπερδιάγνωση του καρκίνου του μαστού παραμένει το κύριο αρνητικό αποτέλεσμα του πληθυσμιακού ελέγχου με μαστογραφία (screening). Με βάση πρόσφατους υπολογισμούς στις Ηνωμένες Πολιτείες το σχετικό ποσοστό υπερδιάγνωσης (συμπεριλαμβανομένου του μη διηθητικού πορογενούς (in situ) καρκινώματος αλλά και του διηθητικού) είναι 31%. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα σε κάθε 1000 γυναίκες που καλούνται για τον διετή έλεγχο επί 20 έτη από την ηλικία των 50 οι 15 να υπερδιαγινώσκονται⁵.

Προκειμένου να αντιμετωπιστούν τα μειονεκτήματα της μεθόδου, προτάθηκαν εναλλακτικές προσεγγίσεις από τους διάφορους οργανισμούς. Βρέθηκε λοιπόν ότι η διενέργεια μαστογραφίας σε μεγαλύτερα διαστήματα μειώνει μεν την ευαισθησία της μεθόδου, ταυτόχρονα όμως μειώνει τόσο τα ψευδώς θετικά ευρήματα, όσο και το ποσοστό υπερδιάγνωσης. Η διαπίστωση αυτή είχε ως αποτέλεσμα ορισμένες κατευθυντήριες οδηγίες να κινηθούν προς αυτή την κατεύθυνση και να προταθεί η διενέργεια του ελέγχου ανά 2 ή 3 χρόνια και μάλιστα σε πιο αυστηρά περιορισμένο ηλικιακό πλαίσιο, γεγονός που συμβάλει στην αύξηση των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων. Δηλαδή σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού να καθυστερεί η προσυμπτωματική διάγνωση.

Κάποιες άλλες οδηγίες ωστόσο, δίνουν ιδιαίτερη σημασία στην απόφαση της κάθε γυναίκας μετά από εμπειριστατωμένη και αναλυτική ενημέρωση, αφού η αντίληψη και η προσδοκία που υπάρχει από τον προληπτικό έλεγχο είναι διαφορετική. Με βάση το συγκεκριμένο μοντέλο οι γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται χωρίς να επηρεάζονται ψυχολογικά για τα υπέρ και τα κατά των μεθόδων του ελέγχου και να συναποφασίζουν για τη συμμετοχή τους ή όχι.

Αντιπαραθέσεις

Κάποιες μελέτες που πρόσφατα είδαν το φως της δημοσιότητας⁶ δεν κατέδειξαν όφελος από τη διενέργεια πληθυσμιακού ελέγχου. Εμφανίζουν, ωστόσο, πολλαπλά μεθοδολογικά σφάλματα και έτσι τα αποτελέσματά τους αμφισβητήθηκαν έντονα. Στη συντριπτική τους πλειοψηφία τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα για τον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του μαστού, όπως αναλύθηκαν έως τώρα, είναι ξεκάθαρα υπέρ της ανάγκης διενέργειάς του, γι' αυτό τέτοια προγράμματα εφαρμόζονται στις περισσότερες χώρες του κόσμου, ενώ γίνεται προσπάθεια να εντατικοποιηθούν. Στην Αμερική μια πρόσφατη μελέτη που δημοσιεύθηκε στο *Morbidity and Mortality Weekly Report*, τον Μάιο του 2015 έδειξε ότι το ποσοστό των γυναικών που συμμετέχουν και υποβάλλονται στον έλεγχο, κυμαίνεται περίπου στο 73%, ενώ το ποσοστό αυτό θα πρέπει με βάση το σχεδιασμό να φτάνει στο

80%⁷. Τα οικονομικά προβλήματα και η έλλειψη ασφάλειας κρατούν χαμηλά τα ποσοστά συμμετοχής ιδιαίτερα σε χώρες με χαμηλότερες οικονομικές δυνατότητες. Επίσης οι αντιπαραθέσεις που υπάρχουν επιδρούν στην ύπαρξη χαμηλών ποσοστών συμμόρφωσης.

Τρεις είναι οι κυριότεροι τομείς αντιπαραθέσης που υπάρχουν και αφορούν: α) τον τρόπο ελέγχου των γυναικών που έχουν μέσο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, β) την ηλικία των γυναικών έναρξης και τερματισμού του ελέγχου, καθώς και γ) τη συχνότητα ελέγχου.

Οι γυναίκες οι οποίες χρειάζονται προσυμπτωματικό έλεγχο χωρίζονται σε τρεις ηλικιακές ομάδες: 40 - 49 ετών, 50 - 59 ετών και 60 ετών και άνω. Για γυναίκες νεότερες των 40 ετών, μέσου κινδύνου για καρκίνο του μαστού δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες που να υποστηρίζουν το όφελος από το προσυμπτωματικό έλεγχο. Οι διάφορες ομάδες ειδικών δεν έχουν καταλήξει σε κοινή γραμμή όσον αφορά τον έλεγχο στις γυναίκες αυτές, αλλά αρκετοί συστήνουν την κλινική εξέταση ανά τακτά χρονικά διαστήματα ενώ υπό συζήτηση είναι και το όφελος της αυτοεξέτασης.

Οι περισσότερες διαφωνίες υπάρχουν στην ηλικιακή ομάδα 40 - 49. Ο λόγος είναι η απουσία τυχαίοποιημένων μελετών, οι οποίες να επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα προσυμπτωματικού ελέγχου σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, ενώ επιπλέον τα υπάρχοντα δεδομένα είναι αντικρουόμενα. Στην ομάδα 50 και άνω υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν σαφή μείωση της θνησιμότητας περίπου 20%⁸. Ωστόσο, μια πρόσφατη μετα- ανάλυση⁹ έδειξε ότι η μείωση αυτή είναι μικρότερη από 20% και κυμαίνεται μεταξύ 15% - 20%, ή ακόμη και 10%. Με βάση τα δεδομένα αυτά, οι υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συμφωνούν ότι στην ομάδα 40 - 49 ο έλεγχος είναι συνδυασμένη απόφαση ιατρού ασθενή, ενώ μετά τα 50 έτη υπάρχει σαφής οδηγία για έλεγχο όλων των γυναικών σε προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου.

Για την ηλικία 40 - 49, που αποτέλεσε στόχο των τελευταίων αλλαγών¹⁰ στις κατευθυντήριες οδηγίες, υπήρξε ιδιαίτερο ενδιαφέρον όχι μόνο από τους ιατρούς αλλά και από το κοινό, τα μέσα μαζικής ενημέρωσης και δικτύωσης. Αφορμή υπήρξαν οι οδηγί-

ες της US Preventive Services Task Force (USPSTF), οι οποίες χωρίς να είναι αρνητικές για τη διενέργεια screening στην ομάδα αυτή του πληθυσμού, συμβούλευαν υπέρ της συζήτησης μεταξύ ασθενούς και γιατρού για την τελική απόφαση. Για το συγκεκριμένο θέμα ωστόσο, αναμένονται και οι προτάσεις από τις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες από την European Committee Breast Cancer Initiative (ECBCI) που πρόκειται να εκδοθούν το 2017.

Όσον αφορά το μεσοδιάστημα των ελέγχων μέχρι πρόσφατα ήταν για τις Ηνωμένες Πολιτείες ετήσιο. Προτάθηκε ωστόσο η αλλαγή σε δύο χρόνια γιατί βρέθηκε ότι έτσι μειώνονται τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα στην ομάδα αυτή. Οι απόψεις για το πόσο συχνά πρέπει να διενεργείται ο έλεγχος σε διάφορες ομάδες είναι διχασμένες, με πολλούς από τους επιστημονικούς κλάδους να υιοθετούν τον διετή έλεγχο, ενώ άλλες (NCCN and ASCO) να επιμένουν στον ετήσιο έλεγχο σε όλες τις ασθενείς.

Τέλος, μεγάλο ζήτημα υπάρχει για τον έλεγχο στις ηλικίες μεγαλύτερες των 70 ετών. Γνωρίζουμε ότι μεταξύ 70 - 80 ετών 4% των γυναικών θα αναπτύξει καρκίνο του μαστού και ότι το προσδόκιμο επιβίωσης για την ηλικιακή αυτή ομάδα είναι 12 - 14 έτη κατά μέσο όρο. Υπάρχουν μελέτες οι οποίες υπολογίζουν ότι διενέργεια προσυμπτωματικών ελέγχων μετά την ηλικία των 70 οδηγεί σε 50 % μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο¹¹.

Φαίνεται λοιπόν ορθότερο ότι η γενική κατάσταση των ατόμων και το προσδόκιμο ζωής πρέπει να συνυπολογίζεται, και όχι να αποκλείονται από τον έλεγχο γυναίκες μετά από μια συγκεκριμένη ηλικία.

Προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου

Στο τμήμα αυτό της ανασκόπησης κρίνεται σκόπιμη η παράθεση των οδηγιών από τις μεγαλύτερες επιστημονικές ομάδες που ασχολούνται με τον καρκίνο του μαστού καθώς και ορισμένες εθνικές οδηγίες. Από την παράθεση αυτή φαίνεται η μεγάλη απόκλιση των απόψεων που υπάρχει.

USPSTF (US Preventive Services Task Force)

Τον Ιανουάριο του 2016 η USPSTF δημοσίευσε τις τελικές οδηγίες για το screening του καρκίνου του μαστού⁴ στις οποίες συμπεριλαμβάνονται τα παρακάτω:

- Συστήνεται ανά διετία έλεγχος με screening μαστογραφία για τις γυναίκες 50 έως 74 ετών.
- Δεν απαιτείται τακτικός έλεγχος με screening μαστογραφία στις γυναίκες 40-49 ετών (grade C recommendation). Η απόφαση ωστόσο να γίνει έλεγχος ανά διετία με μαστογραφία αποτελεί εξατομικευμένη απόφαση με βάση τα χαρακτηριστικά του ασθενή, και λαμβάνοντας υπόψη τις απόψεις του για το screening, αφού του εξηγηθούν αναλυτικά τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της μεθόδου.
- Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας και τους κινδύνους του screening με μαστογραφία σε γυναίκες μεγαλύτερες των 75 ετών.
- Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την τεκμηρίωση μεγαλύτερου οφέλους ή κινδύνου από τη διενέργεια ψηφιακής ή μαγνητικής μαστογραφίας αντί για μαστογραφία με φιλμ ως μεθόδου πληθυσμιακού ελέγχου για τον καρκίνο του μαστού.
- Δεν υπάρχει ανάγκη για επίδειξη της αυτοεξέτασης από τους κλινικούς ιατρούς στις ασθενείς (grade D recommendation). (Αυτή η οδηγία βασίστηκε σε μελέτες οι οποίες δεν έδειξαν μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού με τη μέθοδο αυτή, ενώ αντίθετα οδήγησαν σε περαιτέρω απεικονιστικές εξετάσεις ή βιοψίες).
- Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας και των κινδύνων της κλινικής εξέτασης του μαστού πέραν του screening με μαστογραφία σε γυναίκες 40 ετών ή μεγαλύτερες.

ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists)

Όσον αφορά το Αμερικάνικο κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων ACOG σε αντίθεση με τις παραπάνω οδηγίες συστήνει ότι στο πλαίσιο της επίγνωσης του σώματος και του μαστού μπορεί να περιλαμβάνεται και η αυτοεξέταση¹².

Το ACOG επίσης συνεχίζει να εμμένει στις υπάρχουσες οδηγίες οι οποίες περιλαμβάνουν τα ακόλουθα⁵:

- Μαστογραφία Screening κάθε 1 - 2 χρόνια για γυναίκες 40 - 49 ετών.

- Μαστογραφία Screening κάθε χρόνο για γυναίκες ίσες ή μεγαλύτερες των 50 ετών

United Kingdom - NHS (National Health Service)

Με βάση τις υπάρχουσες οδηγίες από το Ηνωμένο Βασίλειο, screening πρόγραμμα με μαστογραφία προσφέρεται σε γυναίκες ηλικίας 50 - 70. Ωστόσο, το Εθνικό σύστημα υγείας της, NHS (National Health Service) βρίσκεται στη διαδικασία της επέκτασης του προγράμματος στο πλαίσιο μελέτης, προσφέροντας έλεγχο σε ορισμένες γυναίκες ηλικίας 47 - 50 και 70 - 73. Οι γυναίκες καλούνται για έλεγχο μεταξύ των 50ων και 53ων γενεθλίων, αν και ορισμένες θα κληθούν από την ηλικία των 47. Μπορεί ωστόσο, ορισμένες γυναίκες να κληθούν για εξέταση πριν την ηλικία των 50 ετών, αν έχουν υψηλότερο από το μέσο όρο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Οι προσκλήσεις για έλεγχο σταματούν στα 70 έτη, ωστόσο, υπάρχει δυνατότητα ελέγχου η οποία κανονίζεται με τις κατά τόπους μονάδες ελέγχου.

American Cancer Society (ACS)

Η American Cancer Society (ACS) ανανέωσε τις κατευθυντήριες οδηγίες τον Οκτώβριο του 2015¹³ και βρίσκεται σε διαδικασία ανανέωσης των οδηγιών για γυναίκες υψηλού κινδύνου που παραμένουν ως έχουν από το 2007¹².

Θεωρεί την εξέταση του μαστού αποδεκτή επιλογή στα πλαίσια της αυτοεξέτασης σε συστηματική μηνιαία βάση ή τυχαία. Οι γυναίκες θα πρέπει να διδάσκονται μετά το 20 τους έτος, τα οφέλη και τα προβλήματα που μπορεί να δημιουργήσει η μέθοδος και να αναφέρουν οποιοδήποτε σύμπτωμα σε κλινικό ιατρό. Η ACS ωστόσο, δεν συστήνει την κλινική εξέταση του μαστού ως μέθοδο προσυμπτωματικού ελέγχου.

Για τη μαστογραφία συστήνει τα ακόλουθα:

- Οι γυναίκες θα πρέπει να ξεκινούν τακτικό έλεγχο από την ηλικία των 45 ετών (strong recommendation)
- Οι γυναίκες ηλικίας 45 - 54 ετών θα πρέπει να ελέγχονται ετησίως (qualified recommendation).
- Οι γυναίκες 55 ετών ή μεγαλύτερες θα πρέπει να ελέγχονται ανά διετία, ενώ θα πρέπει να τους παρέχεται η δυνατότητα υπηρεσιών ελέγχου εφόσον το επιλέξουν (qualified recommendation).

- Οι γυναίκες θα πρέπει να έχουν την ευκαιρία ετησίου ελέγχου για τα έτη 40-44 (qualified recommendation).

- Οι γυναίκες θα πρέπει να συνεχίζουν τον έλεγχο με screening μαστογραφία όσο βρίσκονται σε καλή κατάσταση και έχουν προσδόκιμο επιβίωσης μεγαλύτερο από δεκαετία (qualified recommendation).

Das deutsche Gesundheitssystem

Στη Γερμανία ο έλεγχος screening για τον καρκίνο του μαστού προσφέρεται δωρεάν σε όλες τις γυναίκες 50 έως 69 ετών κάθε 2 έτη.

Η συμμετοχή είναι εθελοντική και καλύπτεται από τα Ασφαλιστικά Ταμεία. Στις γυναίκες αυτές στέλνεται επιστολή για να πραγματοποιήσουν μαστογραφία στα τοπικά Κέντρα μαστογραφικού ελέγχου. Στην επιστολή συστήνεται πιθανή ώρα και ημέρα ελέγχου. Ωστόσο, οι γυναίκες έχουν δικαίωμα επιλογής να πραγματοποιήσουν ή όχι τη μαστογραφία τους.

Πριν τη διενέργεια της, κάθε γυναίκα έχει δικαίωμα να ζητήσει ραντεβού με τον ιατρό για να ενημερωθεί για τα υπέρ και τα κατά της εξέτασης.

Εάν η γυναίκα επιλέξει να μην πραγματοποιήσει τη μαστογραφία, καινούργια επιστολή θα της σταλεί μετά από δύο έτη εκτός κι αν δηλώσει ότι δεν επιθυμεί περαιτέρω ενημέρωση.

Οι γυναίκες ωστόσο που αρνούνται τον προσυμπτωματικό έλεγχο, στο πλαίσιο του οργανωμένου πληθυσμιακού ελέγχου, δεν χάνουν το δικαίωμα περίθαλψης σε περίπτωση που αναπτύξουν στο μέλλον καρκίνο του μαστού και καλύπτονται για τις θεραπευτικές πράξεις από το Ασφαλιστικό τους Ταμείο.

NCCN (National Comprehensive Cancer Network)

Στις οδηγίες από το NCCN η αρχική προσέγγιση των ασθενών γίνεται με τη λήψη του ιστορικού και κλινική εξέταση. Γυναίκες υποψήφιες για screening είναι αυτές οι οποίες είναι ασυμπτωματικές και δεν έχουν ευρήματα κατά την κλινική εξέταση, διαφορετικά υποβάλλονται σε διαγνωστική προσέγγιση.

Αρχικά αξιολογείται ο κίνδυνος για καθεμία από τις γυναίκες και χωρίζονται σε αυτές που είναι αυ-

ξημένου κινδύνου οι οποίες ακολουθούν ιδιαίτερη αντιμετώπιση και σ' αυτές που είναι μέσου κινδύνου.

Στις γυναίκες μέσου κινδύνου 25 - 40 ετών θα πρέπει να προσφέρεται κλινική εξέταση κάθε ένα έως τρία χρόνια και θα πρέπει να συμβουλευονται για επαγρύπνηση σε σχέση με θέματα ελέγχου για τον καρκίνο του μαστού.

Σε γυναίκες μεγαλύτερες των 40 ετών θα πρέπει να προσφέρεται προσδιορισμός του κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, και κλινική εξέταση ετησίως. Οι γυναίκες αυτές υποβάλλονται σε screening μαστογραφία ετησίως και ενημερώνονται για την ανάγκη επαγρύπνησης για τον καρκίνο του μαστού.

Η ψηφιακή μαστογραφία αναφέρεται ότι ωφελεί τις γυναίκες με πυκνούς μαστούς, ενώ στις τελευταίες οδηγίες του 2016 αναφέρεται και η τομοσύνθεση για την κατηγορία αυτή των γυναικών επειδή βελτιώνει τη διάγνωση, και μειώνει το ποσοστό επανάκλησης των γυναικών. Υπάρχουν ωστόσο, σκέψεις σχετικά με την ανάγκη μείωσης της ακτινοβολίας. Η μαγνητική μαστογραφία ως μέθοδος προσυμπτωματικού ελέγχου, θα πρέπει να συνεχίσει να προσφέρεται σε γυναίκες ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου, ωστόσο επισημαίνονται οι προβληματισμοί του FDA σχετικά με τη συγκέντρωση γαδολινίου στον εγκέφαλο.

Ελληνικά δεδομένα

Η παρούσα ανασκόπηση δεν ενέχει θέση κατευθυντηρίων οδηγιών για τον Ελλαδικό χώρο.

Δυστυχώς στην Ελληνική πραγματικότητα δεν υπάρχει οργανωμένο πρόγραμμα πληθυσμιακού προσυμπτωματικού ελέγχου των γυναικών με μαστογραφία. Ουσιαστικά εξετάζονται μόνον οι γυναίκες που θα αναζητήσουν έλεγχο. Τον τελευταίο καιρό γίνεται προσπάθεια από το Υπουργείο Υγείας για έναρξη πληθυσμιακού ελέγχου και στην χώρα μας. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2017 που αναμένεται από την ECBIC θα βοηθήσουν.

Η μελέτη και η αξιολόγηση των Διεθνών δεδομένων μπορεί να προσφέρει έναν αλγόριθμο για την καθημερινή πρακτική μας. Η απλή αντιγραφή των κατά τόπους Ευρωπαϊκών οδηγιών για τριετή έλεγχο 50 - 70 ετών με μοναδικό στόχο τη μείωση των

δαπανών στα ασφαλιστικά ταμεία δεν θα πρέπει να εκλαμβάνεται ως ορθή άσκηση ιατρικής.

Επιπλέον παρά τις προσπάθειες ενημέρωσης και ευαισθητοποίησης των γυναικών, μόνο ένα μικρό ποσοστό πληθυσμού τελικά ελέγχεται και μάλιστα σε όποια διαστήματα αυτές αποφασίσουν. Η απουσία δε κοινής και ξεκάθαρης γραμμής, έχει ως αποτέλεσμα η κάθε γυναίκα να ακολουθεί τον έλεγχο που της προτείνεται από τον όχι και τόσο καλά ενημερωμένο, πιθανώς, ιατρό που θα συστήσει τον έλεγχο.

Ο ιατρός που καλείται να δώσει οδηγίες στην Ελλάδα για τον έλεγχο, θα πρέπει να έχει υπόψη του τις παραπάνω ιδιαιτερότητες και να είναι σε θέση να ταξινομήσει τις γυναίκες με βάση τον κίνδυνο που έχουν. Για τις γυναίκες μέσου κινδύνου θα πρέπει να πραγματοποιείται σωστή ενημέρωση σχετικά με τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των μεθόδων και για τη συχνότητα του ελέγχου να προτείνει τον καλύτερο δυνατό έλεγχο στις γυναίκες αυτές, δεδομένου ότι το κόστος και η οικονομική επιβάρυνση βαρύνει σχεδόν αποκλειστικά τις ίδιες.

Μια προσέγγιση, λοιπόν, για την Ελληνική πραγματικότητα είναι ο ετήσιος έλεγχος με μαστογραφία όλων των γυναικών 40 - 55 ετών και από την ηλικία των 55 ετών σε αυτές που το προσδόκιμο επιβίωσης υπερβαίνει τα δέκα έτη.

Η μαστογραφία αναφοράς μεταξύ 35 και 40 ετών αποτελεί ένα σημαντικό διαγνωστικό και συγκριτικό εργαλείο, από 55 ετών και άνω.

Η κλινική εξέταση θα πρέπει να προσφέρεται σε κάθε γυναίκα 35 ετών και πάνω που προσέρχεται για προληπτικό έλεγχο παράλληλα με την κλινική αξιολόγηση του κινδύνου και τη σύσταση για αυτοεξέταση στα πλαίσια της αυτογνωσίας, ενώ σε υπερηχογράφημα θα πρέπει να υποβάλλονται οι γυναίκες με πυκνούς μαστούς.

Η τομοσύνθεση, εφόσον υπάρχει η δυνατότητα διενέργειας, είναι μια εξαιρετικά καλή προσέγγιση σε γυναίκες με πυκνούς μαστούς, ανεξαρτήτως ηλικίας. Και απ' ότι φαίνεται θα συμπεριληφθεί στις νέες κατευθυντήριες οδηγίες της Ε.Ε. Το υπερηχογράφημα παραμένει συμπληρωματική εξέταση της μαστογραφίας.

Το σύστημα αυτοματοποιημένου υπερηχογραφικού ελέγχου (ABUS) βρίσκεται υπό μελέτη. Η

μαγνητική μαστογραφία επίσης αποτελεί συμπληρωματική εξέταση και θα πρέπει να διενεργείται πέρα από το διαγνωστικό κομμάτι ως μέθοδο screening σε γυναίκες με ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο.

Η οργάνωση και η πιστοποίηση κέντρων που θα μπορούσαν να παρέχουν ολοκληρωμένο έλεγχο στις γυναίκες σε κόστος που να μπορεί να καλύπτε-

ται από τα ασφαλιστικά ταμεία θα ήταν μια πιθανή αρχική προσέγγιση, ενώ απαραίτητη είναι η ανάγκη για οργάνωση και διενέργεια ενός οργανωμένου εθνικού πληθυσμιακού προσυμπτωματικού ελέγχου με μαστογραφία στην Ελλάδα το οποίο ανάλογα με οικονομικές δυνατότητες του κράτους, θα καθορίσει και τον πληθυσμό που θα υποβάλλεται σε έλεγχο αλλά και τη συχνότητα. ☺

Take home messages

- Η αξία του προσυμπτωματικού πληθυσμιακού ελέγχου έχει αποδειχτεί μέσω της μείωσης της θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού.
- Η μαστογραφία αποτελεί την αποδεδειγμένα αξιόπιστη εξέταση για διενέργεια screening
- Νεότερες απεικονιστικές τεχνικές χρησιμοποιούνται κυρίως διαγνωστικά.
- Η ανασκόπηση των διεθνών δεδομένων μπορεί να προσφέρει έναν αλγόριθμο για την καθημερινή πρακτική

Screening for breast cancer

Synopsis

Breast cancer is the most common malignancy among women worldwide. However, despite the increasing prevalence, the mortality is steadily decreasing mainly, because of the screening programs.

Mammography is the fundamental examination of screening. During the years, clinical examination and self-examinations were found to play a role in early detection. Newer methods, such as ultrasounds, digital mammography and tomosynthesis are commonly used in everyday diagnostic settings. Magnetic Resonance Imaging is a highly sensitive examination which is currently used for screening only the high risk populations. The importance of the screening program has been proven by the decreased mortality seen through the years. Nevertheless, the disadvantages of these programs are related to the cost, to the false positive results and to the over diagnosis of the problem. Moreover, some studies failed to show any benefit from screening and although there were many methodological pitfalls and bias, many people used them against screening with mammography. In the existing guidelines there is a disagreement for the type of the examination to be used, when to start, when to finish and how often to do the screening. There is no doubt however for the benefits and the importance of screening.

Unfortunately, in Greece official screening strategy for ca of the breast does not exist. The purpose of this review is to provide useful information and encourage the providers of medical care in Greece to develop screening guidelines for the early detection of breast cancer.

KEYWORDS: Breast cancer, screening, mammography, guidelines

References

1. American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2016. <http://www.cancer.org/acs/groups>.
2. Paci E and E.W. Group. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *J Med Screen*, 2012; 19 Suppl 1: p. 5 - 13.
3. Gotzsche PC, Jorgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(6); p. CD001877.
4. Force, U.S.P.S.T., Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 2009; 151(10): p. 716 - 26, W - 236.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists, Practice bulletin no. 122: Breast cancer screening. *Obstet Gynecol*, 2011; 118(2 Pt 1): p. 372 - 782.
6. Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ*, 2014; 348: p. g366.
7. Sabatino SA, White MC, Thompson TD, Klumbunde CN. Cancer screening test use - United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2015. 64(17): p. 464 - 468.
8. Independent, U.K.P.o.B.C.S., The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*, 2012; 380(9855): p. 1778 - 1786.
9. Irvin VL, Kaplan RM. Screening mammography & breast cancer mortality: meta-analysis of quasi-experimental studies. *PLoS One*, 2014; 9(6): p. e98105.
10. Siu AL, U.S.P.S.T. Force. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*, 2016; 164(4): p. 279 - 296.
11. de Glas NA, de Craen AJM, Bastiaannet E, Op't Land EG, Kiderlen M, van de Water W, et al. Effect of implementation of the mass breast cancer screening programme in older women in the Netherlands: population based study. *BMJ*, 2014; 349: p. g5410.
12. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*, 2007; 57(2): p. 75 - 89.
13. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YC et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA*, 2015; 314(15): p. 1599 - 1614.

Πορογενές καρκίνωμα in situ. Διάγνωση και θεραπευτικές επιλογές

Δημήτριος Κεραμόπουλος¹, Αντώνης Κεραμόπουλος²

¹Γυναικολόγος - Χειρουργός Μαστού, συνεργάτης Κέντρου Μαστού Ιασώ

²Γυναικολόγος Ογκολόγος (Επ.Καθ.), Υπεύθυνος Κέντρου Μαστού Ιασώ

Περίληψη

Το Πορογενές καρκίνωμα μαστού, είναι μία προκαρκινική μη διηθητική βλάβη σε γυναίκες > 30 ετών (πιο συχνά μεταξύ 40-60 ετών), η οποία σπάνια δίνει συμπτώματα. Παλαιότερα η εμφάνιση πορογενούς καρκινώματος μαστού ήταν σπάνια (περίπου 1-2%), με την εκτεταμένη όμως χρήση της μαστογραφίας η συχνότητα του αυξήθηκε στο 15-25% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού. Αναγνωρίζεται με την εμφάνιση ενός ογκιδίου ή σκληρίας αλλά συνήθως είναι εύρημα της μαστογραφίας η οποία άλλες φορές δείχνει ογκίδιο και άλλες φορές αποτιτανώσεις ή αρχιτεκτονική ανωμαλία. Η ηλικία της ασθενούς, το μέγεθος της βλάβης, τα χειρουργικά όρια μετά την εξαίρεση αλλά και κυρίως το grading (ταξινόμηση ανάλογα με την διαφοροποίηση και νέκρωση των καρκινικών κυττάρων) αποτελούν τα κριτήρια για την κατάταξη των περιπτώσεων πορογενούς καρκινώματος in situ σε 3 κατηγορίες. 1) Υψηλού κινδύνου 2) Μεσαίου κινδύνου 3) Χαμηλού κινδύνου. Τα αποτελέσματα εξαρτώνται από την χειρουργική επέμβαση, η εκτίμηση της οποίας γίνεται από τα ποσοστά της τοπικής υποτροπής (Lr-Local recurrence) σε DCIS ή διηθητικού καρκίνου μαστού (IBC- invasive breast cancer) μετά την εξαίρεση του. Η ακτινοθεραπεία επίσης παίζει σημαντικό ρόλο στη συμπληρωματική θεραπεία μειώνοντας κατά 50% την υποτροπή στις περιπτώσεις μεγάλου κινδύνου. Η θνησιμότητα είναι χαμηλότερη του 1%. Θα προσπαθήσουμε μελετώντας τα κυριότερα, από τα πολλά δεδομένα, να βοηθήσουμε στη λήψη απόφασης για την καλύτερη θεραπεία του πορογενούς καρκινώματος in situ.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Πορογενές καρκίνωμα in situ, διάγνωση, θεραπεία

Corresponding author

Α. Δ. Κεραμόπουλος, Ρηγίλλης 8, 106 74, Κολωνάκι, Αθήνα, Τηλ: 210 72 28 882, Fax: 210 72 36 474,

E - mail: tonker1945@hotmail.com

Ορισμός - επιδημιολογία

Το πορογενές καρκίνωμα *in situ* (DCIS) χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων σε ένα ή περισσότερους πόρους χωρίς να διηθούν την βασική μεμβράνη ή να ανευρίσκονται έξω από τον πόρο¹.

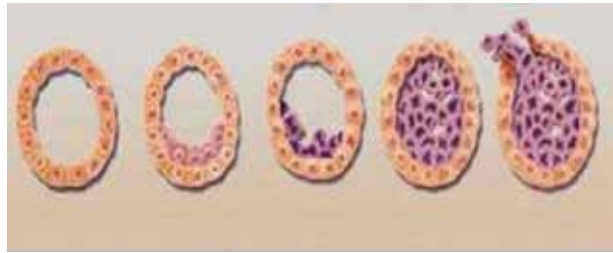
Εάν δεν ληφθεί κάποια θεραπεία για το DCIS υπάρχει πιθανότητα να διηθήσει την βασική μεμβράνη του πόρου και να γίνει διηθητικός καρκίνος μαστού (IBC). **Εικόνα 1**

Παλαιότερα η διάγνωση γινόταν με την φυσική εξέταση και τους παλαιότερους τύπους απεικόνισης του μαστού, με αποτέλεσμα το DCIS να αποτελεί το 1% των καρκίνων του μαστού. Με την ευρεία χρήση της ψηφιακής μαστογραφίας και της εξέτασης των ασυμπτωματικών γυναικών (screening) η συχνότητα αυξήθηκε στο 20%².

Η συχνότητα του DCIS προοδευτικά αυξάνεται από τα 40 έτη και φτάνει σε plateau στην ηλικία των 60 ετών³.

Ο Tabar υποστηρίζει ότι το DCIS είναι πρόμιος καρκίνος της τελικής πορολοβιδιακής μονάδας (TDLU). Πιστεύει ότι όποτε κάποιος χρησιμοποιεί τον όρο DCIS θα πρέπει να αισθάνεται «άσχημα» (επισημονικά) αφού η θέση ανάπτυξης είναι στη πορολοβιδιακή μονάδα και όχι στους βασικούς πόρους. Υποστηρίζει ότι στις περισσότερες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού η νόσος είναι τοπική ευθύς εξ' αρχής. Προτείνει αντί αυτού τη διάκριση των νεοπλασιών σε AAB Acinar Adenocarcinoma of the Breast (within the TDLU) και DAB Ductal Adenocarcinoma of the Breast (within the duct) και ότι η άριστη προσέγγιση της έκτασης της νόσου νωρίς στη φυσική ιστορία της (screening, απεικονίσεις, σωστή εγχείρηση, σωστή παθολογοανατομική εξέταση) είναι κατά πολύ οικονομικότερη και αποτελεσματικότερη από την αναζήτηση της βιολογίας των νεοπλασιών (ενδογενείς τύποι καρκίνου μαστού, ανοσοιστοχημεία, πρωτεομική κτλ.) Η πρόγνωση σε ένα AAB είναι συνήθως άριστη, αντίθετα με ένα DAB⁹.

Στο Μαϊάμι (31st Breast cancer conference) το 2014 πραγματοποιήθηκε μία αντιπαράθεση μεταξύ Dixon και Borgen για το εάν η νόσος θα έπρεπε να μετονομαστεί σε DIN (ductal intraepithelial neoplasia), να καταργηθεί η λέξη καρκίνωμα από την περιγραφή όπως προσφάτως έγινε με το λοβιακό καρκίνωμα *in situ* (LCIS σε LIN 1,2,3). Υποστηρίζεται ότι αφού δεν



Εικόνα 1: Φυσιολογικό ► Υπερπλασία ► Ατυπία ► DCIS ► Διηθητικό Ca

είναι θανατηφόρος νόσος να μην θεωρείται καρκίνος αλλά μη καρκινική βλάβη. Ως εκτούτου τα DCIS δεν συμπεριλαμβάνονται στις στατιστικές αναλύσεις του καρκίνου του μαστού. Συνεχίζει πάντως μέχρι και σήμερα να περιγράφεται ως DCIS και να αναγνωρίζεται σαν στάδιο 0 στο TNM⁴.

Διάγνωση

Το DCIS συνήθως ανευρίσκεται με την screening μαστογραφία ως όγκος με ή χωρίς αρχιτεκτονική ανωμαλία.

Στη μαστογραφία το 80 - 90% παρουσιάζεται με μικροαποπιτανώσεις συρρέουσες⁵.

Η μαγνητική μαστογραφία μπορεί να προσφέρει στην διάγνωση, με την ανίχνευση μάζας μικρού όγκου με αναφερόμενη ευαισθησία στο 77 - 90%. Η μαγνητική μαστογραφία όμως δεν διακρίνει τις αποπιτανώσεις⁶.

Η κλινική εξέταση δεν μπορεί να διαγνώσει το DCIS διότι μόνο το 13% των DCIS παρουσιάζουν συμπτώματα (π.χ. κάψα, ρύση από θηλή ή Page)⁷.

Η διάγνωση βέβαια τίθεται με την ιστολογική εξέταση της βλάβης. Συνήθως γίνεται εξαίρεση της βλάβης μετά τον εντοπισμό της, με την μαστογραφία ή τους υπερήχους ή σπάνια με MRI μαστογραφία, με ειδικό συρμάτινο οδηγό.

Υπάρχουν και ελάχιστα επεμβατικές μέθοδοι διάγνωσης του DCIS όπως η βιοψία δια λειπτής βελόνας (FNA), η βιοψία με κόππουσα εκτοξευόμενη βελόνα (core biopsy - CNB) και η βιοψία με ειδική αναρροφητική βελόνα (vacuum assisted needle biopsy-VANB).

Οι μέθοδοι αυτοί χρειάζονται συνήθως στερεοταξία ή υπερηχογραφική καθοδήγηση.

Η FNA έχει πολλά ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα και δεν συστήνεται πια σε συμπαγείς βλάβες, ενώ

Πίνακας 1. Ο προγνωστικός δείκτης Van Nuys

Βαθμολογία	1	2	3
Μέγεθος όγκου	< 15 χιλ	16 - 40 χιλ	> 40 χιλ
Εγχειρητικά όρια	> 10 χιλ	1 - 9 χιλ	< 1 χιλ
Διαφοροποίηση	Grade1-2 χωρίς Νέκρωση	Grade1-2 με Νέκρωση	Grade 3
Ηλικία	> 60	40 - 60	< 40

Πίνακας 2. Θεραπευτικές επιλογές για πορογενές καρκίνωμα *in situ*

ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΓΙΑ DCIS		
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ	Μαστεκτομή	με ή χωρίς λεμφαδένες ή SN με ή χωρίς TAM
	Ογκεκτομή	με ή χωρίς λεμφαδένες ή SN με ή χωρίς TAM
Με ή χωρίς ακτινοθεραπεία (Το 35% σήμερα μόνο ογκεκτομή)		

SN: φρουρός λεμφαδένας

TAM: ταμοξιφαίνη

οι CNB και VANB κάνουν ιστολογική ταυτοποίηση αλλά εκτός από τα ψευδώς αρνητικά δεν διακρίνουν την πιθανή διήθηση και τα όρια της βλάβης⁸.

Είναι επίσης γεγονός ότι παρατηρείται πολυκεντρικότητα σε ποσοστό μέχρι 45% και αμφοτεροπλευρότητα μέχρι 41% ενώ ο Lagios⁹ αναφέρει συνύπαρξη στο 21% πολυκεντρικών DCIS διηθητικών καρκίνων μαστού (IBC)¹⁰.

Σε γυναίκες που απεβίωσαν από άλλη αιτία εκτός από Ca μαστού η νεκροψία έδειξε συχνότητα του DCIS μέχρι 23% και IBC 1-2%¹¹.

Προγνωστικός δείκτης VNPI (van nuys prognostic index)

Ο VNPI καθιερώθηκε από τον Silverstein το 1996 προκειμένου να καθοριστεί η απόφαση για θεραπεία του DCIS ανάλογα με τα όρια, το μέγεθος του όγκου και την παθολογική ταξινόμηση σε μεγάλο, μέτριο και χαμηλό κίνδυνο ανάλογα με την πυρηνική ατυπία (nuclear grade) και την νέκρωση των κυττάρων. Το 2003 στους προγνωστικούς παράγοντες προστάθηκε και η ηλικία¹².

Η θεραπεία σε πολλά κέντρα γίνεται ανάλογα με το VNPI (**Πίνακας 1**), το οποίο δείχνει τη βαρύτητα της βλάβης και την πιθανότητα υποτροπής στο μέλλον.

Θεραπεία για πορογενές καρκίνωμα *In Situ*

Στο DCIS στόχος της θεραπείας δεν είναι η επιβίωση, αλλά η αποφυγή της δημιουργίας διηθητικού καρκίνου μαστού στο μέλλον. Πρέπει λοιπόν να χρησιμοποιούμε τη βέλτιστη θεραπευτική μέθοδο διότι το DCIS είναι νόσος πολυπαραγοντική και ετερογενής.

Στον **Πίνακα 2** περιγράφονται οι θεραπευτικές μέθοδοι, οι οποίες αποτελούν συνδυασμό χειρουργικής επέμβασης με ή χωρίς ακτινοθεραπεία, με ή χωρίς λεμφαδενικό καθαρισμό ή φρουρό λεμφαδένα με ή χωρίς προφυλακτική ορμονοθεραπεία.

Η θεραπεία στις περιπτώσεις μαστεκτομής περιλαμβάνει επίσης και την αισθητική αποκατάσταση (ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη).

Το ποσοστό της τοπικής υποτροπής σε DCIS ή IBC αξιολογεί την εφαρμοσθείσα θεραπεία. Φαίνεται ότι το ποσοστό αυτό εξαρτάται κυρίως από τα όρια εκτομής του όγκου και το grading αλλά και την εφαρμο-

Πίνακας 3. Ποσοστά υποτροπών ανάλογα με τα όρια, το VNPI, το είδος της επεμβάσεως και την εφαρμογή ακτινικής θεραπείας ή όχι. Η ακτινοθεραπεία μειώνει την υποτροπή κατά 50%. Η Μαστεκτομή έχει το μικρότερο ποσοστό υποτροπής

	Αρ.περιπ.	Όρια	Υποτροπή Grade 3(HR)	Υποτροπή Grade1-2(LR)	Τύπος επέμβασης	Ακτινοθεραπεία
Khan S ¹³	720	< 1 χιλ.	70%	51%	ογκεκτομή	Χωρίς IR
	596	> 1 χιλ.	35%	13%	ογκεκτομή	Χωρίς IR
NSABP-B-17 ¹⁴ 80% (διάγνωση με μαστογραφία 70% μ.δ <1εκ.)	414		Υποτροπή γενικά 32% 17% διήθηση (IBC) 14% DCIS		ογκεκτομή	Χωρίς IR
	404		Υποτροπή γενικά 16% 7,7% διήθηση (IBC) 8% DCIS		ογκεκτομή	Με IR
Silverstein ¹²	84			3,6%	ογκεκτομή	Με IR
Lagios VNPI 4,5 ή 6	291			7.3%	ογκεκτομή	Χωρίς IR
VNPI=7	101	≥3 χιλ.		14%	ογκεκτομή	Με IR
	161			29%	ογκεκτομή	Χωρίς
	119			16%	ογκεκτομή	Χωρίς
VNPI 10,11 ή 12	58			53%	ογκεκτομή	Με IR
	56			92%	ογκεκτομή	Χωρίς
Σύνολο	563			2,3%	μαστεκτομή	Χωρίς
Περιπτώσεων (1 673)	421			18%	ογκεκτομή	Με IR
Silverstein ^{12,15,17} Lagios	689			29%	ογκεκτομή	Χωρίς

VNPI -Van Nuys prognostic index

IR -Irradiation (ακτινοθεραπεία)

IBC- Invasive breast cancer (Διηθητικό καρκίνωμα μαστού)

γή μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας. Στο εκτεταμένο DCIS υπάρχει IBC που δεν ανευρίσκεται στο 5-20% των περιπτώσεων¹².

Ο Khan S (2016)¹³ μελέτησε 720 γυναίκες με εγχειρητικά όρια <1 χιλ και βρήκε ότι στην ομάδα γυναικών με υψηλό βαθμό πυρηνικής ατυπίας (HG-high grade-3) το ποσοστό υποτροπής ήταν 70% ενώ στην ομάδα γυναικών με μέτρια ή χαμηλή πυρηνική ατυπία (LG-low grade-1,2) το ποσοστό υποτροπής ήταν 51%. Σε 596 γυναίκες με όριο >1χιλ, βρέθηκε ότι στην ομάδα HG (υψηλού πυρηνικής ατυπίας-HG) ποσοστό υποτροπής 35% ενώ στην ομάδα με μέτρια ή χαμηλή πυρηνική ατυπία το ποσοστό υποτροπής ήταν 13%. Όλες οι γυναίκες υπεβλήθησαν σε ογκεκτομή χωρίς ακτινοβολία (Πίνακας 3).

Στη μελέτη NSABP-B-17¹⁴ περιλαμβάνονται 818 γυναίκες με DCIS Το 80% διαγνώθηκε με την μαστογραφία και το 70% των όγκων ήταν ≤1εκ. Όλες υπεβλήθησαν σε ογκεκτομή και μετά τυχαίωση σε ακτινοβολία ή μη (404 και 414 αντιστοίχα), μελετήθηκε η επίδραση της ακτινοβολίας στην τοπική υποτροπή και διαπιστώθηκε ότι στις περιπτώσεις όπου δεν έγινε ακτινοβολία υποτροπίασε το 23% των γυναικών και εμφάνισε διηθητικό καρκίνωμα (IBC) το 17% και DCIS το 14%. Στις περιπτώσεις όμως όπου έγινε ακτινοβολία υποτροπίασε το 16% των γυναικών ενώ εμφάνισε διηθητικό καρκίνωμα το 7,7% και DCIS το 8% αντιστοίχα (Πίνακας 3).

Ο Silverstein στο πανεπιστήμιο της Νότιας Καλιφόρνιας, ασχολείται από ετών με το DCIS. Έχει εισά-

γει το VNPI και χρησιμοποιώντας αυτό το εργαλείο επιλογής ασθενών παρουσίασε τα αποτελέσματα από ικανό αριθμό περιπτώσεων με DCIS. Ο αριθμός των περιπτώσεων είναι τέτοιος που έχει την στατιστική δύναμη για εξαγωγή έγκυρων αποτελεσμάτων. Σε 375 γυναίκες με VNPI 4,5 ή 6 οι 291 υπεβλήθησαν σε εξαίρεση όγκου ενώ οι 84 υπεβλήθησαν σε ογκεκτομή και ακτινοθεραπεία.

Τα ποσοστά τοπικής υποτροπής ήταν 7,2% και 3,6% αντίστοιχα. Όταν το VNPI είναι 7 και τα όρια ≥ 3 χιλ σε 119 περιπτώσεις η τοπική υποτροπή ήταν 16% με απλή ογκεκτομή χωρίς ακτινοθεραπεία. Όταν όμως το VNPI είναι 10,11 ή 12 σε 114 περιπτώσεις από τις οποίες οι 56 υπεβλήθησαν μόνο σε ογκεκτομή και οι 58 υπεβλήθησαν και σε ακτινοθεραπεία τα ποσοστά υποτροπής ήταν 92% και 53% αντίστοιχα. Η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική με p -value=0.0002.

Άλλη μελέτη συμπεριέλαβε 1673 γυναίκες με DCIS εκ των οποίων οι 563 υπεβλήθησαν σε μαστεκτομή, οι 421 σε ογκεκτομή και ακτινοβολία και οι 689 σε ογκεκτομή μόνο. Τα ποσοστά τοπικής υποτροπής ήταν 2,3%, 18% και 29% αντίστοιχα στατιστικώς σημαντικά με p -value= 0,0001 σε όλα. (Πίνακας 3). Οι διαφορές αυτές αφορούν την τοπική υποτροπή και όχι την θνησιμότητα που είναι μη στατιστικά σημαντική σε κάθε μέθοδο¹⁵.

Ο Silverstein αντίθετα με την Morrow δίνει μεγάλη έμφαση στα όρια. Εάν το όριο είναι 2-3χιλ ο Silverstein επαναχειρουργεί και πολλές φορές προβαίνει σε μαστεκτομή. Η Monica Morrow και Dixon υποστηρίζουν ότι το 25-30% των περιπτώσεων Ca μαστού χρειάζεται επανεγχείρηση, επειδή όμως στο 50% τα όρια είναι αρνητικά θεωρούν ότι οι επανεγχειρήσεις είναι σχετικά περιττές^{16,17}. ☹

Take home messages

- Το DCIS παρουσιάζεται στις τελικές πορολοβιδιακές μονάδες (TDLUs) χωρίς να διηθεί το περίξ στρώμα. Πολλές φορές η βλάβη μπορεί να είναι πολυκεντρική η αμφοτερόπλευρη ή μπορεί να συνυπάρχει με διηθητικό καρκίνο μαστού.
- Η συχνότητα DCIS έχει αυξηθεί λόγω της screening μαστογραφίας.
- Η απλή ογκεκτομή είναι γενικώς αποδεκτή και γίνεται στο 35% των περιπτώσεων DCIS.
- Η ακτινοθεραπεία μειώνει την πιθανότητα υποτροπής κατά 50%.
- Ο ρόλος της ορμονοθεραπείας είναι προστατευτικός με στόχο την μείωση της ομόπλευρης ή ετερόπλευρης ανάπτυξης DCIS ή IBC.

Ductal Carcinoma In Situ. Diagnosis and therapeutic options

Synopsis

Ductal carcinoma in situ (DCIS) is a heterogeneous group of diseases that differ in biology and clinical behaviour. The Van Nuys Prognostic Index (VNPI) is a commonly used tool for ductal carcinoma in situ therapeutic approach. Tumour margins are the most important prognostic factor of local recurrence for DCIS. Patients can be treated with breast conserving surgery alone or with breast conserving surgery plus radiotherapy. Also patients can be treated with or without staging the axillary lymph nodes and with or without prophylactic hormonal treatment. Nevertheless treatment must be individualized. A proposal has been made by a number of experts to rename and define further what is known as Ductal Carcinoma In Situ (DIN, AAB) due to very good prognosis and

low mortality rate shown. To date DCIS is considered as stage 0 in TNM staging system and it is not included in breast cancer statistics.

KEYWORDS: Ductal carcinoma in situ, diagnosis, treatment

References

1. Wellings SR, Jensen HM. On the origin and progression of ductal carcinoma in the human breast. *J Natl Cancer Inst.* 1973;50:1111 - 1118.
2. Armed Forces Health Surveillance. Incident diagnoses of breast cancer, active component service women, U.S. Armed Forces, 2000-2012. *MSMR.* 2013;20:25 - 27.
3. Allegra CJ1, Aberle DR, Ganschow P, Hahn SM, Lee CN, Millon-Underwood S, et al. NIH state-of-the-science conference statement: diagnosis and management of ductal carcinoma in situ (DCIS) NIH Consens State Sci Statements. 2009;26:1 - 27.
4. Tabár L, Dean PB, Yen AM, Tarján M, Chiu SY, Chen SL et al. A Proposal to Unify the Classification of Breast and Prostate Cancers Based on the Anatomic Site of Cancer Origin and on Long-term Patient Outcome. *Breast Cancer : Basic and Clinical Research.* 2014;8:15 - 38.
5. J Z Thomson, A J Evans, S E Pinder, H C Burrell, A R M Wilson, and I O Ellis Mammographic features of ductal carcinoma in situ (DCIS) present on previous mammography. *Clin Radiol.* 1999;54:644 - 646.
6. Nadrljanski M, Milosevic Z, Plesinac-Karapandzic V, The role of breast magnetic resonance imaging in the diagnosis of ductal carcinoma in situ. *Srp Arh Celok Lek.* 2013;141:402 - 408.
7. Barnes NL, Dimopoulos N, Williams KE, Howe M, Bundred NJ, The frequency of presentation and clinico-pathological characteristics of symptomatic versus screen detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40:249 - 254.
8. K. Leifland, U. Lagerstedt & G. Svane (2003) Comparison of Stereotactic Fine Needle Aspiration Cytology and Core Needle Biopsy in 522 Non-Palpable Breast Lesions, *Acta Radiologica*, 44:4, 387 - 391.
9. Lagios MD. (1990). Duct Carcinoma in situ. *Pathology and Treatment. Surgical Clinics of North America*, Issue 4. , August 1990, Pg 853 - 871.
10. Interpretation of Breast Biopsies Fourth Edition, by Darryl Carter 2003 page 73-75.
11. Nielsen M, Thomsen JL, Primdahl S, Dyreborg U, Andersen JA.:Breast cancer and atypia among young and middle-aged women: a study of 110 medicolegal autopsies. *Br J Cancer.* 1987 Dec;56(6):814-9.
12. Silverstein MJ. The University of Southern California/ Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg.* 2003;186:337-343.
13. Khan S, Epstein M, Lagios M, Silverstein M. Are we over-treating ductal carcinoma in situ? 2016 American Society of Breast Surgeons Annual Meeting. Scientific Session. Presented April 15, 2016 (p. 242 of pdf).
14. Wapnir IL , Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Mar 16;103(6):478-88.
15. Silverstein MJ, Lagios MD. Choosing treatment for patients with ductal carcinoma in situ: fine tuning the University of Southern California/ Van Nuys Prognostic Index. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010:193-196.
16. Morrow M1, Harris JR, Schnitt SJ. Surgical margins in lumpectomy for breast cancer-bigger is not better. *N Engl J Med.* 2012 Jul 5;367(1):79-82.
17. Silverstein MJ, Barth A, Poller DN, Ten-year results comparing mastectomy to excision and radiation therapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer.* 1995;31:1425-1427.

Καρκίνος μαστού. Χειρουργικές θεραπευτικές επιλογές

Λυδία Ιωαννίδου - Μουζάκα

ε Καθηγήτρια, Γυναικολόγος - Χειρουργός - Μαστολόγος - Ογκολόγος, Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Μαστολογίας, Εθνικός Εκπρόσωπος της Ελλάδας στη UEMS για τη χειρουργική εκπαίδευση στον καρκίνο του μαστού, Μέλος της Επιτροπής Σύνταξης των κατευθυντηρίων οδηγιών της ECIBC (European Commission Initiative on Breast Cancer)

Περίληψη

Η επιλογή του είδους της χειρουργικής επέμβασης θα πρέπει να είναι απόλυτα εξατομικευμένη για την κάθε ασθενή. Η τελική απόφαση για το είδος της χειρουργικής θεραπείας λαμβάνεται με γνώμονα τα ογκολογικά και αισθητικά κριτήρια. Βασικός σκοπός είναι να μην αφήνονται περιθώρια για αυξημένο ποσοστό υποτροπής, το οποίο δεν θα πρέπει να ξεπερνά το 1% σε βάθος μίας δεκαετίας. Η συντηρητική χειρουργική αντιμετώπιση, για την οποία πολύς λόγος γίνεται τα τελευταία χρόνια στην ιατρική κοινότητα, προτείνεται σε συγκεκριμένες καταστάσεις. Υπάρχουν ενδείξεις και αντενδείξεις που πρέπει να συνοπολογιστούν για την επιλογή του τελικού σχεδιασμού της χειρουργικής επεμβάσεως. Στην περίπτωση συντηρητικής χειρουργικής επέμβασης είναι υποχρεωτικό να εκτιμηθούν τα χειρουργικά όρια. Ειδικές καταστάσεις χρήζουν αυξημένης προσοχής, όπως το μη διηθητικό πορογενές καρκίνωμα μαστού με διάχυτες μικροαποτιτανώσεις και οι διπλοεστιακοί όγκοι του ίδιου τεταρτημορίου. Η συμπληρωματική ακτινοθεραπεία χρειάζεται για να συμπληρώσει τη συντηρητική χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού. Χορηγείται για να αποστειρώσει την περιοχή κι όχι για να καλύψει τους ακατάλληλους χειρουργικούς χειρισμούς.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Καρκίνος μαστού, χειρουργικές θεραπευτικές επιλογές

Corresponding author

Λυδία Ιωαννίδου-Μουζάκα, Λεωφ. Κηφισίας 18, 11526, Αθήνα, Τηλ. 210 7771246, Φαξ. 2107716834
E - mail: lydiamouzaka@yahoo.gr

Εισαγωγή

Ανάλογα με την έκταση της χειρουργικής εκτομής, οι επεμβάσεις που διενεργούνται για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού, διακρίνονται σε δύο βασικές κατηγορίες: τις συντηρητικές και τις ριζικές επεμβάσεις.

Με τον όρο “Συντηρητικές επεμβάσεις”, περιλαμβάνονται η “Ευρεία Τοπική Εκτομή” (Wide Local Excision), η Τμηματεκτομή (Segmentectomy) και η “Τεταρτεκτομή” (Quadrantectomy)¹⁻³, οι οποίες συνδυάζονται με εξαίρεση φρουρού λεμφαδένα ή/και με πλήρη ή μερικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Στην ευρεία τοπική εκτομή εξαιρείται ο όγκος με υγιές τμήμα μαστού, τουλάχιστον 2cm περιμετρικά αυτού. Επέκταση της επέμβασης αυτής είναι η τμηματεκτομή και η τεταρτεκτομή κατά την οποία πρώτη αφαιρείται μαζικός αδένας περίξ του ογκιδίου και κατά την δεύτερη αφαιρείται όλο το τεταρτημόριο του μαστού στο οποίο αναπτύχθηκε ο όγκος.

Στον όρο Ριζικές επεμβάσεις, περιλαμβάνονται η “Ολική ή Απλή Μαστεκτομή” (Total or Simple Mastectomy), η κλασική “Ριζική Μαστεκτομή” (Radical Mastectomy), η “Τροποποιημένη Ριζική Μαστεκτομή” (Modified Radical Mastectomy) και η “Εκτεταμένη Ριζική Μαστεκτομή” (Extended Radical Mastectomy)⁴⁻⁷.

Ανάλυση χειρουργικών επεμβάσεων:

Η **κλασική ριζική μαστεκτομή** περιγράφηκε αρχικά από τον Halsted το 1894^{4,5}, όταν ανέλυε τα αποτελέσματα των χειρουργικών επεμβάσεων για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, που έγιναν στο John Hopkins Hospital από το 1889 έως το 1894 και περιελάμβανε την εκτομή όλου του μαζικού αδένα μαζί με το περιεχόμενο της σύστοιχης μασχάλης και την εξαίρεση του μείζονος και του ελάσσονος θωρακικών μυών⁴⁻⁸. Σήμερα εφαρμόζεται σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις και κυρίως σε όγκους με εκτεταμένη διήθηση του μείζονος ή/και του ελάσσονος θωρακικού μυός. Κανονικά στις εν λόγω περιπτώσεις λαμβάνει χώρα πριν την χειρουργική επέμβαση προεγχειρητική χημειοθεραπεία (neoadjuvant chemotherapy).

Η **τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή** περιγράφηκε από τον Patey το 1948 και είναι παρόμοια της κλασικής ριζικής μαστεκτομής, με διαφορά τη διατήρηση του μείζονος και ελάσσονος θωρακικών μυών⁹.

Αρχικά παρασκευάζονται οι δερματικοί κρημνοί μέχρι την περιτονία του μείζονος θωρακικού μυός (άνω κρημνός) μέχρι και την παρασκευή του πλάγιου θωρακικού τοιχώματος. Εν συνεχεία αφαιρείται το περιεχόμενο της μασχάλης αφού παρασκευασθεί και διαφυλαχθεί η μασχαλιαία φλέβα και βεβαίως αφού αναγνωρισθούν και διατηρηθούν το μακρό θωρακικό νεύρο και το θωρακορραχιαίο δεμάτιο. Σε περίπτωση ανάγκης προσπέλασης της κορυφής της μασχάλης γίνεται διατομή του ελάσσονος θωρακικού μυός, κοντά στην πρόσφυση του στην κορακοειδή απόφυση. Τροποποίησή της αποτελεί η αφαίρεση του ελάσσονος θωρακικού μυός, με κύριο σκοπό τον καλύτερο καθαρισμό των λεμφαδένων της μασχάλης καθώς και των λεμφαδένων Rotter.

Η **εκτεταμένη ολική μαστεκτομή** είναι η επέμβαση που αντικατέστησε τη ριζική μαστεκτομή τα τελευταία χρόνια με την εφαρμογή της εξαίρεσης του λεμφαδένα φρουρού. Περιλαμβάνει την ολική αφαίρεση του μαζικού αδένα με το υπερκείμενο δέρμα, το σύμπλεγμα θηλής-θηλαίας άλω και την εξαίρεση του λεμφαδένα φρουρού, ο οποίος έχει εντοπισθεί προεγχειρητικά ή με ραδιενεργό ουσία ή με blue dye. Ακολουθεί την εξαίρεση του λεμφαδένα φρουρού, η ταχεία βιοψία του και ανάλογα με το αποτέλεσμα, εάν είναι αρνητική σταματάει εκεί η επέμβαση και αν είναι θετική ακολουθεί λεμφαδενικός καθαρισμός, όπως περιγράφει ανωτέρω.

Η επιλογή της χειρουργικής επέμβασης στον καρκίνο του μαστού, δεν είναι “one size” επέμβαση^{10,11}. Η επιλογή πρέπει να γίνεται με πολύ μεγάλη προσοχή, με αυστηρά κριτήρια και να είναι απόλυτα εξατομικευμένη. Πρέπει να είναι ογκολογικά αποδεκτή και να μην αυξάνει το ποσοστό της τοπικής υποτροπής. Βασικός στόχος της θεραπευτικής χειρουργικής παρέμβασης πρέπει να είναι η τοπική υποτροπή στη δεκαετία της τάξεως του 1%^{10,11}.

Η συντηρητική χειρουργική αντιμετώπιση για την οποία πολύς λόγος γίνεται τελευταία μέσα στην ιατρική κοινότητα, προτείνεται σε συγκεκριμένες επιλεγμένες καταστάσεις. Οι ενδείξεις¹⁰⁻¹³ για την επιλογή συντηρητικής χειρουργικής επέμβασης είναι :

- Οι γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας
- Όγκοι μικρότεροι των 2-3cm σε μεγάλους μαστούς
- Κατάλληλη σχέση μεταξύ μεγέθους όγκου και μεγέθους μαστού

- Οι μονοεστιακοί οι διπλοεστιακοί όγκοι στο ίδιο τεταρτημόριο του μαστού
- Η εντόπιση του όγκου (σε όλα τα τεταρτημόρια δεν έχει τα ίδια καλά αισθητικά αποτελέσματα)
- Όγκοι με βαθμό κακοήθειας Grade I & II
- Επιθυμία ασθενούς και βαθμός συμμόρφωσης της ασθενούς. Η επιθυμία της ασθενούς είναι σεβαστή, αλλά θα πρέπει να γνωρίζει τις υποχρεώσεις της. Γι' αυτό θα πρέπει να εξηγείται στην πάσχουσα, με κάθε λεπτομέρεια η κατάσταση της, το είδος της επεμβάσεως που συστήνεται, να συμμετέχει η ίδια στην επιλογή απόφασης, να υπογράφει συγκατάθεση πριν το χειρουργείο στην οποία θα αναφέρεται με κάθε λεπτομέρεια η επέμβαση στην οποία πρόκειται να υποβληθεί και να αποδέχεται ότι θα ακολουθήσει τις οδηγίες που θα της δοθούν. Η παράληψη οποιασδήποτε εκ των ανωτέρω παραμέτρων εκ μέρους του θεράποντος ιατρού, αποτελεί Ιατρική αμέλεια.

Αντίστοιχα οι αντενδείξεις^{11,12} για την επιλογή της συντηρητικής χειρουργικής επέμβασης καθορίζονται σε απόλυτες και σε σχετικές:

- Απόλυτες¹⁰⁻¹²:**
- Πολυκεντρικότητα
 - Μεγάλοι όγκοι
 - Τοπικά εκτεταμένη κακοήθεια
 - Φλεγμονώδης καρκίνος
 - Διάχυτες συρρέουσες μικροαποτιτανώσεις
 - Κύηση 1ου και 2ου τριμήνου
 - Γονιδιακή επιβάρυνση (BRCA1 και BRCA2 θετικά)

Σχετικές:

- Ακτινοβολία θωρακικού τοιχώματος
- Νέες γυναίκες
- Λοβιακός διηθητικός καρκίνος
- LCIS
- Βεβαρημένο κληρονομικό ιστορικό
- Νόσος Paget
- Νόσος κολλαγόνου

Υπάρχουν όμως και κάποιες ειδικές καταστάσεις που θέλουν σκέψη σε περίπτωση συντηρητικής χειρουργικής αντιμετώπισης, όπως :

- Το μη διηθητικό πορογενές καρκίνωμα του μαστού με διάχυτες μικροαποτιτανώσεις και
- Οι διπλοεστιακοί όγκοι στο ίδιο τεταρτημόριο, εφόσον το ογκολογικό και κοσμητικό αποτέλεσμα δεν θα είναι ικανοποιητικό.

Επομένως, η επιλογή και ο σχεδιασμός του είδους της χειρουργικής επέμβασης είναι μία διαδικασία ακρογωνιαίας σημασίας και θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τους διεθνώς αποδεκτούς κανόνες.

Στην περίπτωση συντηρητικής χειρουργικής επεμβάσεως είναι υποχρεωτικό να εκτιμηθούν τα χειρουργικά όρια. Θετικά θεωρούνται τα όρια, όταν υπάρχουν καρκινικά κύτταρα επί των εγχειρητικών ορίων. Ενώ αρνητικά θεωρούνται τα όρια, όταν για 1mm δεν ανευρίσκονται καρκινικά κύτταρα στην περιφέρεια του χειρουργικού παρασκευάσματος. Βασικό σημείο προσοχής είναι το μη διηθητικό πορογενές καρκίνωμα μαστού (DCIS), το οποίο μπορεί να έχει διακεκομμένη εντόπιση με αποτέλεσμα τα όρια που θα βρούμε να μην ανταποκρίνονται στην πραγματικότητα. ☹

Take home messages

- Η επιλογή της χειρουργικής επέμβασης στον καρκίνο του μαστού, δεν είναι “one size” επέμβαση.
- Η επιλογή πρέπει να γίνεται με πολύ μεγάλη προσοχή, με αυστηρά κριτήρια και να είναι απόλυτα εξατομικευμένη.
- Πρέπει να είναι ογκολογικά αποδεκτή, να μην αυξάνει το ποσοστό της τοπικής υποτροπής και η ασθενής να συμμετέχει στη λήψη της απόφασης.

Cancer of the breast. Surgical therapeutic options

Synopsis

The selection of the type of surgery in breast cancer cases should be fully personalized for each patient. The final decision on the type of surgical treatment should be selected taken into consideration the oncological and aesthetic criteria. The basic aim is not to have an increase in the recurrence rates, which should not exceed 1% along a decade. The conservative surgical treatment, which has attracted much attention recently, is proposed in certain situations. There are indications and contra-indications to be considered in the selection of the final surgical procedure (option). When conservative surgery is applied, the surgical margins must be assessed. Special situations requiring increased attention, such as non-invasive ductal carcinoma with diffuse microcalcifications and bifocal tumors of the same quadrant of the breast. The adjuvant radiotherapy is needed to complement the conservative surgical management of breast cancer. It is issued to sterilize the area but not to cover unsuitable surgical manipulations.

KEYWORDS: Breast cancer, surgical therapeutic options

References

1. Fisher, C Redmond, R Poisson, R Margolese, N Wolmark, L Wickerham et al. Eight-year results of a randomised clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989; 326(13):822 - 828.
2. Veronesi U, Volterrani F, Luini A. Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. *EJC* 1990; 26:671.
3. Ιωαννίδου-Μουζάκα Λ, Μάλλιου Σ. Ογκεκτομή -Τμηματεκτομή και λεμφαδενικός καθαρισμός. Figueira AA, In: Σύγχρονη Μαστολογία, Εκδ. Πασχαλίδης 2007, σελ. 685 - 690.
4. Cotlar AM, Dubose JJ, Rose DM. History of surgery for breast cancer: radical to the sublime. *Curr Surg*. 2003 May-Jun; 60(3):329 - 37.
5. Mc Lean L. Εξέλιξη των χειρουργικών αρχών του καρκίνου κατά τον 20ο αιώνα. In: Σύγχρονη Μαστολογία, Εκδ. Πασχαλίδης 2007; σελ. 649 - 654.
6. Ιωαννίδου-Μουζάκα Λ. Απλή και τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή. In: Σύγχρονη Μαστολογία, Εκδ. Πασχαλίδης 2007; σελ. 669-683.
7. Loukas M, Tubbs RS, Mirzayan N, Shirak M, Steinberg A, Shoja MM. The history of mastectomy. *Am Surg*. 2011 May; 77(5): 566 - 71.
8. Halsted W. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg*, 1907; 46: 1019.
9. Patey DH, Dysey WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer*, 1948; 2:7 - 13.
10. Morrow M. Limiting breast surgery to the proper minimum. *The Breast*. 2005; 523 - 526.
11. Ιωαννίδου-Μουζάκα Λ. Ριζική ή συντηρητική χειρουργική επέμβαση του μαστού. Το μεγάλο δίλημμα. In: Σύγχρονη Μαστολογία, Εκδ. Πασχαλίδης 2007; σελ. 697 - 700.
12. Surgical guidelines for the management of breast cancer, *Eur J Surg Oncol*, 2009; doi:10.1016/j.ejso.2009.01.008.
13. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer Update. Published online before print December 12, 2016, doi: 0.1200/JCO.2016.71.0947.

Επικουρική χημειοθεραπεία και ορμονοθεραπεία στον πρώιμο καρκίνο μαστού. Πότε και πώς;

Μαντώ Νικολαΐδη¹, Ηλίας Αθανασιάδης²

¹ Παθολόγος - Ογκολόγος, Αναπληρώτρια Διευθύντρια Ογκολογικής Κλινικής Νοσοκομείου ΜΗΤΕΡΑ

² Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθυντής Ογκολογικής Κλινικής Νοσοκομείου ΜΗΤΕΡΑ

Περίληψη

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο δεύτερος σε συχνότητα καρκίνος που προσβάλλει τις γυναίκες παγκοσμίως. Οι περισσότερες γυναίκες διαγιγνώσκονται με πρώιμο καρκίνο του μαστού και η χορήγηση συστηματικής επικουρικής θεραπείας βελτιώνει το τελικό αποτέλεσμα, δηλαδή το ελεύθερο υποτροπής διάστημα και την συνολική επιβίωση. Η χημειοθεραπεία με την πάροδο των ετών πέρασε από τα πρωτόκολλα 1ης γραμμής στην επικουρική χορήγηση των εντατικοποιημένων σχημάτων και η ορμονοθεραπεία από την χορήγηση της ταμοξιφαίνης ως 1ης γραμμής ορμονικό χειρισμό στην επικουρική χορήγηση στους αναστολείς αρωματάσης και στην ωθητική καταστολή. Παρά το γεγονός ότι η χημειοθεραπεία και η ορμονοθεραπεία παραμένουν η βάση της επικουρικής θεραπείας στον πρώιμο καρκίνο του μαστού όπως και οι στοχευμένες θεραπείες για συγκεκριμένες υποομάδες, διαφαίνεται ξεκάθαρα η ανάγκη για εξατομίκευση της θεραπείας με βάση τους μοριακούς υπότυπους στο άμεσο μέλλον.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Καρκίνος μαστού, επικουρική χημειοθεραπεία, ορμονοθεραπεία

Εισαγωγή

Η πλειοψηφία των γυναικών που διαγιγνώσκονται με καρκίνο μαστού πάσχουν από πρώιμο καρκίνο^{1,2}. Η χειρουργική αντιμετώπιση του πρώιμου καρκίνου του μαστού εκριζώνει την νόσο σε τοπικό επίπεδο (στον μαστό και τους λεμφαδένες), αλλά η συστηματική διασπορά της μικροσκοπικής νόσου αποτελεί συχνό φαινόμενο. Στην αποφυγή αυτού

του φαινομένου αποσκοπεί η προσθήκη μετεγχειρητικής θεραπείας^{3,4}.

Ετυμολογικά η λέξη “adjuvant” προέρχεται από την λατινική λέξη *adiuvare*, που σημαίνει βοηθώ. Συνεπώς η προσθήκη μετά την χειρουργική εξαίρεση ενός πρώιμου καρκίνου μαστού *adjuvant* (σε ελλην. μετάφραση επικουρικής ή συμπληρωματικής) θεραπείας, έχει ως στόχο να βοηθήσει στην ίαση της ασθενούς.

Corresponding author

Μαντώ Νικολαΐδη, Ερυθρού Σταυρού 6, Μαρούσι Τηλ. 2106869799, E - mail: mantonikolaidi@gmail.com

Η επικουρική θεραπεία περιλαμβάνει την χημειοθεραπεία και τις στοχευμένες θεραπείες, την ορμονοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία.

Επικουρική χημειοθεραπεία

Ποια θεραπευτικά πρωτόκολλα και με ποια συχνότητα χορήγησης

Από την δεκαετία το '80 η χρήση επικουρικής χημειοθεραπείας για 6 μήνες με το πρωτόκολλο της ομάδας του Μιλάνο CMF⁵ (cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil), βελτίωσε το ελεύθερο νόσου διάστημα (DFS) και την συνολική επιβίωση (OS). Ακολούθως η NSABP B - 15 συνέκρινε τον συνδυασμό cyclophosphamide και doxorubicin (AC)^{6,9} με το CMF και τα βρήκε ισοδύναμα, με την διαφορά ότι το AC ήταν καλύτερα ανεκτό από τις ασθενείς και ολοκληρωνόταν σε 3 μήνες. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης μαζί με τα αποτελέσματα άλλων μελετών που χρησιμοποίησαν συνδυασμούς βασισμένους στην ανθρακυκλίνη (FAC ή FEC)^{7,8} καθιέρωσαν αυτούς τους συνδυασμούς ως standard of care στην επικουρική χημειοθεραπεία ασθενών με πρώιμο καρκίνο μαστού και θετικούς λεμφαδένες.

Στην δεκαετία του '90 η πακλιταξέλη¹⁰⁻¹⁴ προστέθηκε στην θεραπευτική φαρέτρα των ογκολόγων και η μελέτη NSABP B - 28 απέδειξε ότι η προσθήκη της μετά από AC βελτιώνει το ελεύθερο νόσου διάστημα στις ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες. Στο ίδιο αποτέλεσμα κατέληξε και η μελέτη χορήγησης δοσεταξέλης με τον συνδυασμό AC (TAC)¹⁵. Τέλος λόγω του σοβαρού κινδύνου εμφάνισης καρδιοτοξικότητας από την χρήση της ανθρακυκλίνης μελετήθηκε (US Oncology 9735 trial) η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού 4 κύκλων δοσεταξέλης και κυκλοφωσφαμίδης^{16,17} έναντι 4 κύκλων του κλασικού δοξορουβικίνης και κυκλοφωσφαμίδης και αποδείχθηκε ότι υπερτερεί τόσο στο ελεύθερο υποτροπής της νόσου διάστημα όσο και στη συνολική επιβίωση, σε γυναίκες με αρνητικούς λεμφαδένες ή χαμηλό κινδύνου με θετικούς λεμφαδένες ασθενείς.

Επιπλέον ελέγχθηκε η πιθανότητα η συχνότερη χορήγηση των χημειοθεραπευτικών συνδυασμών να αυξάνει την αποτελεσματικότητά τους. Η μελέτη CALGB 9741 επιβεβαίωσε ότι η ανά 2 εβδομάδες χορήγηση (dose - dense)^{18,19} έναντι της καθιερωμέ-

νης χορήγησης ανά 3 εβδομάδες, βελτιώνει και το DFS και το OS.

Ποιοι ασθενείς χρειάζονται την επικουρική χημειοθεραπεία

Ο παθολόγος - ογκολόγος πρέπει να λαμβάνει υπόψη του όλα τα δεδομένα της νόσου καθώς και τους κινδύνους και τα οφέλη από την χορήγηση της χημειοθεραπείας και να εξατομικεύει την θεραπευτική απόφαση του.

Όσον αφορά τα δεδομένα της νόσου λαμβάνεται υπόψη το μέγεθος του όγκου, ο αριθμός των θετικών λεμφαδένων, ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου, η έκφραση των οιστρογονικών υποδοχέων, η θετικότητα ή όχι του HER - 2 καθώς και το ποσοστό θετικότητας του Ki67, ενώ συνηγορούνται παράγοντες της ασθενούς όπως η ηλικία και η συννοσηρότητα.

Η πρόσφατη μοριακή ταξινόμηση²⁰ του καρκίνου του μαστού σε luminal A, luminal B, HER - 2 positive, triple negative, αποτελεί πλέον σημαντική παράμετρο στην απόφασή μας για χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας.

Ειδικότερα οι γυναίκες με θετικούς λεμφαδένες ανεξαρτήτως των υπολοίπων χαρακτηριστικών του όγκου είναι υποψήφιες για να λάβουν επικουρική συστηματική χημειοθεραπεία.

Οι γυναίκες με HER2 θετικότητα και όγκους > 0.5 εκ. πρέπει να λάβουν επικουρική χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με anti - HER θεραπεία, δηλαδή trastuzumab το οποίο θα λάβουν για ένα χρόνο. Αν έχουν όγκο < 0.5 εκ. αλλά με <2mm μετάσταση σε λεμφαδένα (μικρομετάσταση) και πάλι πρέπει να λάβουν επικουρική χημειοθεραπεία και trastuzumab. Για τις γυναίκες με HER2 θετικό όγκο <0.5 εκ. χωρίς μικρομετάσταση δεν υπάρχουν στοιχεία που να στηρίζουν όφελος από την προσθήκη επικουρικής χημειοθεραπείας.

Οι γυναίκες με αρνητικούς λεμφαδένες, με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς και HER2 αρνητικό (triple negative) εφόσον έχουν όγκο μεγαλύτερο από 0.5 εκ. προτείνεται να λάβουν επικουρική χημειοθεραπεία.

Στις γυναίκες με αρνητικούς λεμφαδένες, με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς και HER2 αρνητικό, επειδή το όφελος της επικουρικής χημειοθεραπείας

μπορεί να είναι σχετικά μικρό, προτείνεται να χρησιμοποιηθεί η διαγνωστική εξέταση Oncotype DX πριν την λήψη της θεραπευτικής απόφασης.

Το Oncotype DX είναι μία διαγνωστική εξέταση όπου αναλύονται 21 γονίδια. Εμπλέκονται όλα άμεσα στη βιολογία του καρκίνου του μαστού, συμμετέχοντας είτε ενεργά είτε αποτρεπτικά στην αύξηση ή μείωση του κινδύνου υποτροπής.

Από την ποσοτικοποίηση της έκφρασης των 21 γονιδίων προκύπτουν τρεις κατηγορίες ασθενών:

A. χαμηλού κινδύνου για υποτροπή στα 10 χρόνια μετά το χειρουργείο με Βαθμό Υποτροπής (Recurrence Score, RS) <18,

B. μεσαίου κινδύνου με RS από 18 - 30 και

Γ. υψηλού κινδύνου για υποτροπή με RS >31.

Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου θα ωφεληθούν από την χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας, ενώ οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης TAILOR - X²¹ μπορούν να μην λάβουν επικουρική χημειοθεραπεία, λόγω μη αναμενόμενου σημαντικού οφέλους.

Για τις γυναίκες ενδιαμέσου κινδύνου η απόφαση εξατομικεύεται

Εκτός του Oncotype DX υπάρχουν και άλλα διαγνωστικά τεστ, που διερευνούν με βάση την έκφραση των γονιδίων το όφελος της προσθήκης επικουρικής χημειοθεραπείας. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το Mammaprint, ένα διαγνωστικό τεστ, που εξετάζει 70 γονιδιακές υπογραφές και κατατάσσει τις ασθενείς σε χαμηλού και υψηλού κινδύνου. Πρόσφατα μάλιστα δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης MINDACT²², όπου διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες υψηλού κλινικού κινδύνου αλλά χαμηλού γονιδιακού κινδύνου (με βάση το Mammaprint), μπορεί να μην χρειάζονται επικουρική χημειοθεραπεία.

Επικουρική ορμονοθεραπεία

Υπάρχουν δυο πληθυσμοί που καταλαμβάνουν τα άκρα των ασθενών με πρώιμο καρκίνο μαστού και ορμονοθετικότητα. Ο πρώτος πληθυσμός είναι οι ασθενείς που 1 - 9% των κυττάρων του όγκου τους εμφανίζουν ER θετικότητα. Οι ασθενείς αυτοί έχουν επιβίωση που πλησιάζει αυτή του τριπλά αρνητικού

καρκίνου και φαίνεται λογικό να λάβουν επικουρική ορμονοθεραπεία, αλλά σε καμία περίπτωση δεν θα αποτελέσει αυτή την κύρια επικουρική τους θεραπεία. Ο άλλος πληθυσμός αφορά τις ασθενείς με ορμονικούς υποδοχείς θετικούς, HER2 αρνητικό και αρνητικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες, που έχουν Oncotype DX recurrence scores 0 - 10 και θεωρούνται πολύ χαμηλού κινδύνου. Αυτός ο πληθυσμός θα λάβει ως επικουρική θεραπεία μόνο ορμονοθεραπεία και όπως αναδείχθηκε από την μελέτη TAILOR - X θα έχει ελεύθερο νόσου διάστημα 99.3% και συνολική επιβίωση 98%.

Η αντινεοπλασματική δράση της ταμοξιφαίνης είναι γνωστή από το 1971^{23,24} και αρχικά χρησιμοποιήθηκε στις γυναίκες με μεταστατικό ορμονοθετικό καρκίνο μαστού και από το 1982²⁵ στον πρώιμο καρκίνο μαστού ως επικουρική θεραπεία. Είναι δραστηκή ανεξαρτήτως ηλικίας, συνεπώς δρα και σε προεμμηνοπαυσιακές και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά μπορεί να προκαλέσει σε ένα μικρό ποσοστό θρομβοεμβολικά επεισόδια, υπερπλασία του ενδομητρίου και καρκίνο ενδομητρίου.

Την δεκαετία του '80 εμφανίσθηκαν οι αναστολές της αρωματάσης, που δεσμεύουν το ένζυμο αρωματάση και κατά συνέπεια αναστέλλουν την σύνθεση της οιστραδιόλης κατά 95%. Κύριες παρενέργειες από την χορήγηση τους είναι οι αρθραλγίες, η απώλεια οστικής μάζας, η κολπική αιμόρροια και ξηρότητα και αγγειοκινητικές διαταραχές.

Οι μελέτες χορήγησης επικουρικής θεραπείας δίνουν στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες πολλές επιλογές, όπως 10 έτη ταμοξιφαίνης, 5 έτη αναστολέα αρωματάσης, 2 - 3 έτη αναστολέα αρωματάσης ακολουθούμενο από 5 έτη ταμοξιφαίνης ή 3 - 5 έτη ταμοξιφαίνης ακολουθούμενα από 5 έτη αναστολέα αρωματάσης. Τον Οκτώβριο 2015 το Early Cancer Trialists' Collaborative Group παρουσίασε τα αποτελέσματα μιας μετανάλυσης όλων των δημοσιευμένων τυχαιοποιημένων μελετών που συνέκριναν την ταμοξιφαίνη με τους αναστολέα αρωματάσης. Κατέληξαν ότι 5 έτη επικουρικής χορήγησης αναστολέα αρωματάσης μειώνουν την θνησιμότητα από καρκίνο μαστού κατά 40% έναντι του 25% με την ταμοξιφαίνη²³. Άρα φαίνεται να κερδίζει έδαφος στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η επικουρική χορήγηση 5 έτη αναστο-

λέα αρωματάσης, ενώ η χρήση ταμοξιφαίνης θα μπορούσε να προταθεί για όσες γυναίκες δεν ανέχονται τους αναστολείς αρωματάσης. Τέλος όπως προέκυψε από πρόσφατα δεδομένα ότι η δεκαετής χορήγηση του αναστολέα της αρωματάσης λετροζόλη επιτυγχάνει υψηλότερα ποσοστά ελεύθερου υποτροπής διαστήματος και εμφάνισης καρκίνου στον άλλο μαστό, χωρίς όμως βελτίωση της συνολικής επιβίωσης²⁶.

Όσον αφορά τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες από την Αμερικανική Ογκολογική Εταιρεία και το NCCN (10/2015) προτείνουν την δεκαετή επικουρική χορήγηση ταμοξιφαίνης για όσες γυναίκες παραμένουν προεμμηνοπαυσιακές και την χορήγηση αναστολέα της αρωματάσης για 5 έτη μετά από 3 - 5 έτη χορήγησης ταμοξιφαίνης για αυτές τις γυναίκες που έγιναν μετεμμηνοπαυσιακές από τα πρώτα χρόνια θεραπείας.

Δύο τελευταίες μελέτες η SOFT και η TEXT^{27,28} μελέτησαν τον ρόλο της ωθηκικής καταστολής με LHRH ανάλογο σε γυναίκες με πρώιμο καρκίνο μαστού που παραμένουν προεμμηνοπαυσιακές μετά την ολοκλήρωση της επικουρικής χημειοθεραπείας ή σε προεμμηνοπαυσιακές που θα λάβουν ως επικουρική θεραπεία ορμονοθεραπεία με ταμοξιφαίνη. Από την ανάλυση των μελετών αυτών μετά από πενταετή παρακολούθηση προέκυψε ότι στατιστικά σημαντικό όφελος δίνει η προσθήκη της ωθηκικής

καταστολής με LHRH ανάλογο στη χορήγηση της ταμοξιφαίνης ή της εξεμεστάνης σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες κάτω των 35 ετών με θετικούς λεμφαδένες. Ωστόσο κρίνεται σκόπιμη η ωρίμανση αυτών των αποτελεσμάτων μέσα από την μακρόχρονη παρακολούθηση.

Συμπερασματικά

Η επικουρική χημειοθεραπεία αποτελεί πλέον το “standard of care” για την θεραπεία του καρκίνου του μαστού και έχει «σώσει ζωές». Ειδικότερα η επικουρική χημειοθεραπεία με θεραπευτικά πρωτόκολλα με βάση την ανθρακυκλίνη και ακολούθως χορήγηση ταξάνης για τις υψηλού κινδύνου ασθενείς ή τέσσερις κύκλους TC για τις χαμηλότερου κινδύνου ασθενείς καθώς και η προσθήκη για ένα έτος trastuzumab στις ασθενείς με HER2 θετικό καρκίνο είναι η συνιστώμενη αντιμετώπιση των ασθενών σήμερα. Η επικουρική ορμονική θεραπεία για τον πρώιμο καρκίνο του μαστού αποτελεί σταθμό στην προσπάθεια ίασης αυτών των γυναικών, με τους αναστολείς αρωματάσης να κερδίζουν έδαφος για 5ετή χορήγηση στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έναντι της ταμοξιφαίνης, την ταμοξιφαίνη να προσδίδει στατιστικά σημαντικό όφελος με δεκαετή χορήγηση έναντι πενταετούς στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και την ωθηκική καταστολή να ωφελεί όταν δίδεται μαζί με ταμοξιφαίνη. ☺

Take home messages

- Όλες οι υψηλού κινδύνου ασθενείς λαμβάνουν επικουρική χημειοθεραπεία με βάση την ανθρακυκλίνη και την ταξάνη.
- Η στοχευμένη επικουρική θεραπεία με trastuzumab σε συνδυασμό με την χημειοθεραπεία για τις γυναίκες με HER2 θετικούς όγκους >0.5 εκ. είναι επιβεβλημένη.
- Για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρώιμο ορμονοθετικό καρκίνο μαστού, η επικουρική 5ετή χορήγηση ορμονοθεραπείας με αναστολείς αρωματάσης κερδίζει έδαφος
- Οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρώιμο ορμονοθετικό, ωφελούνται έτι περαιτέρω με την δεκαετή επικουρική χορήγηση ταμοξιφαίνης
- Οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρώιμο ορμονοθετικό καρκίνο κάτω των 35 ετών με θετικούς λεμφαδένες, προτείνεται να λαμβάνουν για 5 έτη ωθηκική καταστολή και αναστολέα της αρωματάσης

Adjuvant chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer. When and how?

Synopsis

Breast cancer is the second most common cancer in women worldwide. Most women are diagnosed with early breast cancer and systemic adjuvant therapy improves outcomes. Chemotherapy has advanced from 1st generation chemotherapeutic regimens to dose-dense combinations and from tamoxifen as 1st generation hormonal therapy to aromatase inhibitors and LHRH analogs. Although chemotherapy and hormonal therapy remain the cornerstone of adjuvant therapy, new target therapies are emerging. Future trials should focus on customizing therapy, directed at molecular breast cancer subtypes.

KEYWORDS: Breast cancer, adjuvant chemotherapy/hormonal therapy

References

1. Rampurwala MM, GB Rocque, Burkard ME. Update on Adjuvant Chemotherapy for Early Breast Cancer. *Breast cancer (Auckl)* 2014;8:125 - 133.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11,2013.
3. Bonadonna G. Evolving concepts in the systemic adjuvant treatment of breast cancer. *Cancer Res.* 1992;52(8):2127-2137.
4. Fisher B, Ravdin RG, Ausman RK, Slack NH, Moore GE, Noer RJ. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg.* 1968;168(3):337-356.
5. Bonadonna G, Valagussa P, Rossi A, Tancini G, Brambilla C, Zambetti M. Ten-year experience with CMF-based adjuvant chemotherapy in resectable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1985;5(2):95-115.
6. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol.* 1990;8(9):1483-1496.
7. Buzdar AU, Kau SW, Smith TL, Hortobagyi GN. Ten-year results of FAC adjuvant chemotherapy trial in breast cancer. *Am J Clin Oncol.* 1989;12(2):123-128.
8. Paradiso A, Schittulli F, Cellamare G. Randomized clinical trial of adjuvant fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy for patients with fast-proliferating, node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19(19):3929-3937.
9. Martín M, Seguí MA, Antón A, Ruiz A, Ramos M, Adrover et al. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(23):2200-2210.
10. Nabholz JM, Gelmon K, Bontenbal M. Multi-center, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14(6):1858-1867.
11. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3686-3696.
12. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T et al. Weekly paclitaxel in the ad-

- juvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(16):1663-1671.
13. Martín M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(11):805-814.
 14. Martín M, Ruiz A, Ruiz Borrego M. Fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide (FAC) versus FAC followed by weekly paclitaxel as adjuvant therapy for high-risk, node-negative breast cancer: results from the GEICAM/2003-02 study. *J Clin Oncol*. 2013;31(20):2593-2599.
 15. Mackey JR, Martin M, Pienkowski T. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(1):72-80.
 16. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ 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 9735. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1177-1183.
 17. NSABP A Phase III Clinical Trial Comparing the Combination of Docetaxel Plus Cyclophosphamide to Anthracycline-Based Chemotherapy Regimens for Women With Node-Positive or High-Risk Node-Negative, HER2-Negative Breast Cancer. 2013.
 18. Hryniuk WM. The importance of dose intensity in the outcome of chemotherapy. *Important Adv Oncol*. 1988:121-141.
 19. Budman DR, Berry DA, Cirincione CT. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. *The Cancer and Leukemia Group B*. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(16):1205-1211.
 20. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(4):262-272.
 21. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Prospective Validation of a 21- Gene Expression Assay in Breast Cancer *N Engl J Med* 2015; 373:2005-2014.
 22. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Piccart M. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer for the MINDACT Investigators *N Engl J Med* 2016; 375:717-729.
 23. Jordan VC, Brodie AMH. Development and Evolution of Therapies Targeted to the Estrogen Receptor for the Treatment and Prevention of Breast Cancer. *Steroids*. 2007 January; 72(1):7-25. DOI: 10.1016/j.steroids.2006.10.009.
 24. Baum M, Brinkley M, Dossett JA, McPherson K, Patterson JS, Rubens RD, et al. Controlled trial of tamoxifen as adjuvant agent in management of Early Breast Cancer: Interim analysis at four years by the Novaldex Adjuvant Trial Organisation. *Lancet* 1983 5 Feb; 321(8319):257-61.
 25. Dowsett M, Forbes JF, Bradley R, Ingle J, Aihara T. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer . Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer
 26. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 years. *N Engl J Med* 2016; 375:209-219.
 27. Pagani O, Regan MM, Walley WA, Fleming GF, Colloconi M, Lang I, et al. Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 2014 July 10;371:107-18. DOI: 10.1056/NEJMoa1404037.
 28. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Lang I, Ciuruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015 Jan 29;372:436-46. DOI: 10.1056/NEJMoa1412379 29r: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015 Oct 3;386(10001):1341-52. DOI: 10.1016/S01406736(15)61074-1.

Επικουρική ακτινοθεραπεία στον καρκίνο του μαστού. Πότε και πώς;

Κωνσταντίνος Δαρδούφας, Κωνσταντία Τσαμασιώτη

Κέντρο Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Νοσοκομείο «ΥΓΕΙΑ», Ερυθρού Σταυρού 4 & Λεωφ. Κηφισίας, Αθήνα 15123

Περίληψη

Η συμπληρωματική ακτινοθεραπεία στον καρκίνο του μαστού μειώνει δραματικά τα ποσοστά τοπικής υποτροπής ενώ σχετικά πρόσφατες μελέτες απέδειξαν και όφελος στην επιβίωση. Για πολλά χρόνια η κριτική που δεχόταν η ακτινοθεραπεία αφορούσε το κομμάτι της τοξικότητας - καρδιοτοξικότητα, πνευμονική τοξικότητα και δευτερογενείς καρκίνοι επικίαζαν σε ένα βαθμό το αποδεδειγμένο όφελος. Η πρόοδος όμως της τεχνολογίας, τόσο στο σχεδιασμό όσο και στη χορήγηση της θεραπείας, έχουν άρει τις επιφυλάξεις ασθενών και ιατρών. Όχι μόνο έχει ελαχιστοποιηθεί η απώτερη τοξικότητα, αλλά και οι οξείες παρενέργειες - όπως ο ερεθισμός του δέρματος- που συχνά φοβίζουν τις ασθενείς είναι πλέον ιδιαίτερα ήπιες. Τα αποτελέσματα μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών ορίζουν σε ένα μεγάλο βαθμό τις αποφάσεις μας σχετικά με το σε ποιες ασθενείς, πότε και πώς θα δοθεί η θεραπεία, χωρίς βέβαια να παραγκωνίζεται η κρίση του θεράποντος και οι ιδιαίτερες ανάγκες της κάθε ασθενούς. Η ακτινοθεραπεία είναι μια πλήρως εξατομικευμένη θεραπεία η οποία προσαρμόζεται στην ασθενή και όχι στην ασθένεια.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Καρκίνος του μαστού, ακτινοθεραπεία, ενδείξεις, επιβίωση

Εισαγωγή

Η ακτινοθεραπεία (ΑΚΘ) αποτελεί βασικό κομμάτι της συμπληρωματικής θεραπείας στον καρκίνο του μαστού εδώ και δεκαετίες, μειώνοντας δραματικά τα ποσοστά τοπικής υποτροπής - κατά 65 - 75% σε όλες τις περιπτώσεις. Μόλις όμως τα τελευταία χρόνια αποδείχθηκε ότι η συμβολή της δεν εξαντλείται στη βελτίωση του τοπικού ελέγχου αλλά και στην αύξηση

της επιβίωσης των ασθενών, ανεξαρτήτως είδους χειρουργείου και χορήγησης ή μη συστηματικής θεραπείας^{1,2}. Το απόλυτο όφελος εξαρτάται από την πρόγνωση. Η ΑΚΘ μειώνει τον κίνδυνο θανάτου από τη νόσο σε γυναίκες με θετικούς λεμφαδένες κατά 8.5% στη 15ετία και κατά 3.3% περίπου σε αυτές με αρνητικούς λεμφαδένες. Καθώς η ΑΚΘ αποτελεί μια τοπικό - περιοχική θεραπεία και οι θάνατοι από τον καρκίνο

Corresponding author

Κωνσταντία Τσαμασιώτη, Κέντρο Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Νοσοκομείο «ΥΓΕΙΑ», Ερυθρού Σταυρού 4 & Λεωφ. Κηφισίας, Αθήνα 15123, τηλ. 210-6867830 E - mail: ktsamasioti@hygeia.gr

του μαστού προέρχονται στη συντριπτική πλειοψηφία τους από απομακρυσμένες μεταστάσεις, εύκολα συνάγεται το συμπέρασμα ότι οι μεταστάσεις μπορούν να προληφθούν βελτιστοποιώντας τις τοπικές θεραπείες.

Ενδείξεις

Μετά από συντηρητική εκτομή για καρκίνο του μαστού (ογκεκτομή, τμηματεκτομή) η επικουρική ΑΚΘ συστήνεται σε όλες τις γυναίκες καθώς ακόμα και σε αυτές με τα πιο ευνοϊκά χαρακτηριστικά, μειώνει τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής κατά 3 - 4 φορές. Η ΑΚΘ περιλαμβάνει μόνο το μαζικό αδένωμα εάν δεν ανευρεθούν διηθημένοι λεμφαδένες. Ασθενείς με θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες έχουν $\geq 5\%$ ρίσκο για εμφάνιση υπερκλειδίων λεμφαδένων και μια υποτροπή στην υπερκλειδία χώρα συνδέεται με σημαντική θνητότητα. Έτσι λοιπόν, η υπερκλειδία χώρα, τμήμα της μασχάλης αν αυτή κριθεί σε ρίσκο καθώς και οι έσω μαστικοί λεμφαδένες κατά περίπτωση (αν και αυτό παραμένει επί χρόνια σημείο διαφωνίας) συμπεριλαμβάνονται απαραίτητα στην περίπτωση που ανευρεθούν πάνω από 4 διηθημένοι λεμφαδένες και εξατομικευμένα σε 1 - 3 θετικούς λεμφαδένες^{3,4}.

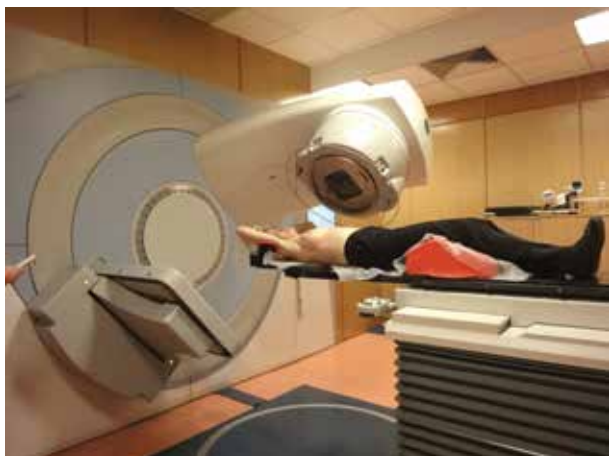
Σε περίπτωση μαστεκτομής, η επικουρική ακτινοθεραπεία του θωρακικού τοιχώματος συστήνεται όταν υπάρχουν θετικά όρια εκτομής ή όταν ο διηθητικός καρκίνος είναι μεγαλύτερος από 5εκ. ή ανευρίσκονται από 4 και πάνω διηθημένοι μασχαλιαίοι λεμφαδένες⁵⁻⁹. Στην τελευταία περίπτωση ακτινοβολείται επίσης και η υπερκλειδία - μασχαλιαία χώρα και ανάλογα το κέντρο, οι έσω μαστικοί λεμφαδένες. Σε περίπτωση που ο όγκος είναι $<5\text{εκ.}$ και ανευρίσκονται 1 - 3 διηθημένοι λεμφαδένες, υπάρχει ισχυρή σύσταση για εκτίμηση του οφέλους της συμπληρωματικής ΑΚΘ του θωρακικού τοιχώματος - μασχάλης - έσω μαστικών και της υπερκλειδίας χώρας, λαμβάνοντας υπόψη και άλλα στοιχεία όπως την ηλικία της γυναίκας, το βαθμό κακοήθειας του όγκου, τους ορμονικούς υποδοχείς κλπ.^{10,11}. Μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη θα μας δώσουν οριστικές απαντήσεις στο ερώτημα της διαχείρισης των ασθενών με 1 - 3 διηθημένους λεμφαδένες. Μέχρι να έχουμε ώριμα δεδομένα, η κρίση του θεράποντος ακτινοθεραπευτή - ογκολόγου καθορίζει σε μεγάλο βαθμό τις αποφάσεις για αυτή την ομάδα ασθενών¹².

Όταν η ασθενής έχει αντιμετωπιστεί με χειρουργείο μετά από νεοεπικουρική χημειοθεραπεία, η χορήγηση ή μη της ΑΚΘ βασίζεται συνήθως στην αρχική κλινική σταδιοποίηση. Στις σπάνιες περιπτώσεις που η ασθενής έχει πρόοδο νόσου κατά την εισαγωγική χημειοθεραπεία, η τελική παθολογική σταδιοποίηση καθορίζει το αν θα δοθεί και ΑΚΘ (National Comprehensive Cancer Network - NCCN). Δεδομένου ότι πολλές φορές η πρωτοπαθής εστία αλλά και οι λεμφαδένες έχουν υποστρέψει μερικώς ή και πλήρως μετά τη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία, η αρχική σωστή σταδιοποίηση της νόσου, η συμβουλευτική επίσκεψη της ασθενούς και σε ακτινοθεραπευτή - ογκολόγο προ της έναρξης οποιαδήποτε θεραπευτικού χειρισμού και η συνεργασία ακτινοθεραπευτή - ογκολόγου και χειρουργού για τη σωστή εντόπιση των πιθανά υποστραφέντων λεμφαδένων και όγκου, κρίνονται απαραίτητα.

Τρόπος χορήγησης

Η σύγχρονη ΑΚΘ οφείλει να εξατομικεύεται τόσο στο σχεδιασμό όσο και στον τρόπο χορήγησης. Ο σχεδιασμός βασίζεται σε αξονική τομογραφία που γίνεται στη θέση θεραπείας, πάνω στην οποία περιγράφονται ο μαστός, η κοίτη του όγκου, οι επιχώριοι λεμφαδένες καθώς και τα υγιή όργανα που θέλουμε να προστατέψουμε. Η χορήγηση της θεραπείας γίνεται με τρισδιάστατη σύμμορφη ΑΚΘ (3D Conformal) ενώ πιο πολύπλοκες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές μπορεί να επιστρατευτούν σε ειδικές περιπτώσεις (π.χ. ιδιαίτερη ανατομία της ασθενούς, ανάγκη ακτινοβόλησης έσω μαστικών λεμφαδένων). Πρόσφατες τεχνολογικές καινοτομίες (Active Breathing Control) μας προσφέρουν τη δυνατότητα να χορηγούμε τη θεραπεία σε ελεγχόμενες συνθήκες βαθιάς εισπνοής, προστατεύοντας έτσι τον πνεύμονα και την καρδιά ακόμα περισσότερο.

Η συμπληρωματική ΑΚΘ συστήνεται να ξεκινάει 3 - 6 εβδομάδες μετά το χειρουργείο ή το πέρας της επικουρικής χημειοθεραπείας. Όπως προαναφέρθηκε, σε περιπτώσεις μαστεκτομής ακτινοβολούμε το σύστοιχο θωρακικό τοίχωμα και επί ενδείξεων τους επιχώριους λεμφαδένες ενώ σε ογκεκτομή ακτινοβολούμε όλο τον πάσχοντα μαστό (+/- λεμφαδένες). Στην τελευταία περίπτωση μπορεί να ακολουθήσει μια επιπλέον δόση στην κοίτη του



Εικόνα 1: Ασθενής σε θέση θεραπείας



Εικόνα 2: Ασθενής που υποβάλλεται σε ακτινοθεραπεία μαστού με την τεχνική ελέγχου της αναπνοής (Active Breathing Control - ABC)

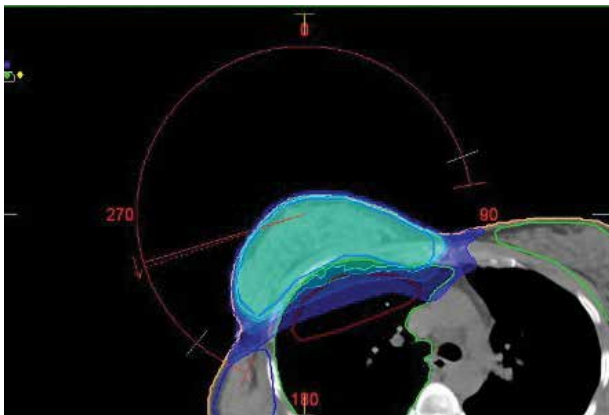
αφαιρεθέντος όγκου (boost). Οι μελέτες για τη χορήγηση του boost χρησιμοποιούν διαφορετικά κριτήρια μεταξύ τους, οι περισσότερες όμως συμφωνούν ότι η ηλικία < 50 ετών, οι όγκοι υψηλού πυρηνικού grade και τα θετικά όρια εκτομής είναι ισχυρές ενδείξεις για τη χορήγηση επιπλέον δόσης ΑΚΘ^{13,14}.

Η χορηγούμενη δόση σε περίπτωση μαστεκτομής είναι 50Gy με 2Gy ημερησίως, ενώ μια επιπλέον δόση στην περιοχή της ουλής μπορεί να χορηγηθεί κατά περίπτωση, φέρνοντας τη συνολική δόση μέχρι και τα 60Gy. Σε περίπτωση ογκεκτομής παραδοσιακά η χορηγούμενη δόση ήταν επίσης τα 50Gy σε 25 συνεδρίες. Τα τελευταία χρόνια όμως, τουλάχιστον 4 τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν διερευνήσει ταχύρρυθμα σχήματα ακτινοβολήσης του μαστού (39 - 42.9Gy με ημερήσια δόση 2.6 - 3.3Gy) και τα αποτελέσματα έδειξαν αντίστοιχο τοπικό έλεγχο αλλά και κοσμητικό αποτέλεσμα συγκριτικά με την κλασική κλασματοποίηση¹⁵⁻¹⁹. Αυτά τα σχήματα προτιμώνται σε ασθενείς με κατάλληλη ανατομία (κυρίως μέγεθος μαστού) και ίσως χωρίς ανάγκη ακτινοβολήσης επιχωρίων λεμφαδένων, αν και το τελευταίο είναι ένα σημείο διαφωνίας. Επίσης ασθενείς με μετεγχειρητικές επιπλοκές και ασθενείς με εμφυτεύματα μαστού για κοσμητικούς ή επανορθωτικούς λόγους, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για απότερη ίνωση και κακό κοσμητικό αποτέλεσμα, και συνήθως παραπέμπονται για ΑΚΘ με το κλασικό σχήμα των 25 - 30 συνεδριών. Όταν κρίνεται απαραίτητο να χορηγηθεί και

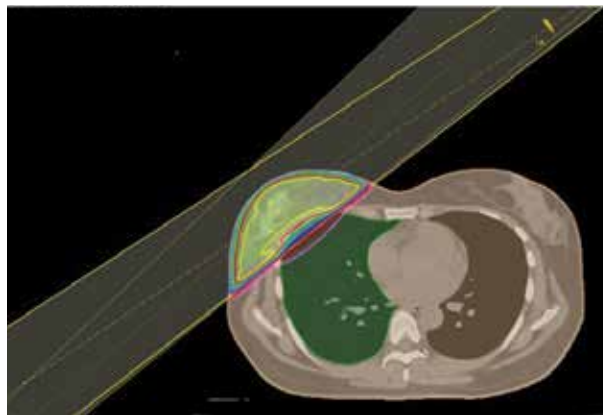
συμπληρωματική δόση - boost, οι συνήθεις δόσεις είναι 10 - 16Gy σε 4 - 8 συνεδρίες.

Τέλος, η επιταχυνόμενη μερική ακτινοβολήση του μαστού είναι μια μέθοδος ολοκλήρωσης της θεραπείας σε πιο σύντομο χρονικό διάστημα, με μεγαλύτερες ημερήσιες δόσεις αλλά διατηρώντας παράλληλα χαμηλά τα ποσοστά της απότερης τοξικότητας. Βρίσκεται ακόμα υπό μελέτη και τα προκαταρκτικά αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά. Η χορήγηση της θεραπείας μπορεί να γίνει είτε με εξωτερική ακτινοβολήση είτε με βραχυθεραπεία. Αφορά ασθενείς >60 ετών, με T1N0, ER+ όγκους και αρνητικά όρια εκτομής. Σε αυτές τις περιπτώσεις που έχουν καλή πρόγνωση, ακτινοβολείται μόνο η κοίτη του όγκου, ενώ στα περισσότερα υπό διερεύνηση σχήματα η θεραπεία ολοκληρώνεται εντός 5 ημερών αλλά με 2 συνεδρίες ημερησίως^{20,21}.

Συνήθεις παρενέργειες από τη χορήγηση εξωτερικής ΑΚΘ στο μαστό είναι η κόπωση, μαστοδυνία, οίδημα και ερεθισμός του δέρματος. Η απότερη τοξικότητα μπορεί να περιλαμβάνει επίμονο οίδημα του μαστού, άλγος, ίνωση και υπέρχρωση του δέρματος. Ως πιο σπάνιες παρενέργειες περιγράφονται τα κατάγματα πλευρών, η πνευμονική ίνωση, η καρδιοτοξικότητα (σε θεραπεία αριστερού μαστού) και ο δευτερογενής καρκίνος (0.5%)²². Σε κάθε περίπτωση, ο τριδιάστατος σχεδιασμός και οι σύγχρονες τεχνικές στη χορήγηση και επαλήθευση της θεραπείας, έχουν ελαχιστοποιήσει τις παρενέργειες, έτσι ώστε το όφελος της ΑΚΘ να μην επισκιάζεται από την τοξικότητα²³.



Εικόνα 3: Ογκομετρική Τοξοειδής Ακτινοθεραπεία Διαμορφούμενης Έντασης (Volumetric Modulated Arc Therapy - VMAT)



Εικόνα 4: Εφαπτόμενα πεδία σε τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία μαστού (3D Conformal Radiotherapy)

Μπορεί να παραληφθεί η ΑΚΘ;

Η ΑΚΘ όπως προαναφέρθηκε μειώνει σε όλες τις περιπτώσεις τα ποσοστά τοπικής υποτροπής ενώ στον διηθητικό καρκίνο έχει φανεί όφελος και στην επιβίωση. Υπάρχουν ωστόσο κάποιες περιπτώσεις που η χορήγησή της θα μπορούσε δυνητικά να παραλειφθεί κατόπιν συζήτησης του θεράποντος ιατρού με την ασθενή και αφού εξηγηθούν οι κίνδυνοι. Οι περιπτώσεις αυτές είναι:

- Σε μη διηθητικό -in situ - πορογενές καρκίνο (DCIS) με μέγεθος ≤ 1 εκ., grade 1, με ευρέα αρνητικά όρια εκτομής (≥ 1 εκ)²⁴. Γενικά, η ΑΚΘ μετά από ογκεκτομή για in situ πορογενές καρκίνωμα μειώνει τα ποσοστά τοπικής υποτροπής κατά 60% περίπου. Από αυτές τις τοπικές υποτροπές 50% αφορούν διηθητικό καρκίνο. Όφελος στην επιβίωση πάντως δεν έχει αποδειχθεί.

- Σε διηθητικό καρκίνο σε ασθενή ≥ 70 ετών με όγκο T1N0 ER+ που θα λάβει συμπληρωματική ορμονοθεραπεία^{25,26}.

Πέρα από τις παραπάνω περιπτώσεις, όπου η χορήγηση ή μη της ΑΚΘ εξαστομικεύεται, υπάρχουν και οι κλασσικές αντενδείξεις οι οποίες διακρίνονται σε απόλυτες και σχετικές.

Απόλυτη είναι:

- Η εγκυμοσύνη

Σχετικές είναι:

- Προηγούμενη ΑΚΘ στο θωρακικό τοίχωμα ή στο

μαστό (είναι απαραίτητη η γνώση των προηγούμενων πεδίων και δόσεων)

- Ενεργός νόσος του συνδετικού ιστού που περιλαμβάνει το δέρμα (κυρίως το σκληρόδερμα και ο λύκος)

- Τα διάχυτα θετικά όρια εκτομής (η ασθενής πρέπει να παραπεμφθεί για συμπληρωματική εκτομή εάν είναι εφικτό)

Επίλογος

Ο ρόλος της ΑΚΘ στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού βρίσκεται στην εκρίζωση εμμένουσας τοπικο-περιοχικής νόσου μετά από χειρουργείο και συμπληρωματική συστηματική θεραπεία. Ο ακτινοθεραπευτής - ογκολόγος πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικός στην επιλογή των περιοχών που θα συμπεριλάβει στην ακτινοβολήση, ακολουθώντας τις κατευθυντήριες οδηγίες σε συνδυασμό και με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της κάθε ασθενούς και της νόσου της. Η επιτυχία της ΑΚΘ στην αποστείρωση του χειρουργηθέντος μαστού έχει αυξηθεί και παράλληλα, με την έλευση νέων ακτινοθεραπευτικών τεχνικών που χορηγούν με ακρίβεια τη θεραπεία προστατεύοντας τα υγιή όργανα, η τοξικότητα έχει ελαχιστοποιηθεί.

Όταν ο γιατρός και η τεχνολογία συνδυάζονται με τον καλύτερο τρόπο, η ΑΚΘ μειώνει δραματικά τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής, μειώνει τη θνητότητα από καρκίνο του μαστού και αυξάνει την ολική επιβίωση. ☺

Take home messages

- Η επικουρική ακτινοθεραπεία μειώνει τουλάχιστον κατά 60% τον κίνδυνο της τοπικής υποτροπής σε καρκίνο του μαστού και έχει όφελος και στην επιβίωση σε διηθητικό καρκίνο.
- Υπάρχουν συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες αλλά και γκριζες ζώνες όπου καλούμαστε να λάβουμε εξατομικευμένες αποφάσεις.
- Οι σύγχρονες τεχνικές σχεδιασμού και χορήγησης της ακτινοθεραπείας έχουν ελαχιστοποιήσει την τοξικότητα και άρει τις επιφυλάξεις ασθενών και ιατρών.

Adjuvant radiotherapy for cancer of the breast. When and how?

Synopsis

Some of the first randomized prospective studies in medicine were about breast cancer irradiation. Therefore, irradiation is one of the most thoroughly investigated aspects of breast cancer treatment. For many decades, irradiation was considered only as a means to reduce the rates of locoregional recurrence. The 2005 publication of the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group meta-analysis demonstrated that use of irradiation could also improve overall survival. As radiotherapy is a locoregional treatment, and breast cancer mortality is caused mainly by distant metastases, it is easy to conclude that distant metastases can be prevented by optimizing locoregional therapies. The systematic overviews have also shown that a reduction in breast cancer deaths attributed to radiotherapy can be partially offset by excess non-breast cancer mortality due to second primary cancers and cardiac / pulmonary disease. More recent meta-analysis, restricted to radiotherapy trials using novel radiotherapy techniques, proved an overall survival gain without excess non-breast cancer mortality. Currently, there are ongoing studies trying to identify the groups of patients who are not going to benefit from the routine use of radiotherapy and also to identify what is the optimal irradiation volume and fractionation schedule

KEYWORDS: Cancer of the breast, radiotherapy, indications, survival rates

References

1. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials *Lancet* 2005; 366: 2087- 106.
2. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in

- 17 randomised trials *Lancet* 2011; 378 (9804): 1707- 16.
3. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 307 - 316.
 4. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 317327.
 5. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997; 337: 949 - 955.
 6. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 1641 - 1648.
 7. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 116 - 126.
 8. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1539 - 1569.
 9. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2268 - 2275.
 10. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 2127 - 2135.
 11. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol* 2007; 82: 247 - 253.
 12. Kunkler IH, Canney P, van Tienhoven G, Russell NS. Elucidating the role of chest wall irradiation in 'intermediate-risk' breast cancer: the MRC/EORTC SUPREMO trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008 Feb; 20(1): 31 - 4.
 13. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 1; 25(22): 3259 - 65.
 14. Jones HA, Antonini N, Hart AA, Peterse JL, Horiot JC, Collin F, et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 20; 27(30): 4939 - 47. doi: 10.1200/JCO.2008.21.5764.
 15. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, et al. (Group ST), The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1098 - 1107.
 16. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, et al. (Group ST), The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008; 9: 331 - 341.
 17. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J,

- Harper C, Hanson J, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet* 2006; 7:467-471.
18. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 513 - 520.
 19. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet* 2013; 14: 1086 - 1094.
 20. Smith BD, Douglas AW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation Consensus Statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO), *J of Rad Onc*, July 2009.
 21. Shah C, Badiyan S, Ben Wilkinson J, Vicini F, Beitsch P, Keisch M, et al. Treatment efficacy with accelerated partial breast irradiation (APBI): final analysis of the American Society of Breast Surgeons MammoSite breast brachytherapy registry trial. *Ann Surg Oncol*. 2013 Oct; 20(10): 3279 - 85. doi: 10.1245/s10434-013-3158-4.
 22. Pavani Chalasani, MD. Breast Cancer Treatment & Management. Medscape, updated: Feb 23, 2016.
 23. Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18(6): 1220 - 9.
 24. McCormick B, Winter K, Hudis C, Kuerer HM, Rakovitch E, Smith BL, et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol* 2015; 33: 709 - 715.
 25. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2382 - 2387.
 26. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM, (PRIME II investigators). Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 266 - 273.

Η εφαρμογή της ογκοπλαστικής χειρουργικής στην κλινική πρακτική

Μιχαήλ Ταραμπέ MD, PhD, MSc, FEBOPRAS, Αικατερίνη Σακελλαρίου MD, PhD
Πλαστική Επανορθωτική & Αισθητική Χειρουργική
Ιατρικό Κέντρο Αθηνών, Κλινική Περιστερίου

Περίληψη

Η ογκοπλαστική χειρουργική αποσκοπεί στην εκτομή της νεοπλασματικής εστίας από τον μαστό με άμεση αποκατάσταση του ελλείμματος με τεχνικές της πλαστικής επανορθωτικής χειρουργικής και με απώτερο στόχο την αισθητική αποκατάσταση. Οι τεχνικές επιλέγονται πάντα σύμφωνα με τον βαθμό δυσκολίας στην αποκατάσταση. Η εντόπιση του όγκου καθώς και το μέγεθος αποτελούν τα κριτήρια επιλογής της κατάλληλης τεχνικής. Η εκτομή του όγκου σε υγιή και ασφαλή όρια αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της χειρουργικής ογκοπλαστικής διαδικασίας, μειώνοντας και τον κίνδυνο των υποτροπών. Η επανορθωτική αισθητική αποκατάσταση του πάσχοντος μαστού γίνεται στον ίδιο χειρουργικό χρόνο και απαιτεί προσεκτικό προεγχειρητικό σχεδιασμό και σεβασμό των βασικών κανόνων της πλαστικής επανορθωτικής χειρουργικής.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Καρκίνος μαστού, ογκοπλαστική χειρουργική

Οι σύγχρονες ογκοπλαστικές τεχνικές αφορούν στην αποτελεσματικότερη χειρουργική προσέγγιση του καρκίνου του μαστού και ειδικότερα στην προσπάθεια διατήρησης του αναγκαίου όγκου και την επίτευξη ικανοποιητικού αισθητικού αποτελέσματος. Οι σύνθετες αυτές χειρουργικές τεχνικές χρησιμεύουν ως εναλλακτική προσέγγιση στην μαστεκτομή σε συνεχώς αυξανόμενο αριθμό γυναικών. Η ογκεκτομή, που πραγματοποιείται σε ασφαλή εγχειρητικά όρια καθώς και η διατήρηση μέγιστου δυνατού όγκου του υπόλοιπου φυσιολογικού μαστού

προσφέρουν μια σημαντική εναλλακτική μέθοδο θεραπείας σε ασθενείς που κάτω από άλλες προϋποθέσεις, θα υποβάλλονταν σε μαστεκτομή.

Αυτό βέβαια απαιτεί αφ' ενός, εξειδικευμένη χειρουργική τεχνική και εμπειρία και αφ' ετέρου εξατομικευμένη χρήση της καταλληλότερης πλαστικής χειρουργικής τεχνικής που θα αποδώσει το καλύτερο μορφολογικό και αισθητικό αποτέλεσμα για την ασθενή. Βιβλιογραφικά υποστηρίζεται ότι με την ογκοπλαστική προσέγγιση τα ποσοστά των τοπικών υποτροπών και του ελέγ-

Corresponding author

Αικατερίνη Σακελλαρίου, Τηλ. 6932 660840, E - mail: katsakel@gmail.com

Πίνακας 1. Σχεδιασμός 4 βημάτων σε ογκοπλαστικές επεμβάσεις

1. Σχεδιασμός των τομών του δέρματος και της εκτομής του παρεγχύματος
2. Αναδιαμόρφωση του μαζικού αδένου μετά από παρεγχυματική εκτομή
3. Επανατοποθέτηση του συμπλέγματος θηλής - θηλαίας άλω στο κέντρο του νέου μαζικού αδένου
4. Διόρθωση του αντίστοιχου μαστού για απόκτηση συμμετρίας

Πίνακας 2. Τεχνικές μετατόπισης όγκου

Κινητοποίηση ιστική σε δύο επίπεδα (Dual plane mobilization)	Εφαρμόζεται σε εκτομή όγκου μικρού σε μέγεθος Κινητοποίηση του μαζικού παρεγχύματος από το υποδόριο και τους εν τω βάθει ιστούς, κλείσιμο του ελλείματος
Εκτομή κεντρικής περιοχής (Round block)	Περιθηλαία τομή, σφηνοειδής εκτομή, ανακατανομή όγκου
Κρημνός Grisotti	Για όγκους που εντοπίζονται στο κέντρο Σύμπλεγμα θηλής/θηλαίας άλω αφαιρείται
Batwing μαστοπηξία	Για όγκους με εντόπιση στον άνω πόλο κεντρικά
Μαστοπηξία με την μορφή του ανεστραμμένου «Τ» (The inverted-T mammaplasty)	Εξαιρετικό κοσμητικό αποτέλεσμα για όγκους στον άνω πόλο
Πλαστική μαστού με κάθετη τομή (Vertical scar mammaplasty)	Για όγκους του κάτω πόλου Ευρεία εκτομή Ανάσπαση άνω/ άνω-έσω κρημνού Πολύ καλά αισθητικά αποτελέσματα
Τεχνική «Tennis racquet»	Απλή τμηματική εκτομή με επανατοποθέτηση συμπλέγματος θηλής/θηλαίας άλω

χου της νόσου τοπικά, είναι ισοδύναμα της μαστεκτομής^{1,2}.

Στην ογκοπλαστική προσέγγιση, περιλαμβάνεται ευρεία τοπική εκτομή και άμεση επανόρθωση του ελλείματος που προκύπτει με πολλούς και διαφορετικούς τρόπους. Με την προσέγγιση αυτή διατηρείται υγιής μαζικός αδένος, που με τις συμβατικές τεχνικές θα είχε αφαιρεθεί. Ο μαστός που θα παραμείνει θα έχει την αίσθηση και την όψη ενός φυσιολογικού μαστού. Επιπλέον, αποφεύγεται η (ολική) μαστεκτομή και τα μεγάλα επανορθωτικά χειρουργεία καθώς και τα προβλήματα που προκύπτουν από την πιθανή χρήση ενθεμάτων.

Επιλογή των περιστατικών - ενδείξεις

Η βασική ένδειξη για την εφαρμογή της ογκοπλαστικής προσέγγισης σχετίζεται άμεσα με τον όγκο που απαιτείται να αφαιρεθεί ώστε να είναι υγιή τα όρια καθώς το τελευταίο αποτελεί απαραί-

τητη και ουσιαστική προϋπόθεση που δεν πρέπει να καταστρατηγηθεί. Οι Asgeirsson και συν, υποστηρίζουν ότι για την εφαρμογή ογκοπλαστικών τεχνικών, το μεγαλύτερο ρόλο παίζει η αναλογία μεγέθους του όγκου προς το μέγεθος του μαστού³. Η επίτευξη καθαρών χειρουργικών ορίων και καλού αισθητικού αποτελέσματος είναι δύσκολο να επιτευχθεί, όταν αυξάνει το μέγεθος του όγκου⁴⁻⁶.

Αυτό πρακτικά σημαίνει πως η ογκοπλαστική προσέγγιση μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς στους οποίους απαιτείται απώλεια 20% - 50% του αδένου ώστε να εξασφαλιστούν υγιή χειρουργικά όρια ενώ ο όγκος μπορεί να βρίσκεται οπουδήποτε μέσα στον αδένου και να είναι in situ ή διηθητικός. Σε περιπτώσεις που απαιτείται μεγαλύτερη αφαίρεση η ολική μαστεκτομή με αποκατάσταση θα δώσει καλύτερα αισθητικά αποτελέσματα. Οι τεχνικές αυτές μπορούν να εφαρμοστούν σε περιστατικά με μονοεστιακή νόσο, με πολυεστιακή

Πίνακας 3. Τεχνικές αποκατάστασης όγκου

Μισχωτοί κρημνοί	<ul style="list-style-type: none"> ■ AICAP (anterior intercostal artery perforators) ■ LICAP (lateral intercostal artery perforators) ■ MICAP (medial intercostal artery perforators) ■ SAAP (serratus anterior artery perforator) ■ LTAP (lateral thoracic artery perforator) ■ TAP: (thoracodorsal artery perforator)
Κρημνός του πλατέως ραχιαίου (mini LD)	
Άμεση αποκατάσταση με λίπος	
Ελεύθεροι κρημνοί	<ul style="list-style-type: none"> ■ TUG (transverse upper gracillis flap) ■ TRAM (transverse rectus abdominus myocutaneous flap) ■ DIEP (deep internal epigastric perforator flap) ■ SIEA (superficial inferior epigastric artery flap) ■ SGAP (superior gluteal artery perforator flap) ■ Omental flap

νόσο εφόσον όλες οι εστιές βρίσκονται στο ίδιο τεταρτημόριο καθώς και σε ασθενείς με μεγαλύτερους όγκους που προηγουμένως έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία.

Σε ό,τι αφορά τα ασφαλή χειρουργικά όρια, υπάρχουν ακόμα διαφωνίες⁷⁻¹⁰. Είναι σημαντικό να τονιστεί όμως ότι χειρουργικά όρια ελεύθερα νόσου >1mm, δεν σχετίζονται με τοπικές υποτροπές ή την συνολική επιβίωση ενώ το εύρος των τοπικών υποτροπών είναι από 2% - 5%^{1,11-13}.

Αντενδείξεις

Μια απόλυτη αντένδειξη αποτελούν οι τοπικά προχωρημένοι όγκοι ή T4 όγκοι. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν πολυεστιακή νόσο εξ'ορισμού απαιτείται ολική μαστεκτομή.

Οι τυχόν υπάρχουσες παθήσεις (νοσηρότητα) των ασθενών πρέπει να ελέγχονται σχολαστικά καθώς πρόκειται για πολύωρα χειρουργεία γεγονός που από μόνο του αυξάνει τον κίνδυνο των επιπλοκών. Από την άλλη, η ογκοπλαστική χειρουργική αποκατάσταση σε ηλικιωμένες ασθενείς με πτωτικούς και μεγάλο μεγέθους μαστούς, θα μειώσει τον όγκο και θα διευκολύνει τον σχεδιασμό ακτινοθεραπείας ως συμπληρωματικής μεθόδου θεραπείας. Τα ογκολογικά και αισθητικά οφέλη που θα αποκομίσει ο ασθενής από τη μια και το ρίσκο που έχει η ίδια η διαδικασία από την άλλη, είναι παράγοντες που οφείλει να προσμετρήσει η ομάδα πριν ενημερώσει την ασθενή

και της προτείνει τις θεραπευτικές επιλογές που έχει.

Επίσης, σε περίπτωση που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί ο πλατύς ραχιαίος για την αποκατάσταση του ελλείματος αλλά υπάρχει ομόπλευρη θωρακοτομή, τότε μπορεί αν έχουν καταστραφεί ίνες του μυός, η επιλογή αυτή να μην είναι η ενδεδειγμένη. Επιπλέον, προηγηθείσα ακτινοθεραπεία, μπορεί να έχει επηρεάσει την αγγείωση του κρημνού που θα χρησιμοποιηθεί, αυξάνοντας την πιθανότητα νέκρωσής του καθώς και φλεγμονής μετά το χειρουργείο.

BRCA

Ασθενείς θετικοί στο γονίδιο BRCA αποτελούν ξεχωριστή ομάδα που δείχνει να αυξάνει σε μέγεθος στην κλινική πράξη. Σε αυτούς τους ασθενείς, όλος ο μαστός είναι σε κίνδυνο καθώς και ο ετερόπλευρος μαστός, με αποτέλεσμα η ογκοπλαστική χειρουργική να μην είναι για αυτούς η ιδεατή θεραπευτική επιλογή. Πιθανά σε αυτή την κατηγορία ασθενών η αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή με διατήρηση του δέρματος να είναι η λύση.

Τεχνικές για την αποκατάσταση μετά την ογκοπλαστική

Υπάρχουν δυο βασικοί τύποι προσέγγισης: Τεχνικές μετατόπισης όγκου και τεχνικές αποκατάστασης όγκου.

Στην πρώτη περίπτωση, το έλλειμμα που δημιουργείται αποκαθίσταται με «παρεγχυματικούς

κρημνούς» από τον ίδιο τον αδένα. Οι κρημνοί αυτοί κινητοποιούνται μετά την αφαίρεση του όγκου με τέτοιο τρόπο ώστε να αποκατασταθεί το έλλειμμα. Το αποτέλεσμα που επιτυγχάνεται είναι ο μαστός να έχει ένα καλό σχήμα αλλά με μικρότερο όγκο σε σχέση με τον άλλο μαστό. Συνεπεία αυτού, συνήθως εφαρμόζονται τεχνικές πλαστικής χειρουργικής για την απόκτηση συμμετρίας. Η αφαίρεση μαζικού αδένα στον αντίθετο μαστό για απόκτηση συμμετρίας έχει οδηγήσει σε ανίχνευση υποκλινικού καρκίνου μαστού σε ποσοστό 5%¹³.

Στη δεύτερη περίπτωση, το έλλειμμα που δημιουργείται μετά την αφαίρεση του όγκου, αποκαθίσταται με αυτόλογους ιστούς που μεταφέρονται στην περιοχή με σκοπό να αναπληρώσουν το έλλειμμα. Η μεγάλη διαφορά σε σχέση με την προηγούμενη διαδικασία, είναι ότι ο τελικός όγκος του μαστού είναι περίπου ο ίδιος ή και λίγο μεγαλύτερος και επομένως δεν απαιτούνται επεμβάσεις στον άλλο μαστό.

Ποιά είναι η κατάλληλη τεχνική

Οι τεχνικές μετατόπισης όγκου είναι κατάλληλες για ασθενείς με μεσαίους/μεγάλους, βαρείς, πτωτικούς μαστούς. Τα περιστατικά αυτά επωφελούνται από την απώλεια του όγκου (μικρότεροι μαστοί) ενώ επιπλέον διευκολύνεται και η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία.

Από την άλλη, η τεχνική αποκατάστασης του όγκου είναι πιο κατάλληλη για ασθενείς με μικρού/μεσαίου μεγέθους μαστούς που δεν μπορούν ή δεν επιθυμούν να χάσουν επιπλέον όγκο. Είναι επίσης η ενδεδειγμένη θεραπεία για γυναίκες που επιθυμούν να διατηρήσουν το ίδιο μέγεθος και σχήμα στο μαστό τους καθώς και για εκείνες που δεν θέλουν επέμβαση στον άλλο μαστό για την απόκτηση της συμμετρίας.

Η εντόπιση των ουλών είναι άλλη μια διαφορά μεταξύ των δυο τεχνικών. Στις περιπτώσεις όπου εφαρμόζονται τεχνικές μετατόπισης του όγκου, οι ουλές εντοπίζονται και στους δυο μαστούς (στον υγιή μαστό για απόκτηση συμμετρίας) ενώ σε περιπτώσεις αποκατάστασης όγκου, οι ουλές εντοπίζονται συνήθως στον χειρουργημένο μαστό και ίσως στην πλάτη, ανάλογα με τον κρημνό που έχει επιλεγεί.

Ο χειρουργικός χρόνος είναι λιγότερος στην πρώτη περίπτωση, αν υπάρχουν δυο ομάδες που χειρουργούν ταυτόχρονα (μια σε κάθε μαστό). Σε αυτά τα περιστατικά, ο χρόνος που απαιτείται για την ολοκλήρωση της διαδικασίας είναι λιγότερο από 2 ώρες. Ο χειρουργικός χρόνος είναι μεγαλύτερος στη δεύτερη περίπτωση.

Οι επιπλοκές επίσης διαφέρουν με τις δυο τεχνικές. Στην περίπτωση των τεχνικών μετατόπισης όγκου, προέρχονται από την ισχαιμία των παρεγχυματικών κρημνών, αν η βάση τους είναι πολύ στενή. Το γεγονός αυτό μπορεί επίσης να οδηγήσει σε καθυστέρηση της συμπληρωματικής θεραπείας. Οι επιπλοκές από την εφαρμογή τεχνικών αποκατάστασης όγκου μπορεί να προκύψουν από τη δότρια περιοχή. Άλλα προβλήματα περιλαμβάνουν φλεγμονή, αιμορραγία ή λιγότερο συνηθισμένο απώλεια αγγειακής παροχής του κρημνού που με τη σειρά της μπορεί να οδηγήσει σε νέες επιπλοκές και σε καθυστέρηση της συμπληρωματικής θεραπείας.

Τεχνικές

Οι τεχνικές μετατόπισης όγκου βασίζονται σε έγκριτες τεχνικές μειωτικής του μαστού. Τα βήματα που πρέπει να ακολουθηθούν για ένα καλό αισθητικό αποτέλεσμα περιγράφονται στον **Πίνακα 1**¹⁴. Ανάλογα με την εντόπιση του όγκου μέσα στον αδένα μπορούν να χρησιμοποιηθούν και διαφορετικές ογκοπλαστικές τεχνικές οι οποίες εμφανίζονται στον **Πίνακα 2**. Στον σχεδιασμό πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα επανεπέμβασης αν τα χειρουργικά όρια είναι θετικά και επομένως η τομή πρέπει να τοποθετηθεί σε τέτοια θέση που θα μπορεί να προσφέρει και πάλι ένα καλό αισθητικό αποτέλεσμα.

Τεχνικές αποκατάστασης όγκου :

Ο σωστός προεγχειρητικός σχεδιασμός, η προσεκτική επιλογή του περιστατικού και της τεχνικής που θα ακολουθηθεί, η αποφυγή τάσης στο δέρμα, ο σεβασμός στους ιστούς, η κατανόηση της ανατομίας της περιοχής και της αγγείωσης του εκάστοτε κρημνού είναι παράγοντες κεφαλαίωδους σημασίας για ένα ασφαλές ογκολογικό και ένα καλό αισθητικό αποτέλεσμα. Ανεξάρτητα από την τεχνική που θα εφαρμοστεί η τήρηση των βασικών αρχών

θα αποτρέψει επιπλοκές όπως οι φλεγμονές/επιμολύνσεις, η νέκρωση του δέρματος και η αγγειακή δυσπραγία του κρημνού (Πίνακας 3).

Αποτελέσματα

Μέχρι σήμερα τα αποτελέσματα από μεγάλες σειρές και με μακροχρόνιο follow - up όπου έχουν εφαρμοστεί τεχνικές ογκοπλαστικής χειρουργικής δείχνουν ότι αποτελούν ασφαλείς και αξιόπιστες θεραπευτικές επιλογές συγκρινόμενες με την

μαστεκτομή, σε ό,τι αφορά την συνολική και την ελεύθερη νόσου επιβίωση^{1,2}.

Κλινικές μελέτες υποστηρίζουν καλά αισθητικά αποτελέσματα στο 84% - 89% των ασθενών¹⁵⁻¹⁷. Επιπλέον, για καλύτερα αισθητικά αποτελέσματα, προτείνεται η επίτευξη συμμετρίας στον υγιή μαστό να γίνεται 6 μήνες μετά, λαμβάνοντας υπόψη την επίδραση της ακτινοβολίας και των διακυμάνσεων του βάρους κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας¹⁸. ☺

Take home messages

- Υπάρχει σε όλο τον κόσμο ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για την αποκατάσταση με ογκοπλαστικές τεχνικές.
- Το κύριο ενδιαφέρον των χειρουργών επικεντρώνεται τώρα σε ένα βελτιωμένο ή καλό αισθητικό αποτέλεσμα.
- Οι τεχνικές της μετατόπισης όγκου, προσφέρουν την πιο απλή και με χαμηλότερο ρίσκο για την ασθενή λύση με σκοπό ένα καλό αισθητικό και ασφαλές αποτέλεσμα.

The application of oncoplastic surgery in clinical practice

Synopsis

Conservative surgery has become a well - established alternative to mastectomy in the treatment of breast cancer. However, in cases of large lesions or small - size breasts, the removal of adequate volumes of breast tissue to achieve tumor - free margins and reduce the risk of local relapse may compromise the cosmetic outcome, causing unpleasant results. In order to address this issue, new surgical techniques, so - called oncoplastic techniques, have been introduced in recent years to optimize the efficacy of conservative surgery both in terms of local control and cosmetic results. This article discusses the indications, advantages, and limitations of these techniques and their results in terms of local recurrence and overall survival.

KEYWORDS: Breast cancer, conservative surgery, oncoplastic techniques

References

1. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese R, Deutsch M, Fisher E, et al. Twenty - year follow - up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233 - 41.
2. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty - year follow - up of a randomized study comparing breast - conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227 - 32.
3. Asgeirsson KS, McCulley SJ, Pinder SE, Macmillan RD. Size of invasive breast cancer and risk of local recurrence after breast conservation therapy. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2462 - 69.
4. Schmidt - Ullrich R, Wazer DE, Tercilla O, Safaii H, Marchant DJ, Smith TJ, et al. Tumor margin assessment as a guide to optimal conservation surgery and irradiation in early stage breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 733 - 38.
5. Bulstrode NW, Shrotria S. Prediction of cosmetic outcome following conservative breast surgery using breast volume measurements. *Breast* 2001; 10: 124 - 26.
6. Cochrane RA, Valasiadou P, Wilson AR, Al - Ghazal SK, Macmillan RD. Cosmesis and satisfaction after breast - conserving surgery correlates with the percentage of breast volume excised. *Br J Surg* 2003; 90: 1505 - 09.
7. Anderson B, Masetti R, Silverstein M. Oncoplastic approaches to partial mastectomy: an overview of volume - displacement techniques. *Lancet Oncol* 2005; 6(3):145 - 157.
8. Macmillan D, McCulle SJ. Oncoplastic Breast Surgery: What, When and for Whom? *Curr Br Cancer Rep* 2016;8(2): 112 - 117.
9. Halouaa MH, Volders JH, Krekel NMA, Barbéc E, Sietses C, Józwiakd K, et al. A nationwide pathology study on surgical margins and excision volumes after breast - conserving surgery: There is still much to be gained. *Breast* 2016;25: 14 - 21.
10. Moran M, Schnitt S, Giuliano A, Harris J, Khan S, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology - American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast - conserving surgery with whole breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Mar 1;88(3): 553 - 64.
11. Pleijhuis RG, Graafland M, de Vries J, Bart J, de Jong JS, van Dam GM. Obtaining adequate surgical margins in breast conserving therapy for patients with early - stage breast cancer: current modalities and future directions. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2717 - 2730.
12. Waljee JF, Hu ES, Newman LA, Alderman A. Predictors of re - excision among women undergoing breast conserving surgery for cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:1297 - 1303.
13. Clough KB, Thomas SS, Fitoussi AD, Couturaud B, Reyat F, Falcou, MC. Reconstruction after conservative treatment for breast cancer: cosmetic sequelae classification revisited. *Plast Reconstr Surg* 2004;14:1743 - 53.
14. Masetti R, Pirulli PG, Magno S, Franceschini G, Chiesa F, Antinori A. Oncoplastic techniques in the conservative surgical treatment of breast cancer. *Br Cancer* 2000;7:276 - 80.
15. Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falcou MC. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast - conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg* 2003; 237:26 - 34.
16. Meretoja TJ, Svarvar C, Jahkola TA. Outcome of oncoplastic breast surgery in 90 prospective patients. *Am J Surg* 2010; 200:224 - 228.
17. Yang JD, Bae SG, Chung HY, Cho BC, Byung C, Park HY, et al. The usefulness of oncoplastic volume displacement techniques in the superiorly located breast cancers for korean patients with small to moderate sized breasts. *Ann Plast Surg* 2011; 67:474 - 480.
18. Fitoussi AD, Berry MG, Fama F, Falcou MC, Curnier A, Couturaud B, et al. Oncoplastic breast surgery for cancer: analysis of 540 consecutive cases [outcomes article]. *Plast Reconstr Surg* 2010; 125:454 - 462.

Οικογενής καρκίνος μαστού. Πώς αντιμετωπίζεται;

Αγγελική Δ. Αθανασίου

Χειρουργός Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Μαστολόγος. Γεν.Γραμμ.Ελληνικής Εταιρείας Μαστολογίας

Περίληψη

Η δυνατότητα ανίχνευσης μίας γονιδιακής μετάλλαξης αποτελεί πολύτιμη πληροφορία. Ο γονιδιακός έλεγχος τόσο σε ασθενείς όσο και σε υγιή άτομα με οικογενειακό ιστορικό, διενεργείται βάσει συγκεκριμένων ενδείξεων κατά περίπτωση. Οι επιλογές μετά την ανίχνευση μεταλλάξεων, ορίζονται από τη δυνατότητα του ατόμου να διαχειριστεί την πληροφορία με κάποιον από τους διαθέσιμους τρόπους ώστε να μειωθεί δραστικά ο κίνδυνος να απειληθεί η ζωή του. Ο βασικός στόχος επομένως, στα άτομα αυτά είναι η πρόωμη διάγνωση μέσω εντατικού προληπτικού ελέγχου ανάλογα με την ηλικία και το ιστορικό του. Η μείωση του κινδύνου για εμφάνιση της νόσου, επιτυγχάνεται κυρίως με προληπτικές χειρουργικές επεμβάσεις, καθώς η αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής εναλλακτικής δεν είναι ακόμη τεκμηριωμένη. Ωστόσο, η προφυλακτική χειρουργική διαχείριση εξαρτάται από το κλινικό και ιστορικό προφίλ του ατόμου-φορέα καθώς κι από την προσωπική του επιθυμία. Οι δυνητικοί λοιπόν ασθενείς με οικογενή / κληρονομούμενο καρκίνο μαστού/ ωοθηκών, αποτελούν μία πολύπλοκη κατηγορία προς διευθέτηση κι επιβάλλεται να αντιμετωπίζονται από ομάδα ιατρικών ειδικοτήτων αποτελούμενη από γενετιστές, ογκολόγους, χειρουργούς μαστολόγους, μαιευτήρες-γυναικολόγους και πλαστικούς χειρουργούς.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Οικογενής καρκίνος μαστού, BRCA1/BRCA2 μεταλλάξεις

Εκινώντας από τους ορισμούς επισημαίνουμε ότι, οικογενής καρκίνος μαστού χαρακτηρίζεται η εμφάνιση της νόσου με μεγάλη συχνότητα στα μέλη μιας οικογενείας, χωρίς όμως να ανιχνεύεται γονιδιακή μετάλλαξη υπεύθυνη γι' αυτό. Ο κληρονομικός καρκίνος μαστού, οφείλεται στην ύπαρξη γονιδιακής μετάλλαξης, η οποία μεταβιβάζεται με το Χ χρωμόσωμα από το γονέα στο παιδί. Πιθανότατα, πολλές περιπτώσεις οικογενούς καρκίνου,

να αφορούν ουσιαστικά κληρονομούμενο καρκίνο μαστού χωρίς ακόμα να έχει αναγνωρισθεί η αντίστοιχη μετάλλαξη.

Είναι γνωστά περισσότερα από 50 γονίδια/ομάδες γονιδίων που οι μεταλλάξεις τους μπορεί να αυξήσουν τις πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου μαστού/ωοθηκών. Τα γονίδια αυτά διακρίνονται σε υψηλής, μέσης και χαμηλής διεισδυτικότητας και πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου. Τα πιο συχνά

Corresponding author

Αγγελική Δ. Αθανασίου, Πρωτέως 64, Παλαιό Φάληρο, Τηλ: 2177214141, Fax: 2109814100,

E - mail: louelath@yahoo.gr

Πίνακας 1. Ενδείξεις γενετικού ελέγχου ασθενών

■ Ca μαστού τριπλά αρνητικός
■ Ca ωοθηκών
■ Ca μαστού σε ηλικίες άνω των 50 ετών
■ Ca μαστού ανεξαρτήτου ηλικίας και:
• ένας ή περισσότεροι συγγενείς με καρκίνο ωοθηκών σε οποιαδήποτε ηλικία
• ένας ή περισσότεροι συγγενείς με καρκίνο μαστού σε ηλικία κάτω των 50 ετών
• δύο ή περισσότεροι συγγενείς με καρκίνο μαστού ή/και παγκρέατος σε οποιαδήποτε ηλικία
• ομάδες υψηλού κινδύνου
■ Ca μαστού με:
• καρκίνο θυρεοειδούς
• καρκίνο επινεφριδίων
• καρκίνο ενδομητρίου
• καρκίνο παγκρέατος
• γαστρικός καρκίνος
• καρκίνο εγκεφάλου
• κακοήθειες αίματος και λεμφαδένων σε νέες ηλικίες στην ίδια γενετική σειρά της οικογένειας
• μακροκεφαλία με ή χωρίς δερματικές βλάβες
■ Δύο δευτεροπαθείς καρκίνοι μαστού

γονίδια που σχετίζονται με τον καρκίνο μαστού/ωοθηκών είναι τα BRCA1 και BRCA2, τα οποία είναι και υψηλής διεισδυτικότητας. Μερικά άλλα γνωστά γονίδια με σπανιότερες μεταλλάξεις είναι τα εξής:

■ υψηλής διεισδυτικότητας (CDH1, NBS1, NF1, PTEN, TP53, STK11)

■ μέσης διεισδυτικότητας (ATM, BRIP1, CHEK2, PALB2, RAD50)

■ χαμηλής διεισδυτικότητας (FGFR2, LSP1, MAP3K1, TGFB1, TOX3)¹

Η δυνατότητα ανίχνευσης μίας γονιδιακής μετάλλαξης αποτελεί πολύτιμη πληροφορία. Η παρουσία μετάλλαξης αυξάνει πολύ την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου μαστού/ωοθηκών, αλλά δεν θα εμφανίσουν όλες οι γυναίκες τη νόσο. Σε BRCA1 μετάλλαξη, η ανάπτυξη καρκίνου μαστού είναι 56-84%, σε καρκίνο ωοθηκών αγγίζει το 36-63%, σε καρκίνο εντέρου πλησιάζει το 10-15%, σε παγκρέατος είναι μόλις 2-3%, ενώ η εμφάνιση καρκίνου μαστού στον άνδρα αντιστοιχεί σε 1-5%^{1,2}. Σε BRCA2 μετάλλαξη, η ανάπτυξη καρκίνου μαστού φθάνει

το 60-80%, ενώ στον άντρα αντίστοιχα 5-10%, σε καρκίνο ωοθηκών 10 - 27%, προστάτη 15-25%, παγκρέατος και μελανώματος 3-5%. Οι μεταλλάξεις στα BRCA1 και BRCA2 έχουν ενοχοποιηθεί ότι παίζουν ρόλο σε κάποιες αιματολογικές κακοήθειες. Οι μεταλλάξεις στο BRCA1 σχετίζονται με οξεία και χρόνια μυελογενή λευχαιμία³. Αντίστοιχα, οι μεταλλάξεις BRCA2 συνδέονται με την εμφάνιση λεμφωμάτων και χρόνιων λευκοκυτταρικών λευχαιμιών³. Επομένως, η ανίχνευση BRCA μεταλλάξεων δεν αποτελεί διάγνωση της νόσου, αλλά γενετική πληροφορία και εκτίμηση κινδύνου.

Η διαχείριση λοιπόν, ατόμων με οικογενή/κληρονομούμενο καρκίνο μαστού/ωοθηκών, αποτελεί μία πολύπλοκη διαδικασία και συνεργασία ομάδας θεραπόντων ιατρών (γενετιστών, ογκολόγων, χειρουργών). Οι ενδείξεις γενετικού ελέγχου σε ασθενής παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1**, ενώ αντίστοιχα ενδείξεις γενετικού ελέγχου σε υγιή άτομα με οικογενειακό ιστορικό, παρουσιάζονται στον **Πίνακα 2**. Η εξέταση σε μικρά παιδιά αμφισβητείται έντονα λόγω ηθικών διλημάτων, καθώς δεν θα

Πίνακας 2. Ενδείξεις γενετικού ελέγχου σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό

■ Ca μαστού σε άνδρα
■ Ca μαστού σε συγγενείς 1ου και 2ου βαθμού σε ηλικία κάτω των 45 ετών
■ Ca μαστού με:
• καρκίνο θυρεοειδούς
• καρκίνο επινεφριδίων
• καρκίνο ενδομητρίου
• καρκίνο παγκρέατος
• καρκίνο αίματος και λεμφαδένων από την ίδια γενετική σειρά της οικογένειας και σε νεαρή ηλικία
• μακροκεφαλία με/χωρίς δερματικές βλάβες
• γαστρικό καρκίνο
■ Γνωστή μετάλλαξη στην οικογένεια
■ Ca ωοθηκών από την ίδια πλευρά της οικογένειας (είτε μητρική είτε πατρική)
■ Δύο πρωτοπαθείς καρκίνοι μαστού σε ένα ή περισσότερα άτομα τις ίδιες πλευράς της οικογένειας (μητρική ή πατρική)

πρέπει το οποιοδήποτε αποτέλεσμα να μεταβάλλει τον κλασικό τρόπο ζωής και φροντίδας του παιδιού, στα πλαίσια προληπτικού παιδιατρικού ελέγχου. Αντίθετα, επειδή η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων πριν την ηλικία των 20ετών, σχετίζεται με πολύ πρόωγη εμφάνιση καρκίνου μαστού στις φορείς BRCA μεταλλάξεων, οι έφηβες θα πρέπει κανονικά να εξετάζονται σε επίπεδο γονιδιακού ελέγχου, πριν αποφασίσουν να λάβουν κάποιο ορμονικό σκεύασμα για οποιοδήποτε λόγο^{4,5}.

Οι επιλογές μετά την ανίχνευση μεταλλάξεων, ορίζονται από τη δυνατότητα του ατόμου να διαχειριστεί την πληροφορία με κάποιο από τους διαθέσιμους τρόπους ώστε να μειώσει δραστικά τον κίνδυνο να απειληθεί η ζωή του. Ο εντατικός προληπτικός έλεγχος έχει ως στόχο την πρόωγη διάγνωση της νόσου, έτσι ώστε να εφαρμοστούν πρακτικές πρόληψης η κάθε μια από τις οποίες μπορεί να έχει διαφορετικό αποτέλεσμα.

Μία μετα-ανάλυση του 2013 έδειξε ότι η χρήση αντισυλληπτικών σκευασμάτων σχετίζεται με μία μείωση κατά 42% του σχετικού κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου ωοθηκών, τόσο σε άτομα με μεταλλάξεις στα BRCA1 όσο και στα BRCA2 γονίδια. Όσον αφορά στον καρκίνο μαστού, η χρήση αντισυλληπτικών δεν φάνηκε να έχει κάποια στατιστι-

κά σημαντική επίδραση στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου⁴⁻¹⁰. Οι εκλεκτικοί ρυθμιστές υποδοχέων και ειδικά η ταμοξιφαίνη, έχουν αποτελεσματική δράση στην πρόωγη πρόληψη σε γυναίκες με μεταλλάξεις στο BRCA2. Η λήψη ταμοξιφαίνης για 5 χρόνια φαίνεται να μειώνει κατά 50% την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου μαστού στις γυναίκες με υψηλή επικινδυνότητα. Παράλληλα, μπορεί να συνδυαστεί με ωοθηκεκτομή για ακόμη μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου μαστού, ειδικά στους φορείς BRCA2 μετάλλαξης¹. Η χορήγηση ταμοξιφαίνης αντενδείκνυται όταν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου ενδομητρίου, θρομβοεμβολικού επεισοδίου λόγω κατάστασης υπερπηκτικότητας ή ακόμα και καταρράκτη. Η ραλοξιφαίνη χρησιμοποιείται εναλλακτικά λόγω μειωμένων παρενεργειών, αν και δεν υπάρχουν μελέτες για χρήση συγκεκριμένα από φορείς BRCA μεταλλάξεων. Οι αναστολείς αρωματάσης, αποτρέπουν την παραγωγή οιστρογόνων στα επινεφρίδια και στο λιπώδη ιστό, έχοντας λιγότερες αρνητικές επιπτώσεις. Ωστόσο, δεν δρουν στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, διότι δεν εμποδίζουν τις ωοθήκες να παράγουν λιγότερα οιστρογόνα¹. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες μελέτες για επαρκή φαρμακευτική μείωση του κινδύνου σε φορείς

BRCA μετάλλαξης, με εξαίρεση ίσως τους BRCA2 φορείς.

Προληπτικές επεμβάσεις μπορούν να γίνουν είτε μόνες τους είτε σε συνδυασμό με μη χειρουργικές παρεμβάσεις, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου μαστού/ωθηκών σε γυναίκες με υψηλής διεισδυτικότητας μεταλλάξεις¹¹. Η προληπτική μαστεκτομή συσχετίζεται με διεγχειρητικό και μετεγχειρητικό κίνδυνο και με μεγάλη πτώση κινδύνου εμφάνισης καρκίνου μαστού έως και 90%. Η προφυλακτική μαστεκτομή συνοδεύεται από βιοψία φρουρού λεμφαδένα, διότι η πιθανότητα ανεύρεσης υποκλινικού καρκίνου αγγίζει το 5%. Το είδος της χειρουργικής διαχείρισης που μπορεί να ποικίλλει από απλή μαστεκτομή με ή χωρίς αποκατάσταση, skin sparing μαστεκτομή με αποκατάσταση ή nipple sparing μαστεκτομή, καθορίζεται από την κατάσταση της υγείας και την επιθυμία της γυναίκας. Η προληπτική σαλπινγγοθηκτομή μειώνει τον κίνδυνο για καρκίνο μαστού έως 50%, ενώ όταν γίνει πριν την ηλικία των 50ετών, το όφελος είναι σημαντικό, ιδίως για BRCA2 φορείς κι αυξάνει τον μέσο χρόνο επιβίωσης. Ο κίνδυνος καρκίνου ωθηκών είναι μειωμένος πριν την ηλικία των 35-40ετών, ενώ τα αρνητικά αποτελέσματα της επέμβασης είναι λιγότερο σημαντικά κατά την εμμηνόπαυση³⁻¹⁵. Ωστόσο, διπλασιάζεται η πιθανότητα για καρδιοαγγειακά επεισόδια, αυξάνεται σημαντικά ο κίνδυνος οστεοπορωτικών καταγμάτων⁷, ενώ είναι έντονα τα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα όπως εξάψεις, εφιδρώσεις, διαταραχές ύπνου, ελάττωση του «libido» και δυσπαρευνία λόγω ξηρότητας του κόλπου. Η επέμβαση γίνεται συχνά σε συνδυασμό

με ολική υστερεκτομή, ειδικά στις γυναίκες που πρόκειται να λάβουν θεραπεία με ταμοξифαίνη. Σημαντικό σημείο είναι ο προγραμματισμός του χειρουργικού σχεδιασμού να είναι ανάλογος ως επί γνωστής εξαρτηματικής κακοήθειας. Σε γυναίκες που δεν έχουν τεκνοποιήσει, η προληπτική σαλπινγγοθηκτομή αποτελεί μη αναστρέψιμη κατάσταση στείρωσης. Μπορούν όμως, να διατηρήσουν τα ωάρια τους σε κέντρα κρυοσυντήρησης ωαρίων, εάν είναι αυτό επιθυμητό.

Αν και τα οφέλη της επεμβάσεως είναι μεγαλύτερα κατά την περιεμμηνόπαυση, αρκετές γυναίκες επιλέγουν την αναβολή της διαδικασίας μέχρι να τεκνοποιήσουν. Βέβαια, το αν θα κάνουν παιδιά ή όχι είναι κάτι που επίσης προκαλεί πολύ άγχος στις γυναίκες που μαθαίνουν ότι έχουν μετάλλαξη BRCA στην ηλικία της τεκνοποίησης¹⁰. Η επίδραση μιας μετάλλαξης γονιδίου BRCA στη γενική γονιμότητα είναι σχεδόν μηδενική¹⁶, αν και κάποιες μελέτες έχουν δείξει πιθανότητα πρόωρης ωθηκικής ανεπάρκειας¹⁷ σε φορείς, καθώς και μία τάση απόκτησης θηλέων τέκνων έναντι αρρένων¹⁸.

Η οικογενειακή κατάσταση του φορέα, η επιθυμία του, η ηλικία κατά την οποία ανιχνεύεται η μετάλλαξη και το είδος της, είναι παράγοντες που επηρεάζουν την επιλογή της στρατηγικής αντιμετώπισης. Ο εντατικός προληπτικός έλεγχος αυξάνει την επιβίωση σε φορείς BRCA αλλά δεν μειώνει τον κίνδυνο για εμφάνιση της νόσου. Η επιλογή του σχεδίου διαχείρισης των ατόμων με οικογενή/κληρονομούμενο καρκίνο μαστού/ωθηκών, δεν είναι δεδομένη και διαφοροποιείται κατά περίπτωση. Αποτελεί, δηλαδή εξατομικευμένη υπόθεση. ☺

Take home messages

- Η γενετική εξέταση γίνεται υπό συγκεκριμένες ενδείξεις και παρέχει πολύτιμες πληροφορίες.
- Ο προληπτικός έλεγχος μαστών αυξάνει την επιβίωση σε φορείς BRCA.
- Η προφυλακτική μαστεκτομή ή/ και σαλπινγγοθηκτομή κατά περίπτωση μειώνουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου.
- Η άποψη ότι επί BRCA παθογόνων μεταλλάξεων, η μόνη λύση είναι προφυλακτική μαστεκτομή κι ωθηκτομή, ΔΕΝ αποτελεί γενετική συμβουλή.

Familial cancer of the breast. How is it managed?

Synopsis

The detection of gene mutations constitutes a valuable information. The gene testing is based on specific indications. The choices after the detection of the gene mutations, depend on the ability of each individual to manage the information with one of the available options in order to reduce dramatically the risk of developing the specific cancer. The reduction of the risk for the appearance of the disease is achieved via prophylactic surgery because the efficacy of drug treatment is not yet documented. However prophylactic surgical management is based on the clinical and medical history, on the physical status of the carrier and finally on his/her own desire. So potential patients with familial breast, are a complex medical category and they should be managed by a team of specialists including geneticists, breast surgeons, oncologists, obstetricians-gynecologists and plastic surgeons.

KEYWORDS: Familial breast cancer, BRCA1/BRCA2 mutations

References

1. Morris J L, Gordon OK. Positive Results: Making the Best Decisions When You're at High Risk for Breast or Ovarian Cancer. Amherst, N.Y.: Prometheus Books. 2010; ISBN 978-1-59102-776-8.
2. Friedenson B. «BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian». MedGenMed 7 2005; (2): 60.
3. Friedenson B. «The BRCA1/2 pathway prevents hematologic cancers in addition to breast and ovarian cancers». BMC Cancer, 2007; 7: 15. doi:10.1186/1471-2407-7-152. PMID 17683622
4. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Lowery WJ, Peragallo Urrutia R, et al. «Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast among high-risk women: a systematic review and meta-analysis». J.Clin.Oncol 2013 Nov 20; 31(33): 4188-98. PMID 24145348.
5. Iodice, S. Barile, M. Rotmensz, N.Feroce, I.Bonanni, B.Radice, et al. «Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis». European Journal of Cancer 46 August 2010, (12): 2275 - 2284. doi:10.1016/j.ejca.2010.04.018.
6. Lu KH, Berchuck A. Kauff, Noah D. «Hereditary gynecologic cancers». May 7, 2013; doi:10.1007/s10689-007-9144-x.
7. Obstetrics & gynecology doi:10.1097/AOG.0b013e3181a106d4.
8. Mayo Clinic Proceedings.2010 Dec; 85(12):111-1120. doi:10.4065/mcp.2010.0414
9. Isaacs CF, Suzanne WP, Beth N. . «Management of hereditary breast and ovarian cancer syndrome and patients with BRCA mutations», May 2013; Uptodate 19.3.
10. PDQ Cancer Genetics Editorial Board. «PDQ Genetics of breast and ovarian cancer (Health professional version)». Bethesda, Md.: National Cancer Institute, June 7, 2013.
11. Pruthi S., Gostout BS, Lindor NM. «Identification and management of Women With BRCA Mutations or Hereditary Predisposition for Breast and ovarian Cancer». Mayo Clinic Proc.2010 Dec 85 (12): 111-20. Doi:10.4065. PMID 211123638.
12. Kurian S, Plevritis SK. «Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers.». J Clin Oncol 28, Jan 2010; (2): 222-31. doi:10.1200/JCO.2009.22.7991. PMID 19996031.

13. Cibula D, Zikan M, Dusek L, Majek O.). «Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis». Expert Review of Anticancer Therapy 11 (8): August 2011; 1197-1207. doi:10.1586/era.11.38. PMID 21916573.
14. Kwon JS, Tinker A, Pomsegrau G, McAlpine J, Haistry M, McCullum M, et al. «Prophylactic salpingectomy and delayed oophorectomy as an alternative for BRCA mutation carriers». Obstet Gynecol. 2013 jan; 121(1):14-24. PMID 23232752.
15. Stadler ZK, Kauff ND. «Weighing options for cancer risk reduction in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations.». J Clin Oncol 28 (2): Jan 2010, 189-91. doi:10.1200/JCO.2009.25.6875. PMID 19996025. 11 Suppl 2): S31-3. doi:10.1111/IGC.0b013e3181f60d4d. PMID 20975359.
16. Pal T, Keefe D, Sun P, Narod SA. «Fertility in women with BRCA mutations: a case-control study». Fertil. Steril. April 2010; 93 (6): 1805-8. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.12.052. PMID 19200971.
17. Oktay K, Kim JY, Barad D, Babayev SN. «Association of BRCA1 mutations with occult primary ovarian insufficiency: a possible explanation for the link between infertility and breast/ovarian cancer risks.». Jan 2010; J Clin Oncol 28 (2): 240-4. doi:10.1200/JCO.2009.24.2057. PMID 19996028.
18. Moslehi R, Singh R, Lessner L, Friedman JM. «Impact of BRCA mutations on female fertility and offspring sex ratio.». Am J Hum Biol 22 (2): March - April 2010; 201-5. doi:10.1002/ajhb.20978.

Καρκίνος του μαστού και εγκυμοσύνη

Νίκη Λούβρου - Φερτάκη

Γυναικολόγος - Χειρουργός μαστού Μαιευτήριο ΙΑΣΩ - Κέντρο Μαστού

Περίληψη

Η εγκυμοσύνη ανήκει στους παράγοντες εκείνους που επηρεάζουν τον δια βίου συνολικό κίνδυνο της γυναίκας για καρκίνο μαστού, όπως η εμμηναρχή και η εμμηνόπαυση. Οι άτοκες γυναίκες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από τις γυναίκες που έχουν γεννήσει. Η προστασία είναι μεγαλύτερη όσο πιο νέα είναι η γυναίκα στην πρώτη της εγκυμοσύνη. Ο καρκίνος του μαστού κατά την κύηση αφορά σε γυναίκες που εγκυμονούν κατά τη διάρκεια καθώς και ένα χρόνο μετά την εγκυμοσύνη. Προφανώς είναι ένα εξαιρετικά δυσάρεστο γεγονός καθώς πλήττει νέες γυναίκες σε μια ιδιαίτερα σημαντική φάση της ζωής τους. Οι θεραπευτικές αποφάσεις που θα ληφθούν επηρεάζουν την ζωή της γυναίκας αλλά και τη ζωή του κνήματος. Η επίπτωση της νόσου είναι 1 έγκυος γυναίκα ανά 3000-10000 εγκύους. Ωστόσο, καθώς η ηλικία τεκνοποίησης των γυναικών αυξάνει, η επίπτωση της νόσου εμφανίζει επίσης αυξητικές τάσεις. Η διάγνωση της νόσου είναι δύσκολη. Η εγκυμοσύνη επηρεάζει αρνητικά την αξιοπιστία τόσο της κλινικής εξέτασης όσο και των παρακλινικών εξετάσεων. Για την ιστολογική διάγνωση προτείνεται η βιοψία δια βελόνης (core biopsy), όμως η ανοικτή βιοψία είναι ίσως η καλύτερη μέθοδος. Ο προεγχειρητικός έλεγχος είναι περιορισμένος εκτός αν υπάρχει υποψία μετάστασης. Όσον αφορά στη θεραπεία, εφαρμόζονται οι ίδιες μέθοδοι όπως και στη μη έγκυο γυναίκα. Διαφοροποιήσεις γίνονται ανάλογα με την ηλικία της κύησης, εφόσον η γυναίκα αποφασίσει τη διατήρησή της. Η διακοπή της κύησης δεν επηρεάζει την πορεία της νόσου. Ως χειρουργική θεραπεία προτιμάται η ολική μαστεκτομή. Έτσι αποφεύγεται η ακτινοθεραπεία. Στο 2ο-3ο τρίμηνο όμως είναι δυνατή και η μερική μαστεκτομία, εφόσον το επιτρέπει το μέγεθος του όγκου, και τότε η ακτινοθεραπεία αναβάλλεται για μετά τον τοκετό. Η μασχάλη αντιμετωπίζεται με πλήρη λεμφαδενικό καθαρισμό. Ο λεμφαδένας - φρουρός δεν αποτελεί αντένδειξη. Η ακτινοθεραπεία απαγορεύεται σε όλα τα στάδια της κύησης. Η χημειοθεραπεία απαγορεύεται κατά το 1ο τρίμηνο. Για τα επόμενα τρίμηνα, το θέμα συναποφασίζεται με τους γονείς, εφόσον αναλυθούν οι κίνδυνοι για το παιδί. Ας σημειωθεί πως η καθυστέρηση της χημειοθεραπείας μέχρι και 6 μήνες δεν φαίνεται να επηρεάζει την επιβίωση των γυναικών. Ορμονοθεραπεία και λοιπές θεραπείες αναβάλλονται για μετά τον τοκετό. Αν και η νόσος κατά την κύηση εμφανίζεται σε πιο προχωρημένα στάδια, η πρόγνωση των εγκύων είναι η ίδια με εκείνη των μη εγκύων γυναικών ίδιας ηλικίας και σταδίου, αρκεί να εφαρμοστεί η δέουσα θεραπεία χωρίς καθυστέρηση. Η πρόγνωση όμως της νόσου κατά τη λοχεία είναι δυσμενέστερη.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΑ: Καρκίνος του μαστού, κύηση, διάγνωση, θεραπεία

Corresponding author

Νίκη Λούβρου - Φερτάκη, Λεωφ. Κηφισίας 37-39, 15123, Μαρούσι, Αθήνα, E - mail: nlouvrou@gmail.com

Ησχέση της τελειόμηνης εγκυμοσύνης με τον κίνδυνο της γυναίκας για καρκίνο μαστού είναι εξαιρετικά πολύπλοκη και ασταθής. Με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα¹⁻³ η εγκυμοσύνη φαίνεται ότι αυξάνει παροδικά αυτόν τον κίνδυνο για τα πρώτα 3 - 10 χρόνια μετά τον τοκετό. Στη συνέχεια ασκεί προστατευτική δράση για όλη την υπόλοιπη ζωή της γυναίκας, μειώνοντας τον κίνδυνο για τη νόσο. Τόσο η παροδική αύξηση του κινδύνου για καρκίνο μαστού, όσο και η εν συνεχεία μείωση αυτού του κινδύνου σχετίζονται και με άλλους μητρικούς παράγοντες όπως: η ηλικία της γυναίκας, ο συνολικός αριθμός των τοκετών, η γαλουχία και το οικογενειακό ιστορικό.

Η μεγάλη ηλικία της γυναίκας και το οικογενειακό ιστορικό δρουν συνεργικά στην αύξηση του κινδύνου για καρκίνο μαστού⁴. Η ηλικία των 35 ετών ορίζεται ως κριτικό σημείο για την τελική επίδραση της εγκυμοσύνης στον κίνδυνο της γυναίκας για καρκίνο μαστού. Κύηση τελειόμηνη πριν τα 35 έτη είναι προστατευτικός παράγοντας για τη γυναίκα. Μετά την ηλικία των 35 ετών η εγκυμοσύνη συνδέεται με μόνιμη αύξηση του κινδύνου της γυναίκας για καρκίνο μαστού⁵. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ο καρκίνος μαστού είναι η πιο συχνή κακοήθεια μαζί με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Σε μεγάλη αναδρομική μελέτη που έγινε στην Καλιφόρνια τα έτη 1991 - 1997 αναφέρονται 1,3 περιπτώσεις καρκίνου μαστού ανά 10.000 γεννήσεις⁶. Αναφέρεται επίσης ότι σε γυναίκες κάτω των 50 ετών που διαγνώστηκε καρκίνος μαστού σε ποσοστό 0,2%-3,8% ήταν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Στο βαθμό που η ηλικία των γυναικών κατά την τελειόμηνη κύηση αυξάνει συνεχώς τα τελευταία χρόνια είναι πιθανό να αυξηθεί η συχνότητα συνύπαρξης καρκίνου μαστού και κύησης, διότι είναι γνωστό ότι η επίπτωση της νόσου αυξάνει όσο αυξάνει η ηλικία της γυναίκας⁷.

Τέλος οι γυναίκες με μετάλλαξη BRCA1 / BRCA2 έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν καρκίνο μαστού κατά την εγκυμοσύνη⁸. Αυτό ίσως οφείλεται στο γεγονός ότι οι γυναίκες φορείς της μετάλλαξης εμφανίζουν τη νόσο σε μικρότερη ηλικία. Επιπλέον η πολυτοκία δεν είναι προστατευτικός παράγοντας για τις γυναίκες φορείς. Αντίθετα αναφέρεται αύξηση του κινδύνου⁸.

Διάγνωση

A. Κλινική Εξέταση

Οι φυσιολογικές μεταβολές του μαζικού αδένου κατά την κύηση και γαλουχία, η διόγκωση και η αύξηση του μεγέθους του μαστού καθιστούν ιδιαίτερα δύσκολη την κλινική εξέταση και την έγκαιρη ανίχνευση της βλάβης.

Η μη έγκαιρη όμως ανίχνευση της βλάβης έχει ως αποτέλεσμα, ένας μεγάλος αριθμός εγκύων γυναικών με καρκίνο μαστού, να είναι προχωρημένου σταδίου και με διηθημένους λεμφαδένες. Ως εκ τούτου, σε κάθε περίπτωση εγκύου γυναίκας με ψηλαφητή σκληρία στο μαστό που επιμένει πάνω από 2 εβδομάδες επιβάλλεται να ελέγχεται, ασχέτως αν το 80% περίπου των βιοψιών σε αυτές τις περιπτώσεις αφορούν σε καλοήθεις βλάβες⁹.

Σκόπιμη επίσης κρίνεται η κλινική εξέταση από το γυναικολόγο κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, όταν οι μεταβολές στον μαζικό αδένου δεν είναι ακόμα ιδιαίτερα έντονες, ώστε να επιτυγχάνεται μία βασική κλινική εκτίμηση των μαστών.

B. Μαστογραφία

Η μαστογραφία μπορεί και πρέπει να γίνεται με κάλυψη της κοιλιάς. Η ακτινοβολία στην οποία εκτίθεται το κόμημα είναι 0,4 mrad που θεωρείται ως όριο για εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών και καθυστερημένης ανάπτυξης¹⁰. Δυστυχώς λόγω των μεταβολών στον μαζικό αδένου η ευαισθησία της μαστογραφίας είναι μειωμένη 63% - 90%¹¹.

Γ. Υπερηχογράφημα

Το υπερηχογράφημα παραμένει η απεικονιστική μέθοδος εκλογής και τούτο διότι είναι ασφαλές για το κόμημα και έχει υψηλή ευαισθησία στην ανίχνευση των βλαβών¹².

Δ. Μαγνητική Μαστογραφία

Η μαγνητική μαστογραφία δεν εφαρμόζεται. Το σκιαγραφικό διέρχεται από τον πλακούντα και είναι επικίνδυνο για το έμβρυο. Παραμένει όμως η μέθοδος εκλογής για τις γυναίκες στην περίοδο της λοχείας κατά την οποία τόσο η μαστογραφία όσο και το υπερηχογράφημα είναι μη διαγνωστικές μέθοδοι¹³.

Ε. Βιοψία

Κάθε κλινικά ύποπτη βλάβη πρέπει να υποβάλλεται σε βιοψία ακόμα κι όταν τα ευρήματα από την μαστογραφία και το υπερηχογράφημα είναι διφορούμενα ή μη διαγνωστικά. Η βιοψία με βελόνα είτε για κυτταρολογική εξέταση (F.N.A), είτε για ιστολογική (Core Biopsy) έχει μειονεκτήματα. Η πρώτη λόγω των κυτταρικών μεταβολών στον μαζικό αδένα δίνει πολλά ψευδή θετικά αποτελέσματα, ενώ η δεύτερη ενέχει τον κίνδυνο δημιουργίας γαλακτοφόρου συριγγίου. Η ανοιχτή βιοψία είναι ασφαλής και σίγουρη ως προς το ιστολογικό αποτέλεσμα^{14,15}.

Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά

Συνήθως πρόκειται για καρκινώματα διηθητικά πορογενή χαμηλής διαφοροποίησης με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς ER (-) και PR (-). Όσον αφορά την ενίσχυση του ERBB2 ογκογονιδίου, απαντάται στην ίδια αναλογία με τις μη εγκύους¹⁶.

Σταδιοποίηση

Η σταδιοποίηση γίνεται με τη χρήση υπερηχογραφήματος και με μαγνητική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό. Επιπλέον εξετάσεις, όπως π.χ. σπινθηρογράφημα γίνονται μετά τον τοκετό.

Θεραπεία

Μετά τη διάγνωση ακολουθεί ενδεδειγμένη ενημέρωση της γυναίκας για το ποιες είναι οι δυνατές θεραπευτικές προσεγγίσεις, ποιά τα οφέλη και ποιοί οι κίνδυνοι εξ αυτών για το έμβρυο, αλλά και για την ίδια. Πρέπει επίσης να καταστεί σαφές ότι η διακοπή της κύησης με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα δε φαίνεται να τροποποιεί την έκβαση της νόσου¹⁷. Αφού λοιπόν ληφθεί υπ' όψιν η επιθυμία της γυναίκας μετά την ενημέρωση, η επιλογή της θεραπείας θα γίνει με βάση την ηλικία της κυήσεως. Αν η ηλικία κυήσεως της εγκύου είναι μεγαλύτερη των 35 εβδομάδων, προτείνεται αναμονή μέχρι τον τοκετό και αμέσως μετά ακολουθεί η θεραπεία με βάση το στάδιο της νόσου. Αν η ηλικία της κυήσεως είναι μικρότερη των 35 εβδομάδων, η εγκύος υποβάλλεται σε χειρουργική επέμβαση. Η γενική αναισθησία είναι ασφα-

λής για το έμβρυο. Το είδος της επέμβασης είναι συχνά μαστεκτομή και τούτο είτε διότι ο όγκος είναι μεγάλος, είτε για να αποφευχθεί η ακτινοβολία που έτσι κι αλλιώς είναι απαγορευτική καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αν το μέγεθος του όγκου το επιτρέπει, η γυναίκα μπορεί να υποβληθεί σε τμηματεκτομή και να ακτινοβοληθεί μετά τον τοκετό. Όσον αφορά στους λεμφαδένες, συνήθως προτιμάται ο πλήρης λεμφαδενικός καθαρισμός και τούτο διότι συνήθως η νόσος είναι προχωρημένου σταδίου και υπάρχει μεγάλη πιθανότητα διηθημένων λεμφαδένων. Εξάλλου η μέθοδος του λεμφαδενικού φρουρού ακόμα ελέγχεται ως προς την εγκυρότητα και την ασφάλεια κατά την κύηση^{18,19}.

Επικουρική θεραπεία

Α. Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία όταν πρόκειται να εφαρμοστεί, χορηγείται μετά τη 12η εβδομάδα (περίοδος οργανογένεσης) και μέχρι την 35η, ώστε να αποφευχθούν τυχόν προβλήματα κατά τον τοκετό, συνέπεια παρενεργειών της χημειοθεραπείας (λευκοπενία, αναιμία κτλ). Τα χορηγούμενα σχήματα είναι με βάση την ανθρακυκλίνη (FAC) για 4-6 κύκλους αναλόγως την ηλικία της κύησης²⁰.

Οι συνέπειες της χημειοθεραπείας στην μετέπειτα ζωή των παιδιών δεν είναι καλά μελετημένες. Υπάρχουν μόνο λίγες περιπτώσεις αναφοράς (case reports). Αφορούν σε αιματολογικές νεοπλασίες και φθάνουν το πολύ μέχρι την ηλικία των 18 ετών των παιδιών αυτών. Είναι ανάγκη περαιτέρω μελέτης προκειμένου να εκτιμηθούν τυχόν προβλήματα υγείας στην ενήλικη ζωή τους²¹.

Β. Ακτινοθεραπεία

Όπως αναφέρθηκε η ακτινοθεραπεία απαγορεύεται καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης²².

Γ. Ενδοκρινική θεραπεία

Συστήνεται η χορήγησή της, όταν αυτή επιβάλλεται μετά τον τοκετό και μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας. Τόσο η ταμοξифαίνη όσο και οι αναστολείς αρωματάσης αντενδείκνυνται κατά την κύηση λόγω αυξημένου κινδύνου τερατογένεσης²³.

Δ. Βιολογικοί παράγοντες

Η χρήση της τρανσουζουμάμπης (herceptin) που είναι φάρμακο εκλογής για γυναίκες με θετικό ογκογονίδιο ERBB2 απαγορεύεται κατά την κύηση²⁴.

Πρόγνωση

Όλες οι μελέτες συμφωνούν πως η συνολική επιβίωση των εγκύων γυναικών με καρκίνο μαστού είναι κακή. Ωστόσο, από τις λίγες συγκριτικές μελέτες που υπάρχουν, προκύπτει πως οι έγκυοι γυναίκες έχουν την ίδια επιβίωση με τις αντίστοιχες μη εγκύους τουλάχιστον στα πρώτα στάδια της νόσου. Η συνολική κακή πρόγνωση φαίνεται να οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι η νόσος, όταν διαγιγνώσκεται, είναι ήδη προχωρημένου σταδίου, είτε διότι η νόσος είναι εξαρχής επιθετική, είτε διότι καθυστερεί η διάγνωση, είτε και για τα

δύο. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι η έκβαση της νόσου όταν αυτή εμφανισθεί κατά τη λοχεία είναι χειρότερη.

Η εμφάνιση καρκίνου μαστού κατά την εγκυμοσύνη είναι εξαιρετικά δυσάρεστη κατάσταση για τη γυναίκα, το περιβάλλον και τον γιατρό της. Οι θεραπευτικές προσπάθειες της ομάδας των γιατρών, μαιευτήρα, χειρουργού μαστού και ογκολόγου, αφορούν στην ίαση της γυναίκας, αλλά και στην καλή κατάσταση του εμβρύου. Οι όποιες αποφάσεις θα πρέπει να είναι σύμφωνες με τη θέληση της γυναίκας, γι' αυτό και η πλήρης ενημέρωσή της είναι υψίστης σημασίας. Το ίδιο σημαντική βέβαια είναι η συχνή και εξειδικευμένη παρακολούθηση του εμβρύου κατά τους θεραπευτικούς χειρισμούς. Ιατρική παρακολούθηση επίσης συστήνεται μετά τον τοκετό για τα παιδιά αυτά για αρκετό χρονικό διάστημα. ☺

Take home messages

- Μετά από κάθε τελειόμηνη εγκυμοσύνη η νεαρή γυναίκα (≤ 35) βρίσκεται σε ένα παροδικά αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο μαστού περίπου για 10 χρόνια. Μετά τη δεκαετία η τελειόμηνη εγκυμοσύνη ασκεί προστατευτικό ρόλο για όλη την υπόλοιπη ζωή της γυναίκας.
- Τελειόμηνη εγκυμοσύνη μετά την ηλικία των 35 ετών είναι επιβαρυντικός παράγοντας για τη νόσο για όλη τη ζωή της γυναίκας.
- Η εμφάνιση σα μαστού κατά την εγκυμοσύνη / λοχεία (περίπου 1/3000-10000 έγκυες) απαιτεί για τη θεραπευτική της αντιμετώπιση τη συνεργασία μαιευτήρος, χειρουργού μαστού και ογκολόγου.
- Ως απεικονιστικές μέθοδοι χρησιμοποιούνται η μαστογραφία και το υπερηχογράφημα.
- Σκληρία που επιμένει στον μαστό της εγκύου περισσότερο από 2 εβδομάδες πρέπει να ταυτοποιείται ιστολογικά.

Cancer of the breast and pregnancy

Synopsis

Pregnancy affects the lifetime risk for breast cancer. Nulliparous women have increased risk for breast cancer compared with multiparous women. The protection that the pregnancy offers for the Ca of the breast depends on the age of the first pregnancy. The earlier the first pregnancy occurs in the woman's life the higher the protection. Breast cancer in pregnancy includes women diagnosed during pregnancy and up to 1 year post-partum. The prevalence appears to be 1 case per 3000-10000 pregnant women. The diagnosis is challenging. The detection of the disease is difficult even with imaging techniques. Core biopsy can confirm the histological diagnosis, but open biopsy is more reliable. The treatment is similar to the one that is applied to non-pregnant women. Treatment options depend on the gestational age. Termination of pregnancy does not change the outcome of the disease.

The preferred surgical treatment is total mastectomy instead of lumpectomy in order to avoid radiotherapy. Axillary lymph nodal dissection is the treatment of choice. Chemotherapy is avoided in the first trimester and after the 35th week of gestation. Prognosis is the same as for non-pregnant women of the same age and stage of disease.

KEYWORDS: Cancer of the breast, pregnancy, diagnosis, treatment

References

1. Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D, Ekbon A, Pavia M, Adami HO: Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N. Engl. J. Med* 1994; 331 (1): 5 - 9.
2. Albrektsen G, Hench, Hansen S, Kvale G.: Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *Br Cancer* 2005; 92 (1): 167 - 75.
3. Chie WC, Hsieh C, Newcomb PA, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER, et al Age at any full-term pregnancy and breast cancer risk. *Am J Epidemiol.* 2000; 151 (7): 715 - 22.
4. Albrektsen G, Hench I, Thoresens S. Kvale G: Family history of breast cancer and short-term effects of child-births on breast cancer risk. *Int J cancer* 2006; 119 (6) 1468 - 74.
5. Trichopoulos D, Hsieh Cc, Mahon B, Lin TM, Lowe CR, Mirra AP et al. Age at any birth and breast cancer risk. *Int J cancer* 1983; 31 (6): 701 - 4.
6. Smith LH, Dalrymple J, Leiserowitz G, Daniels B, Gilbert WM. obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 through 1997. *Am J Obstet. Gynecol* 2001; 184: 1504 - 12.
7. Ventura S, Martin J, Curtin S, Mathews TJ. Births: final data for 1997. *Natl Vital Stat Rep* 1999; 47: 1 - 96.
8. Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL, Ghadirian P, Lyuch HT, Isaacs C et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BR CA 1/ BR CA2 mutation carriers. *Int J. Cancer* 2005 Dec. 20; 117 (6) 988 - 91.
9. Collins J, Liaos, Wile A. Surgical management of breast masses associated with pregnancy and lactation. *J Reprod Med* 1995; 40: 785 - 8.
10. Mazonakis M, Varveris H, Damilakis J, Theoharopoulos N, Gourtsoyiannis N. Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation. *International journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2003 Feb 1;55(2):386 - 91.

11. Liberman L, Giess C, Dershaw DD, Deutch BM, Petrek JA. Imaging of pregnancy associated breast cancer. *Radiology* 1994; 191: 245 - 248.
12. Yang WT, Dryden MJ, Cwynk KY, Whitman GJ, Theriaut R. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology* 2006; 236: 52 - 60.
13. Ray JG, Vermeulen MJ, Bheratha A, Montana WJ, Park AI, WJ. association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *Jama* 2006 sept 6; 316 (9) 952 - 61.
14. Gupta R, Mc Hutchison A, Dowle C, Simpson JS. Fine-needle aspiration cytodiagnosis of breast masses in pregnant and lactating women and its impact on management - *Diagn Cytopathol* 1993; 9: 156 - 9.
15. Schackmuth E, Herlow C, Norton L. Milk fistula: a complication after core breast biopsy. *AIR Am J Roentgenol* 1993; 161: 961 - 2.
16. Middleton L, Amin M, Gwyn K, Theriaut R, Satirin A. Breast carcinoma in pregnant women. *Cancer* 2003; 98: 1055 - 1060.
17. Nugent P, O'Connell T. Breast cancer and Pregnancy *Arch Surg* 1985; 120: 1221 - 4.
18. Mazze R, Kallen B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1178.
19. Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriaut RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 2002; 131: 108 - 110.
20. Doll D, Ringenberg Q, Yarbrow J. antineoplastic agents in pregnancy. *Semin Oncol* 1989; 16: 337 - 346.
21. Reynoso EE, Shepherd FA, Messner HA, Farquharson HA, Garvey MB, Baker MA. acute leukemia during pregnancy: the Toronto Leukemia study group experience with long-term follow-up of children exposed in utero to chemotherapeutic agents. *J clin. Oncol.* 1987; 5: 1098 - 1106.
22. Loibl S, Schmith A, Gentilini O, Kaufman B, Kuhlc, Denkert C et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy: adapting recent advances in breast cancer care for pregnant patients. *Jama Oncol.* 2015 NOV; 1 (8): 1145 - 53.
23. Cuncha G, Taguchi O, Namikawa R, Nishizuka Y, Robboy SJ. Teratogenic effects of toremifene and diethylstilbestrol on the developing human female genital tract. *Hum Pathol* 1987; 18: 1132 - 1143.
24. JR Harris, Lippman ME, Morrow M. Osborne C.K. *Diseases of the breast* 4th Ed, Lippincott 2009.



UNION PROFESSIONNELLE INTERNATIONALE DES GYNECOLOGUES ET OBSTETRICIENS
ORGANISATION INTERNATIONALE NON GOUVERNEMENTALE (OING) DOTEE DU STATUT PARTICIPATIF
AUPRES DU CONSEIL DE L'EUROPE
INTERNATIONAL PROFESSIONAL UNION OF GYNECOLOGISTS AND OBSTETRICIANS
INTERNATIONAL NON-GOVERNMENTAL ORGANISATION (INGO) ENJOYING PARTICIPATORY STATUS
WITH THE COUNCIL OF EUROPE
INTERNATIONALER BERUFSVERBAND DER GYNÄKOLOGEN UND GEBURTSHELFER
INTERNATIONALE NICHTREGIERUNGSORGANISATION MIT PARTIZIPATIV STATUS BEIM EUROPARAT

ΔΕΛΤΙΟ ΤΥΠΟΥ

Εκλογή νέου προέδρου της Διεθνούς Επαγγελματικής Ένωσης Μαιευτήρων Γυναικολόγων (UPIGO)

1η Οκτωβρίου 2016

Μια νέα μεγάλη διάκριση επιβεβαιώνει την διεθνή αναγνώριση και καταξίωση Ελλήνων γιατρών στο Εξωτερικό και "πιστοποιεί" την ποιότητα των προσφερόμενων και στην Ελλάδα ιατρικών υπηρεσιών.

Ο διευθυντής Γυναικολογίας του ΓΝΑ «Λαϊκό» Αθανάσιος Χιόνης τιμήθηκε με την υψηλότερη επαγγελματική διάκριση στη Γαλλία και εξελέγη στη θέση του Προέδρου της Διεθνούς Επαγγελματικής Ένωσης Μαιευτήρων Γυναικολόγων.

Η Διεθνής Επαγγελματική Ένωση Μαιευτήρων Γυναικολόγων (**UPIGO**), η οποία ιδρύθηκε το 1953 στο Παρίσι, έχει αναγνωριστεί από το Συμβούλιο της Ευρώπης ως Μη Κυβερνητική Διεθνής Οργάνωση και είναι μια Ομοσπονδία στην οποία μετέχουν εθνικοί οργανισμοί ευρωπαϊκών χωρών, αλλά και χωρών εκτός της Ευρώπης.

Ο κ. Αθανάσιος Χιόνης είναι ο δεύτερος Έλληνας (είχε εκλεγεί και ο μαιευτήρας-γυναικολόγος κ. Νικόλαος Τσάτσαρης το 1999) που αναδεικνύεται στη θέση του Προέδρου στα 63 χρόνια της ιστορίας της Ένωσης.

Πέραν των αποκλειστικά επιστημονικών και επαγγελματικών θεμάτων, η **UPIGO** ασχολείται με θέματα ιατρικής ηθικής, με το ιατρονομικό πλαίσιο, με θέματα παροχής δημόσιας υγείας, αλλά και ευρύτερα με κάθε πλευρά που άπτεται του κοινωνικού περιβάλλοντος της Μαιευτικής - Γυναικολογίας.

Στην τελευταία Γενική Συνέλευση της **UPIGO** εξετάστηκε το επιστημονικό και πολιτικό πλαίσιο των προσπαθειών για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας διεθνώς, αλλά και ειδικότερα σε κάθε χώρα.

Ο στόχος της **UPIGO** είναι διπλός: παροχή σε όλες τις γυναίκες υψηλόβαθμης περιθαλψης και βελτιστοποίηση της επιστημονικής - επαγγελματικής λειτουργίας των Μαιευτήρων - Γυναικολόγων όλων των κρατών.

Η εκλογή του κ. Χιόνη αποδεικνύει την αναγνώριση διεθνώς του υψηλού επιπέδου της Μαιευτικής Γυναικολογίας στην Ελλάδα.

Σύντομο Βιογραφικό Σημείωμα

- Πτυχίο της Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
- Ερευνητής υπότροφος της Ακαδημίας Αθηνών και του Υπουργείου Παιδείας της Δανίας
- Ειδικευθείς στη Μαιευτική-Γυναικολογία στην Α΄ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών (ΓΝΑ «Αλεξάνδρα»)
- Άδεια εκτέλεσης υπερήχων στη Μαιευτική-Γυναικολογία
- Υπεύθυνος Τμήματος Γυναικολογικών Υπερήχων «ΜΗΤΕΡΑ»
- Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης-Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Διεθνής Ιατρική-Διαχείριση Κρίσεων Υγείας», Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- Δημοσίευση εργασιών-Ανακοίνωση εργασιών σε συνέδρια στην Ελλάδα και στο εξωτερικό
- Μέλος του Διοικητικού Συμβουλίου της Ένωσης Μαιευτήρων Γυναικολόγων Ελλάδος

INSTRUCTIONS TO AUTHORS (CHAPTERS / REVIEWS)

Chapter / review structure

Το κεφάλαιο πρέπει να έχει την ακόλουθη δομή:

- A. Περίληψη 150 - 200 λέξεων, άνευ υποδιαρρέσεων (block abstract) και άνευ βιβλιογραφικών αναφορών.
- B. Λέξεις κλειδιά (Keywords) maximum 6 να εμφανίζονται κάτω από την περίληψη.
- Γ. Κυρίως κείμενο, με υποδιαρρέσεις, συνολικός αριθμός λέξεων από 1.200 - 1.400 και μέχρι 4 εικόνες (πίνακες, διαγράμματα, φωτογραφίες).
- Δ. 'Take home messages', 5 - 8 γραμμές.
- Ε. Περίληψη 150 - 200 λέξεων στην Αγγλική γλώσσα. Μετάφραση της αρχικής περιλήψης είναι αποδεκτή.

Βιβλιογραφία (References)

Ο μέγιστος αριθμός των βιβλιογραφικών αναφορών (references) είναι 30. Η εμφάνιση των βιβλιογραφικών αναφορών στο κείμενο και στην βιβλιογραφική λίστα πρέπει να βασίζεται στο σύστημα Vancouver. Αυτό είναι το 'αριθμημένο σύστημα' όπου οι βιβλιογραφικές αναφορές αριθμούνται διαδοχικά, όπως εμφανίζονται στο κείμενο και ταξινομούνται με αριθμητική αλληλουχία στην βιβλιογραφική λίστα. Αν ο αριθμός των συγγραφέων σε ένα άρθρο είναι πάνω από 6 τότε θα εμφανίζονται μόνο οι 6 πρώτοι συγγραφείς και οι λέξεις et al. για τους υπόλοιπους. Περισσότερες πληροφορίες για το σύστημα υπάρχουν στο 'Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals' <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3142758/>

Web references

Η πλήρης URL πρέπει να αναγράφεται με τα ονόματα των συγγραφέων και τις ημερομηνίες.

Πληροφορίες στην σελίδα τίτλου (Title page information)

Η αρχική σελίδα του άρθρου πρέπει να περιλαμβάνει τις ακόλουθες πληροφορίες:

- A. Τίτλο του άρθρου, άνευ συντμήσεων.

- B. Ονόματα των συγγραφέων (Επίθετο - όνομα).

- Γ. Διευθύνσεις των συγγραφέων (κλινικές, νοσοκομεία, ερευνητικά κέντρα). Αμέσως μετά το όνομα του συγγραφέα πρέπει να υπάρχει ένας δείκτης (με μικρά γράμματα) και ο ίδιος δείκτης να εμφανίζεται πριν από την κατάλληλη διεύθυνση.

- Δ. Ταχυδρομική διεύθυνση κάθε κέντρου, τηλέφωνο επικοινωνίας και e - mail address για κάθε συγγραφέα.

- Ε. Συγγραφέας επικοινωνίας (Corresponding author).

Ένα άτομο από την συγγραφική ομάδα για επικοινωνία κατά την διάρκεια της προετοιμασίας και μετά την δημοσίευση του άρθρου. Πλήρης ταχυδρομική διεύθυνση, τηλέφωνα επικοινωνίας και e - mail address είναι απαραίτητα.

Συντμήσεις (Abbreviations)

Συντμήσεις επιτρέπονται μόνο στο κυρίως κείμενο και πρέπει να εμφανίζονται ομοιόμορφα σε όλο το κείμενο.

Πίνακες και διαγράμματα

Πρέπει να περιλαμβάνονται στο κυρίως κείμενο του άρθρου, να εμφανίζονται με αριθμητική αλληλουχία και να γίνεται παραπομπή από το κείμενο στον αντίστοιχο πίνακα ή διάγραμμα.

Φωτογραφίες

Πρέπει να υποβάλλονται χωριστά και να είναι σε μορφή jpeg με ανάλυση τουλάχιστον 300 dpi. Κάθε φωτογραφία να έχει μια λεζάντα με σύντομο τίτλο και σύντομη περιγραφή της εικόνας. Η λεζάντα να μην είναι προσκολλημένη στην φωτογραφία.

Υποβολή των άρθρων

Τα άρθρα υποβάλλονται με e - mail, σε αρχείο MS Word, στην ηλεκτρονική διεύθυνση:

a.platania@zita - management.com

Τηλέφωνο επικοινωνίας 211 1001773, Fax 210 664 5176.

ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΜΒΡΥΟΜΗΤΡΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ & ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑΣ ΣΤΗΝ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ



11-12 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 2017
ΖΑΠΠΕΙΟΝ ΜΕΓΑΡΟ, ΑΘΗΝΑ



ΚΥΚΛΟΙ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ
Η Δύναμη της Γνώσης

Διοργάνωση



Αιγίδα



Εθνικό και
Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο
Αθηνών



Ευγενίδειο Θεραπευτήριο



Ελληνική
Μαιευτική και
Γυναικολογική
Εταιρεία



Υπεύθυνος Επικοινωνίας
Τηλ: 211 1001780
E-mail: k.ge@zita-congress.gr



<https://www.facebook.com/FetoMaternalMedicineGreece>

www.hsoge.gr

ELITYRAN[®] DPS

LEUPRORELIN ACETATE Depot Inj. 3,75mg / 11,25mg



ELITYRAN DPS



Α. Καραγιάννη & Υιός, 95 Τελεμαχίου, 11527 Αθήνα, Τηλ: 210 3399300, Fax: 210 3399330

www.takeda.gr

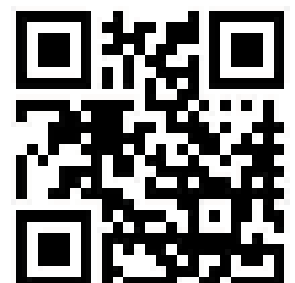


Από το όραμα στην πραγματικότητα...

- Website & Ηλεκτρονικό Marketing
- Επιστημονικές Εκδόσεις
- Χορηγίες
- Γραφιστικό - Δημιουργικό
- Γραμματειακή Υποστήριξη
- Τουρισμός Υγείας
- Νοσοκομειακό Marketing
- Γραφείο Τύπου

Η αποτελεσματικότητα είναι...
η δική μας επιστήμη

www.zita-management.com



VELTIFER

Iron polmaltose

Ο σίδηρος
που **εξασφαλίζει**
το αποτέλεσμα

ΒΙΟΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ Α.Ε. ΚΑΡΔΙΩΝΑ ΑΡΓΟΛΙΔΑΣ

Ευελπίων 63, 22401 Βλ. Φραγκ. Αθήνα

Τηλ: 210 89 76 8907 • Fax: 210 87 84-852 • e-mail: info@biofarm.gr • www.biofarm.gr



ΚΑΟΥΡΑ-ΔΥΣΠΕΨΙΑ;



Reduflux™

- Με φυσικό ενεργό συστατικό
- Δεν περιέχει ζάχαρη
- Δροσερή γεύση μέντας
- Κατάλληλο για ενήλικες και παιδιά από 12 ετών
- Κατάλληλο για εγκύους και γυναίκες κατά τη γαλουχία
- Πιστοποιημένο Ιατροτεχνολογικό προϊόν



benegast

www.benegast.com/el | www.myeupepsia.gr | [My Eupepsia](#)



• Τηλ.: 210 8188 900 • info@omega-pharma.gr