



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**«ΜΕΛΕΤΗ ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑΣ ΜΑΣΧΑΛΙΑΙΟΥ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟΥ
ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΥ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΘΕΤΙΚΟΥΣ (≤ 3) ΦΡΟΥΡΟΥΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ
ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΑΣΤΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ T1-2»**

ΔΗΜΗΤΡΑ ΠΕΡΙΣΤΕΡΗ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**«ΜΕΛΕΤΗ ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑΣ ΜΑΣΧΑΛΙΑΙΟΥ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟΥ
ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΥ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΘΕΤΙΚΟΥΣ (≤ 3) ΦΡΟΥΡΟΥΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ
ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΑΣΤΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ T1-2»**

ΔΗΜΗΤΡΑ ΠΕΡΙΣΤΕΡΗ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022

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

Ημερομηνία αίτησης της κ. Περιστέρη Δήμητρας: 16-11-2017

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 855/15-05-2018

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Χαρίσης Χαράλαμπος, Αναπληρωτής Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής-Μεταμοσχεύσεων

Μέλη:

Τσέκερης Περικλής, Καθηγητής Ακτινοθεραπείας

Πενθερουδάκης Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ογκολογίας

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 11-06-2018

«Μελέτη αναγκαιότητας μασχαλιαίου λεμφαδενικού καθαρισμού σε γυναίκες με θετικούς (≤3) φρουρούς λεμφαδένες σε καρκίνο μαστού σταδίου T1-2»

Ανασυγκρότηση Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 984^α/16-11-2021

Επιβλέπων:

Χαρίσης Χαράλαμπος, Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής-Μεταμοσχεύσεων

Μέλη:

Τσέκερης Περικλής, Καθηγητής Ακτινοθεραπείας

Μάουρι Ντάβιντε, Επίκουρος Καθηγητής Ογκολογίας

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 993α/17-12-2021

1. Χαρίσης Χαράλαμπος, Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής-Μεταμοσχεύσεων του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Μάουρι Ντάβιντε, Επίκουρος Καθηγητής Ογκολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Τσέκερης Περικλής, Καθηγητής Ακτινοθεραπείας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Μπατιστάτου Άννα, Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Γκλαντζούνης Γεώργιος, Καθηγητής Χειρουργικής-Μεταμοσχεύσεων του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Βλάχος Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Νάστος Δημήτριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής με έμφαση τις διαταραχές κινητικότητας του ανώτερου πεπτικού συστήματος του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 10-02-2022

Ιωάννινα 04-05-2022

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Άννα Μπατιστάτου

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

Στον αδερφό μου, Γιάννη

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Με την ολοκλήρωση της διατριβής μου, θα ήθελα να απευθύνω ένα ολόψυχο ευχαριστώ σε όσους στάθηκαν δίπλα μου σε αυτή την προσπάθεια και με βοήθησαν στην ολοκλήρωση της. Η καθοδήγηση και η υποστήριξη του επιβλέποντος κ. Χαράλαμπου Χαρίση, Καθηγητή Χειρουργικής και υπεύθυνο Μονάδας Μαστού, υπήρξε καθοριστική για την ολοκλήρωση αυτής της διατριβής και για το λόγο αυτό, τον ευχαριστώ θερμά. Ήταν δίπλα μου σε κάθε στάδιο, και χωρίς την συμβολή του θα ήταν αδύνατη η ολοκλήρωση της. Η συνεργασία μας και η εμπιστοσύνη του προς το πρόσωπό μου αποτελούν ξεχωριστή τιμή για εμένα.

Πολύτιμη βοήθεια με τις γνώσεις τους και την εμπειρία τους παρείχαν ο κ. Τσέκερης Περικλής, Καθηγητής Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων καθώς και η κ. Ευαγγελία Πεπόνη, τέως Επίκουρη Επιμελήτρια ΕΣΥ Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας ΠΓΝΙ, της οποίους και ευχαριστώ θερμά. Ένα μεγάλο ευχαριστώ στους κ. κ. Μάουρι Νταβίντε, Επίκουρο Καθηγητή Ογκολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και κ. Γεώργιο Πενθερουδάκη, Καθηγητή Ογκολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, καθώς η υποστήριξη της Ογκολογικής Κλινικής του ΠΓΝΙ μέσω της παροχής ακριβούς καταγραφής των κλινικοεργαστηριακών δεδομένων των ασθενών, αποτέλεσε καθοριστικό συντελεστή για την ολοκλήρωση της παρούσας προσπάθειας.

Ιδιαίτερα, θέλω να ευχαριστήσω τον Αδερφό μου, Ιωάννη Περιστέρη, για την αδιάκοπη συμβολή και συμμετοχή του στο στατιστικό κομμάτι της παρούσας διατριβής, καθώς για την υπομονή και τη διαρκή ενθάρρυνση του σε όλη αυτή την προσπάθεια.

Οι ευχαριστίες μου είναι επίσης ξεχωριστές προς τη μητέρα μου, Αναστασία Μαρινοπούλου, για την αγάπη και την ηθική στήριξη της από την αρχή των σπουδών μου.

Σημαντική ήταν η συμβολή της κ. Αθηνάς Τατσιώνη, Αναπληρώτριας Καθηγήτριας του Εργαστηρίου για την Έρευνα στη Γενική Ιατρική και την Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας για τις επεξηγήσεις της στον τομέα των στατιστικών αναλύσεων της παρούσας μελέτης την οποία και ευχαριστώ.

Ξεχωριστό ευχαριστώ στον κ. Γεώργιο Γκλαντζούνη, Καθηγητή Χειρουργικής-Μεταμοσχεύσεων, για τη συλλογική του βοήθεια και την ηθική υποστήριξη του. Επίσης, ευχαριστώ την Καθηγήτρια κ. Μπατιστάτου Άννα και το εργαστήριο Παθολογικής Ανατομίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων για τη σημαντική συνεισφορά στην ανοσοιστοχημική ανάλυση της μελέτης.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στους ασθενείς που πρόθυμα συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη, καθώς χωρίς τη συναίνεση, την ευγενική συνεισφορά και την υπομονή τους, η παρούσα διδακτορική διατριβή δε θα είχε πραγματοποιηθεί.

Ιωάννινα, Ιανουάριος 2022

Δήμητρα Περιστέρη

Την Άνοιξη αν δεν την βρεις, την φτιάχνεις...

Οδυσσέας Ελύτης

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

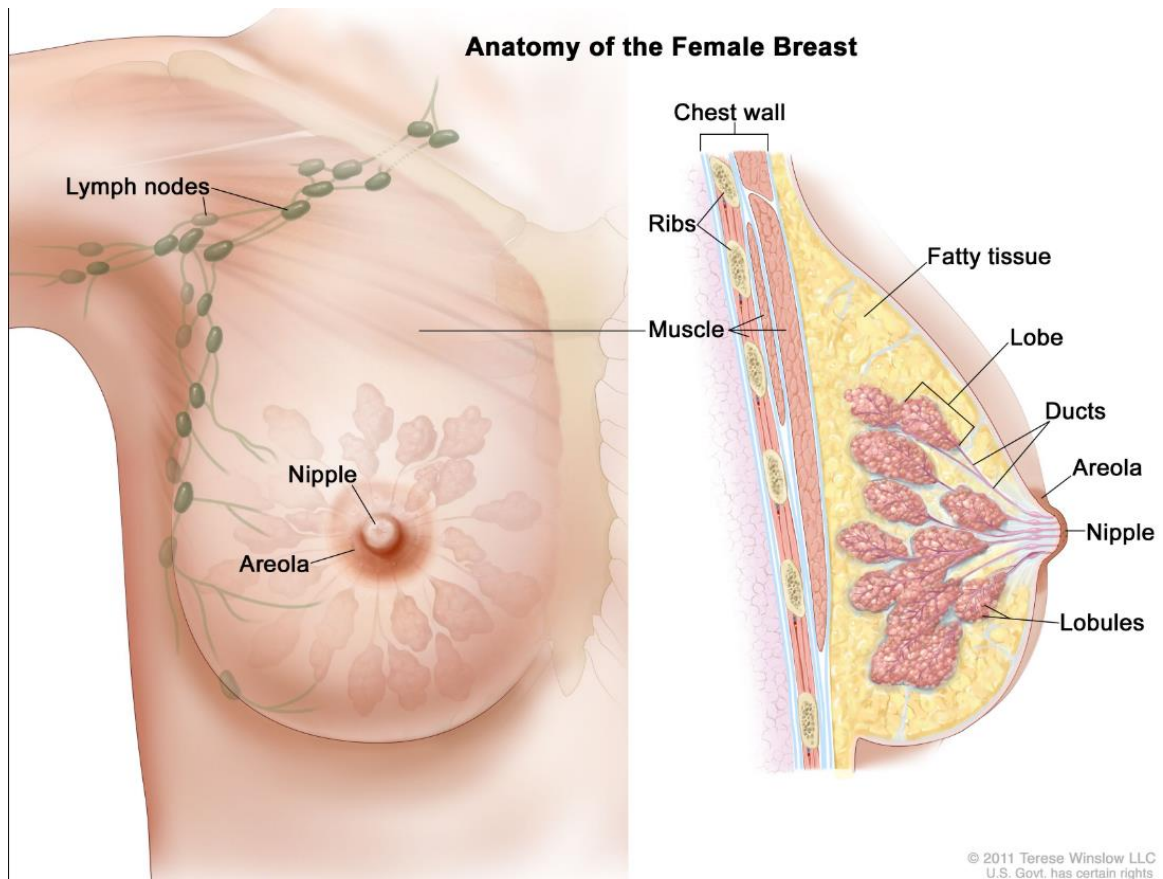
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	7
1. ΕΜΒΡΥΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΜΑΖΙΚΟΥ ΑΔΕΝΑ	9
2. ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΜΑΖΙΚΟΥ ΑΔΕΝΑ	11
3. ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΚΑΙ ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΑ ΜΑΣΤΟΥ	12
4. ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΕΞΑΡΤΗΣΗ ΤΟΥ ΜΑΖΙΚΟΥ ΑΔΕΝΑ	13
5. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ	17
5.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	17
5.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	19
5.3 ΕΙΔΗ/ΤΥΠΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ	23
5.4 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ	27
5.5 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΔΙΗΘΗΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ	34
6. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ	39
6.1 ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (SCREENING):	39
6.2 ΔΙΑΓΝΩΣΗ	40
6.3 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	40
7. ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΠΡΩΙΜΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ	41
8. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ - ΕΙΔΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	45
9. ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟΣ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ ΜΑΣΧΑΛΗΣ(ΛΚΜ) -ΛΕΜΦΑΔΕΝΑΣ ΦΡΟΥΡΟΣ - ΒΙΟΨΙΑ ΦΡΟΥΡΟΥ ΛΕΜΦΑΔΕΝΑ (ΛΦ)	48
10. ΠΡΩΙΜΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ (≤3) ΣΤΟΝ ΛΕΜΦΑΔΕΝΑ ΦΡΟΥΡΟ	58
10.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΙΜΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ	63
10.2 ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	65
10.3 ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (ΧΜΘ)	67
10.4 ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (RT)	69
10.5 ΟΡΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (ΕΤ)	74

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	77
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	79
1.1 Η ΜΕΛΕΤΗ Ζ0011 ΤΟΥ ACOSOG	81
2. ΣΚΟΠΟΣ	84
3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	85
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	90
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	109
6. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	115
7. ABSTRACT	117
8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	119

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΜΒΡΥΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΜΑΖΙΚΟΥ ΑΔΕΝΑ

Η ανάπτυξη του μαζικού αδένου πραγματοποιείται την 6η εβδομάδα της ενδομήτριας ζωής, από μια εκβλάστηση του εξωδέρματος η οποία είναι το μοναδικό τμήμα της γαλακτικής γραμμής που δεν υποστρέφει φυσιολογικά¹. Βρίσκεται στη θωρακική περιοχή, στη θέση που θα αναπτυχθεί ο μελλοντικός μαστός. Συγκεκριμένα, κατά την 35η μέρα μια πάχυνση της στιβάδας του εξωδέρματος δημιουργεί τη μαστική ταινία από την οποία στη συνέχεια θα προκύψει η μαστική λωρίδα (36η μέρα) που θα δώσει την 40η μέρα το μαστικό λοφίο. Από αυτό, μέσω πολλαπλασιασμού, διαφοροποίησης και συσσώρευσης των προγονικών κυττάρων δημιουργείται την 49η μέρα η μαστική ακρολοφία η οποία διαφοροποιείται προς πρωτογενείς εκβλαστήσεις, που είναι ουσιαστικά οι πρόδρομοι των μελλοντικών γαλακτοφόρων πόρων. Κατά τη δέκατη εβδομάδα, διαφοροποιούνται προς δευτερογενείς εκβλαστήσεις οι οποίες δίνουν γένεση στη δεξαμενή των πόρων. Ο σχηματισμός των πόρων και του βοθρίου της θηλής συμβαίνει την 20η εβδομάδα της ενδομήτριας ζωής. Έτσι σχηματίζεται από κάθε πόρο ένα λόβιο το οποίο περιβάλλεται από ένα ινώδες έλυτρο και εισδύει στο υποκείμενο μεσέγχυμα λιπώδους ιστού. Η ανάπτυξη του επιθηλίου του μαστού πραγματοποιείται τόσο με πλευρική διακλάδωση (side branching) όσο και με διχασμό των τελικών εκβλαστήσεων (terminal end buds). Η εμβρυϊκή προέλευση του λιπώδους υποστρώματος είναι μεσοδερμική.



(Πηγή: Terese Winslow LLC, Medical And Scientific Illustration, 2011, Copyright: © 2021 Terese Winslow LLC. All rights reserved)

2. ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΜΑΖΙΚΟΥ ΑΔΕΝΑ

Ο ώριμος μαζικός αδένας αποτελείται κατά 90% περίπου από συνδετικό ιστό και λίπος και κατά 10% από το ώριμο αδενικό στοιχείο. Το τελευταίο αποτελεί με τη σειρά του μια σύνθετη διακλαδιζόμενη κατασκευή που απαρτίζεται: από 15-25 γαλακτοφόρους πόρους που ξεκινούν από τη θηλή και διακλαδίζονται καταλήγοντας στις τελικές πορολοβιακές μονάδες. Οι τελευταίες αποτελούνται από έναν τελικό ενδολοβιακό πόρο και πολυάριθμους λοβιακούς πόρους που περιβάλλονται από συνδετικό ιστό². Ο τελευταίος είναι ορμονοεξαρτώμενος και δεν περιέχει καθόλου ελαστικές ίνες.

Ιστολογικά ο μαστός με το σύστημα του δένδρου των πόρων και των λοβίων διακρίνεται σε δύο βασικά μέρη: Α) Την τελική πορολοβιακή μονάδα (Terminal Duct-Lobular Unit ή TDLU) που περιλαμβάνει το λόβιο και τους τελικούς ενδολόβιους πόρους και συνιστά την εκκριτική μονάδα του μαζικού αδένα. Β) Το σύστημα των μεγάλων πόρων (large duct system) που περιλαμβάνει τους γαλακτοφόρους πόρους και αποτελεί το συλλεκτικό και μεταφορικό τμήμα του μαστού.

3. ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΚΑΙ ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΑ ΜΑΣΤΟΥ

Οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες² αποτελούν τους βασικούς αποδέκτες του 75% της λέμφου του μαστού και τοπογραφικά ταξινομούνται σε πέντε βασικές ομάδες: 1. λεμφαδένες της πρόσθιας ομάδας, 2. λεμφαδένες της οπίσθιας ή υποπλάτιας ομάδας 3. λεμφαδένες της έξω ομάδας 4. της κεντρικής ομάδας και 5. της κορυφαίας ομάδας. Πιο πρακτική σημασία έχει η χειρουργική ταξινόμηση των λεμφαδένων της μασχάλης που τους χωρίζει σε τρία επίπεδα ανάλογα με τη σχέση τους με τον ελάσσονα θωρακικό μυ: 1ου επιπέδου είναι αυτοί που βρίσκονται κάτω από το χείλος του μυός, 2ου επιπέδου αυτοί που διατάσσονται πίσω από το ελάσσονα θωρακικό μυ και 3ου επιπέδου, αυτοί που εντοπίζονται άνωθεν του χείλους του μυός, που αποτελούν μέρος των υποκλείδιων λεμφαδένων³. Κατά τον κλασσικό λεμφαδενικό καθαρισμό της μασχάλης στην τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή αφαιρούνται οι λεμφαδένες 1ου και 2ου επιπέδου (Εικόνα 3). Ο όρος λεμφαδένας φρουρός⁴ αναφέρεται στον πρώτο λεμφαδένα που επισημαίνεται ή χρωματίζεται, ανάλογα με τη χρήση ραδιοφαρμάκου ή χρωστικής ή και των δύο, από τους μασχαλιαίους λεμφαδένες, στον οποίο αποχετεύεται η λέμφος από την περιοχή του όγκου. Ο ρόλος του θα αναλυθεί εκτενώς στη συνέχεια. Οι έσω μαστικοί λεμφαδένες είναι δύο ομάδες στα πλάγια χείλη του στέρνου στο ύψος των τριών πρώτων πλευρών που σχηματίζουν μια αλυσίδα κατά μήκος των έσω μαστικών αρτηριών. Τέλος, οι μεσοπλευρίοι λεμφαδένες εντοπίζονται όπισθεν των κεφαλών και αυχένων των πλευρών. Η προγνωστική σημασία της διήθησης των λεμφαδένων του μαστού από τα νεοπλάσματα του οργάνου είναι πολύ μεγάλη.

4. ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΕΞΑΡΤΗΣΗ ΤΟΥ ΜΑΖΙΚΟΥ ΑΔΕΝΑ

Ο μαστός για την ανάπτυξη και λειτουργία του εξαρτάται αποκλειστικά από την επίδραση πολλαπλών ορμονικών παραγόντων για τους οποίους αποτελεί ένα από τους σπουδαιότερους αδένες-στόχους⁵. Οι ενδοκρινικές επιδράσεις πραγματοποιούνται μέσω ειδικών υποδοχέων, που είτε ενδοκυττάρια, είτε στο αδενικό επιθήλιο και στο διάμεσο και λιπώδη ιστό. Τέτοιοι υποδοχείς έχουν απομονωθεί για την προλακτίνη, τα οιστρογόνα, την προγεστερόνη, την αυξητική, τις θυρεοειδικές ορμόνες, την ινσουλίνη και τα γλυκοκορτικοειδή. Και επειδή η ενδοκρινική δραστηριότητα χαρακτηρίζεται από καθορισμένες χρονικά μεταβολές, γι' αυτό η ανάπτυξη και λειτουργική κατάσταση του μαστού αποτελεί σε κάθε φάση της ζωής της γυναίκας έκφραση της δραστηριότητας του ενδοκρινικού της συστήματος, κυρίως όμως της έκκρισης προλακτίνης από την αδενουπόφυση και των στεροειδών ορμονών του φύλου από τις ωθήκες. Από όλες τις ορμόνες με μαστροτρόπο δράση, η προλακτίνη φαίνεται ότι ασκεί κυρίαρχη επίδραση στα επιθηλιακά στοιχεία του μαστού, αλλά αυτή εκδηλώνεται κυρίως σε συνέργεια με τα οιστρογόνα και την προγεστερόνη. Μάλιστα τα οιστρογόνα φαίνεται ότι αυξάνουν τον αριθμό υποδοχέων για την προλακτίνη, με τρόπο ανάλογο προς την αύξηση των υποδοχέων για την προγεστερόνη. Η δράση της ορμόνης ασκείται μέσω υποδοχέων στη μεμβράνη των εκκριτικών κυττάρων του επιθηλίου, των κυστιδίων και γαλακτοφόρων πόρων και με την συνδιασμένη δράση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης προκαλεί την παραγωγή γάλακτος, ελέγχοντας τη σύνθεση των πρωτεϊνών του γάλακτος, της καζεΐνης και της α-λακταλβουμίνης. Η προλακτίνη μετά τη σύνδεση με τους υποδοχείς της μεταφέρεται με άγνωστο μηχανισμό δια μέσου των επιθηλιακών κυττάρων στους πόρους, ώστε να βρίσκεται σε πολύ μεγάλες συγκεντρώσεις στο γάλα ή στο υγρό των πόρων και έτσι να περιλαμβάνεται στους προδιαθεσικούς παράγοντες για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Ο ρόλος των οιστρογόνων στην ανάπτυξη και λειτουργία του μαστού είναι πολύπλοκος και απαιτεί τη συνεργική δράση κυρίως της προλακτίνης και λιγότερο της αυξητικής ορμόνης⁶. Με την παρουσία αυτών, τα οιστρογόνα ασκούν επίδραση στο αδενικό επιθήλιο προάγοντας την ανάπτυξη του εκφορητικού συστήματος με επιμήκυνση και πάχυνση των γαλακτοφόρων πόρων. Η προγεστερόνη, όπως και τα οιστρογόνα δεν ασκεί βιολογική δράση στο μαστό παρά μόνο με την συνέργεια των υποφυσιακών ορμονών και των οιστρογόνων. Η δράση της συνίσταται κυρίως στην ανάπτυξη των

κυστιδίων κατά το τελικό άκρο των πόρων. Η αυξητική ορμόνη και η ινσουλίνη είναι αναγκαίες κυρίως για την συνεργική τους δράση με την προλακτίνη. Ενώ η παρουσία γλυκοκορτικοειδών και θυρεοειδικών ορμονών φαίνεται απαραίτητη για τις περισσότερες φάσεις της ανάπτυξης και λειτουργίας του μαστού. Ειδικά για τις θυρεοειδικές ορμόνες θυροξίνη και τριιωδοθυρονίνη επικρατεί η άποψη ότι σχετίζονται και με την παθολογία προβλημάτων του αδένου, αφού η συχνότητα θυρεοειδοπάθειας σε καλοήθεις μαστοπάθειες και νεοπλάσματα του μαστού έχει βρεθεί σημαντικά αυξημένη. Η βιολογική δράση των ορμονών στον μαστό μεταβάλλεται με πολυάριθμους παράγοντες όπως η μεταβολή της ορμονοέκκρισης κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου, η σχετική προς άλλες ορμόνες αυξομείωση της συγκεντρώσεως μαστοτρόπων ορμονών καθώς και η ποικίλουσα δεκτικότητα του αδένου, όπως καθορίζεται από τις μεταβολές στη διαθεσιμότητα των υποδοχέων του στις διάφορες ορμόνες. Σε μικρό διάστημα από την γέννηση, όταν η παραγωγή οιστρογόνων, προγεστερόνης είναι η ελάχιστη, ο μαστός αποτελείται από μικρούς γαλακτοφόρους πόρους, χωρίς κυστίδια, ινώδη και λιπώδη ιστό. Με την ενήβωση, αυξάνεται αισθητά η παραγωγή υποφυσιακών γοναδοτροπινών, προάγεται η παραγωγή οιστρογόνων, προγεστερόνης και προλακτίνης και αρχίζει βαθμιαία η ανάπτυξη του αδενικού ιστού (θηλαρχή) όπως και η απόθεση λίπους και η ανάπτυξη ινώδους συνδετικού ιστού. Συνέπεια των φυσιολογικών μεταβολών της εκκρίσεως των ενδοκρινών αδένων είναι οι αυξομειώσεις του μεγέθους, της ευαισθησίας, της θερμοκρασίας και της εκκριτικής λειτουργίας του μαστού. Έτσι κατά την εξέλιξη του φυσιολογικού εμμηνορρυσιακού κύκλου, με την βαθμιαία αύξηση της έκκρισης οιστρογόνων, από το θυλάκιο που ωριμάζει και της προγεστερόνης, από το ωχρό σωματίο, ο μαστός υφίσταται αλλαγές και την εικόνα ηρεμίας αμέσως μετά την περίοδο και κατά την πρώτη φάση του κύκλου ακολουθεί κατάσταση αυξημένου μεγέθους, μεγαλύτερης ευαισθησίας και ψηλότερης θερμοκρασίας κατά την ωχρινική και προεμμηνορρυσιακή φάση. Οι μεταβολές αυτές εισάγονται με την εισαγωγή στην ήβη, επαναλαμβάνονται ανελλιπώς κατά την αναπαραγωγική ζωή και σταματούν μετά την εμμηνόπαυση. Κατά την τελευταία αυτή φάση, η διακοπή της ωθητικής λειτουργίας και η ελάττωση έκκρισης των οιστρογόνων, προγεστερόνης και προλακτίνης οδηγεί στον χαρακτηριστικό τύπο μαστού της μετεμμηνόπαυσιακής ηλικίας, με την έκδηλη και βαθμιαία υποστροφή όλων των στοιχείων μέχρι της καταλήσεως στη γεροντική μορφή του μαστού. Από την εκτίμηση της

σχέσης γεννητικών ορμονών και μαστού, γίνεται εύκολα αντιληπτό γιατί η περίοδος της πιο μεγάλης λειτουργίας δραστηριότητας του αδένου συμπίπτει με την κύηση και τις ενδοκρινικές μεταβολές που παρουσιάζονται σε αυτή. Πράγματι, κατά τη διάρκεια της κύησης αναπτύσσεται βαθμιαία και λειτουργεί ένας νεοπαγής ενδοκρινής αδένου, ο πλακούντας, ο οποίος κατακλύζει τη γυναίκα με τεράστιες ποσότητες από προϋπάρχουσες της κύησης ορμόνες (οιστρογόνα, προγεστερόνη), ή από νεοεμφανιζόμενες (πλακουντιακό γαλακτογόνο), που ασκούν άμεση ή έμμεση δράση στο μαστό⁷. Σαν συνέπεια αυτών των επιδράσεων ο αδένου αναπτύσσεται στο μέγιστο δυνατό μορφολογικό και λειτουργικό βαθμό. Παράλληλα, με την επίδραση της αυξημένης προλακτίνης και την παρουσία του πλακουντιακού γαλακτογόνου ο μαστός προετοιμάζεται κατά την κύηση λειτουργικά για την παραγωγή γάλακτος. Η προλακτίνη, ειδικότερα έχει την ευθύνη για την έναρξη αλλά και διατήρηση της γαλουχίας στη γυναίκα μετά τον τοκετό. Η έκκριση της υποφυσιακής αυτής ορμόνης με την επίδραση του πλακουντιακού οιστρογόνου, αυξάνει από το δεύτερο μήνα της κύησης και βαθμιαία, ώστε η συγκέντρωση της να φθάνει από το μέσο της κύησης στο εικοσαπλάσιο περίπου εκείνης των μη εγκύων γυναικών⁸. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο αρχίζει η έκκριση γάλακτος από τον κατάλληλα προετοιμασμένο αδένου δεν είναι ακριβώς γνωστός. Φαίνεται όμως ότι σχετίζεται με την αιφνίδια διακοπή της επίδρασης των οιστρογόνων και της προγεστερόνης, στο αδενικό επιθήλιο του μαστού αφού με την απομάκρυνση του πλακούντα σταματά η παραγωγή και μεταφορά τους στη μητρική κυκλοφορία. Ακολουθεί περιορισμός της έκκρισης προλακτίνης, που μόνο κατά το θηλασμό παρουσιάζει εκκριτικά κύματα. Το παραγόμενο γάλα μεταφέρεται στους γαλακτοφόρους πόρους με την επίδραση της οξυτοκίνης. Η ορμόνη αυτή παράγεται στον υποθάλαμο και παραμένει αποθηκευμένη στον οπίσθιο λοβό της υποφύσεως. Από εκεί απελευθερώνεται στην κυκλοφορία με ανταντακλαστικό μηχανισμό, που ξεκινά από τον ερεθισμό της θηλής κατά τον θηλασμό. Η οξυτοκίνη προκαλεί σύσπαση των μυοεπιθηλιακών κυττάρων που περιβάλλουν μερικώς τα κυστίδια και τους μικρούς πόρους και έτσι προωθεί το γάλα στους μεγαλύτερους γαλακτοφόρους κόλπους. Αν δεν απομακρυνθεί το γάλα από το χώρο παραγωγής, τότε διακόπτεται η έκκριση του παρά την συνέχιση των ορμονικών επιδράσεων στον αδένου. Όπως έγινε φανερό, η μορφολογική και λειτουργική κατάσταση του μαστού ρυθμίζεται καθοριστικά από την ισορροπία των πολλαπλών ορμονικών

επιδράσεων που δέχεται ο αδένας⁹. Έτσι κάθε διαταραχή της ενδοκρινικής ισορροπίας είναι δυνατό να εκδηλώνεται με μεταβολές στη μορφολειτουργική κατάσταση του αδένα. Οι μεταβολές αυτές συνήθως αποτελούν συνοδό εκδήλωση της ενδοκρινικής διαταραχής, ενίοτε όμως μπορεί να αποτελούν την κύρια ή τη μόνη ένδειξη της διαταραχής και συνήθως έχουν τον χαρακτήρα άκαιρης για την αναπαραγωγική κατάσταση της ασθενούς εξέλιξη¹⁰. Χαρακτηριστικές μεταβολές είναι εκείνες της πρώιμης θηλαρχής, του ανδρογεννητικού συνδρόμου, της κυστικής μαστοπάθειας ή της γαλακτόρροιας (έκκριση γάλακτος σε μη έγκυο ή θηλάζουσα γυναίκα). Στην πρώτη περίπτωση, η πρώιμη παραγωγή ορμονών του φύλου οδηγεί σε ανάπτυξη του αδένα σε ηλικία που αυτή δεν αναμένεται. Στη δεύτερη κατάσταση, η ανάπτυξη του αδένα συχνά περιορίζεται από την παρουσία μεγάλης συγκέντρωσης ανδρογόνων, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει χαμηλή οιστρογονική δραστηριότητα. Στην τρίτη περίπτωση, μια χρόνια διαταραχή της ισορροπίας στην οιστρογόνων προς προγεστερόνης οδηγεί στην εκδήλωση κυστικής μαστοπάθειας. Τέλος, στην τελευταία κατάσταση, παρατεταμένη αύξηση της έκκρισης προλακτίνης είναι δυνατό να συνδέεται με άκαιρη παραγωγή γάλακτος. Συμπερασματικά, από τα στοιχεία που παρουσιάστηκαν για τη φυσιολογική λειτουργία του μαστού αλλά και για τις διαταραχές του, διαφαίνεται η στενή σχέση του αδένα με την γενικότερη ενδοκρινική δραστηριότητα, που φθάνει σε βαθμό πλήρους και απόλυτης εξάρτησης. Συνεπώς, στα πλαίσια της σχέσης αυτής, σε κάθε ενδοκρinoπάθεια θα πρέπει να εκτιμάται η μορφολειτουργική κατάσταση του μαστού, ενώ σε προβλήματα του μαστού απαραίτητα πρέπει να διερευνάται η δραστηριότητα του ενδοκρινικού συστήματος.

5. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ

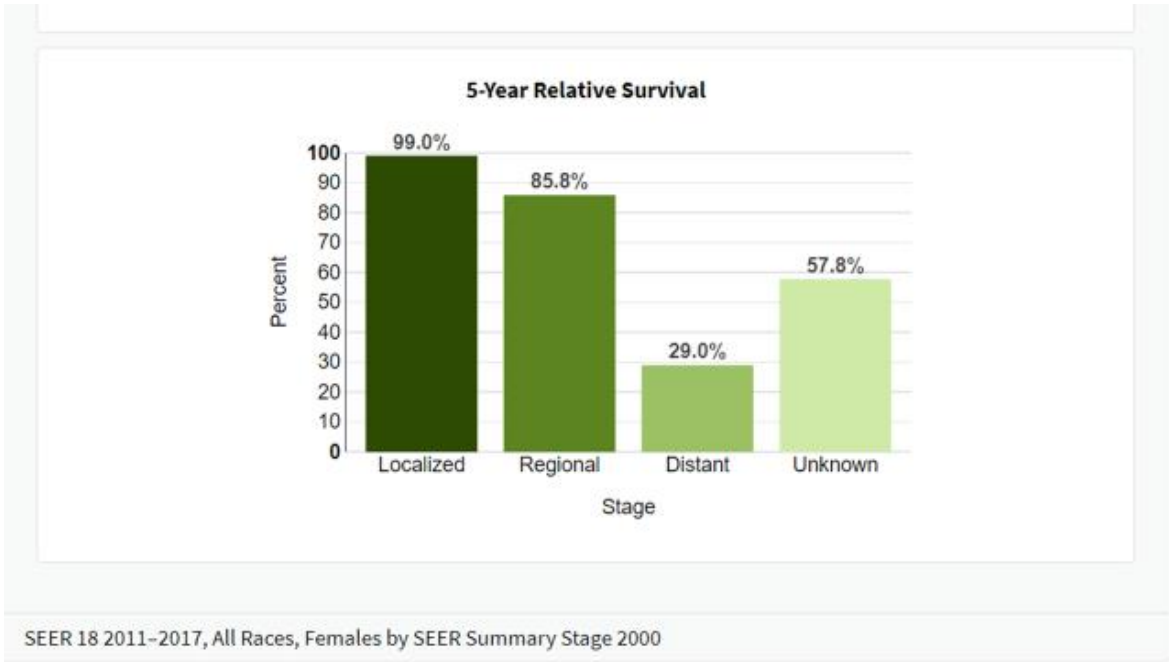
5.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο καρκίνος του μαστού είναι η πιο συχνή μορφή καρκίνου στις γυναίκες¹¹. Σύμφωνα με στοιχεία της Ευρωπαϊκής Κοινοβουλευτικής Ομάδας για τον Καρκίνο, 1 στις 8 γυναίκες, θα νοσήσει με καρκίνο του μαστού κάποια στιγμή στη ζωή της.

Κάθε χρόνο στην Ευρώπη 330.000 γυναίκες διαγιγνώσκονται με καρκίνο μαστού και 90.000 γυναίκες πεθαίνουν από τη νόσο. Ο καρκίνος του μαστού ευθύνεται για το 26,5% του συνόλου των νέων διαγνώσεων καρκίνου στις γυναίκες στις χώρες της Ε.Ε. και για 17,5% των θανάτων ετησίως¹². Ο αριθμός των νέων γυναικών που νοσούν αυξάνεται: 35% είναι κάτω από 55 ετών και 12% είναι κάτω από 45. Ο καρκίνος του μαστού είναι η κύρια αιτία θανάτου στις γυναίκες ηλικίας 35 έως 59 ετών. Η Ελλάδα παρουσιάζει ένα από τα χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης και θνητότητας από καρκίνο του μαστού στην Ευρώπη. Ωστόσο, ενώ τα ποσοστά αυτά φαίνεται να μειώνονται στη βόρεια και δυτική Ευρώπη, στην Ελλάδα, όπως και σε άλλες χώρες της νότιας Ευρώπης, συνεχίζουν να αυξάνονται. Δημογραφικά στοιχεία από την Ευρώπη δείχνουν ότι οι νέες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού στην Ελλάδα υπολογίζονται στις 3.500- 4000. Σύμφωνα με ανάλυση των επιδημιολογικών και στατιστικών δεδομένων της SEER, από τις 100 γυναίκες που θα νοσήσουν, το 89,2% θα επιζήσουν στην 5ετία^{12,13}.

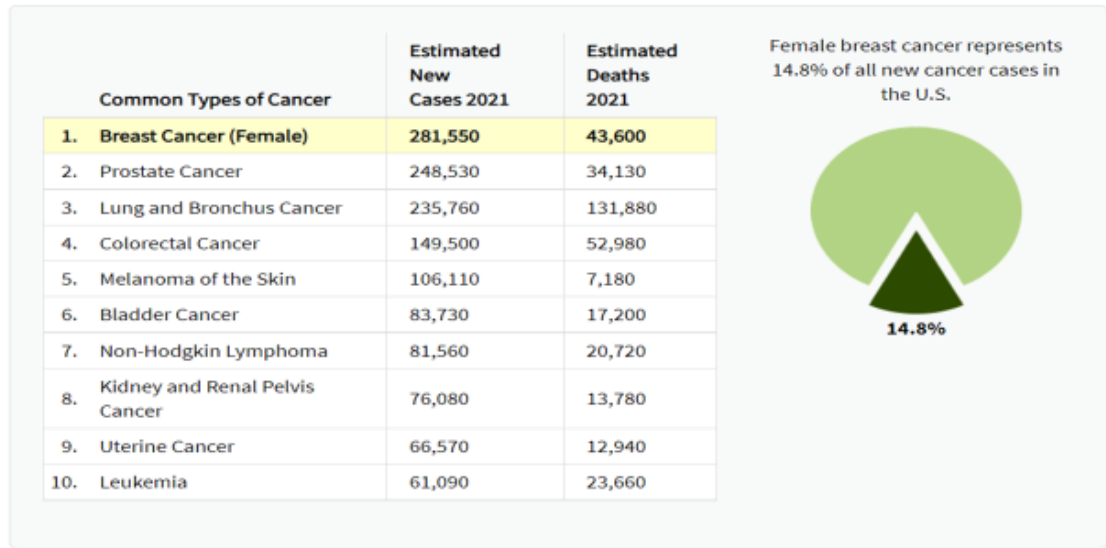
Ο καρκίνος του μαστού αναπτύσσεται πιο συχνά σε μεγαλύτερες ηλικίες, αλλά 1 στους 4 γυναίκες που θα νοσήσουν είναι κάτω των 50 ετών. Λιγότερο από 5% όλων των καρκίνων του μαστού διαγιγνώσκονται σε γυναίκες κάτω των 35 ετών. Στις περισσότερες δυτικές χώρες, όλο και λιγότερες γυναίκες πεθαίνουν από καρκίνο του μαστού τα τελευταία χρόνια (ειδικά σε νεότερες ηλικιακές ομάδες) εξαιτίας των βελτιωμένων θεραπειών, αλλά και της πιο έγκαιρης διάγνωσης^{13,14}. Ο καρκίνος του μαστού μπορεί να αναπτυχθεί και στους άντρες, αλλά είναι πιο σπάνιος, αντιπροσωπεύοντας λιγότερο από 1% από όλους τους καρκίνους του μαστού. Κάθε χρόνο, ένας στους 100,000 άντρες διαγιγνώσκεται με καρκίνο του μαστού^{15,16}.

Το σχήμα της καμπύλης της κατά ηλικία επίπτωσης είναι γενικά παρόμοιο μεταξύ των χωρών, αλλά με μεγάλες διαφοροποιήσεις ως προς το επίπεδο επίπτωσης (εικ. 1).



How Common Is This Cancer?

Compared to other cancers, female breast cancer is fairly common.



(Πηγή: εικόνα από National Cancer Institute, SEER: SOURCE FOR CANCER STATISTICS IN THE UNITED STATES-Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer, 2021)

5.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η πλειοψηφία των καρκίνων του μαστού χρειάζονται οιστρογόνα για να αναπτυχθούν. Χωρίς οιστρογόνα σταματάει η ανάπτυξή τους ή αναπτύσσονται πιο αργά. Αυτός είναι ο λόγος που, με λίγες εξαιρέσεις, οι παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού συνδέονται με τα οιστρογόνα¹⁷. Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου του καρκίνου του μαστού στις γυναίκες είναι:

- **Ηλικία:** ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού αυξάνεται με τη πάροδο της ηλικίας.
- **Γονίδια:** μεταλλάξεις ορισμένων γονιδίων τα οποία κληρονομούνται από τη μητέρα ή τον πατέρα αυξάνουν τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Οι υπάρχουσες γνώσεις δείχνουν ότι αυτά τα μη φυσιολογικά γονίδια προκαλούν λιγότερο από το 10% των καρκίνων του μαστού¹⁸.

ΓΟΝΙΔΙΟ	ΣΥΝΔΡΟΜΟ	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ
BRCA1	HBOC*	17q21	Σπάνιο	Πολύ υψηλή
BRCA2	HBOC*	13q12-13	Σπάνιο	Υψηλή
p53	Li Fraumeni	17p13.1	Εξαιρετικά σπάνιο	Υψηλή
PTEN	Cowden	10q22-23	Εξαιρετικά σπάνιο	Υψηλή
ATM	Αταξία τηλαγγειεκτασία	11q22-23	Συχνό	Χαμηλή-μέτρια
STK11	Peutz-Jeghers	19p13.3	Εξαιρετικά σπάνιο	Υψηλή

Πίνακας α: γονίδια και καρκίνος μαστού

Υπάρχουν πέντε τουλάχιστον γονίδια που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού (πίνακας α). Πιο συγκεκριμένα: Το γονίδιο καρκίνου του μαστού 1 (BRCA1) που βρίσκεται στο χρωματόσωμα 17q21, το γονίδιο καρκίνου του μαστού 2 (BRCA2) που βρίσκεται στο χρωματόσωμα 13q12-13, το γονίδιο p53, το γονίδιο PNET που

βρίσκεται στο χρωματόσωμα 10q23 και το γονίδιο ATM που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11q22-23^{18,19}. Τα BRCA1 και το BRCA2, είναι ογκοκατασταλτικά γονίδια και θεωρούνται υπεύθυνα για λιγότερο από 5% της ολικής συχνότητας της νόσου. Η συχνότητά τους είναι σαφώς μεγαλύτερη μεταξύ γυναικών με καρκίνο του μαστού σε μικρότερη ηλικία. Οι μεταλλάξεις των BRCA1 και BRCA2 έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού της τάξης του 60-80%²⁰. Το p53 είναι επίσης ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο που εντοπίζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 17 του οποίου η ακριβής κυτταρική λειτουργία δεν είναι απολύτως γνωστή, φαίνεται όμως ότι δρα ως μεταγραφικός παράγοντας και ρυθμιστής του κυτταρικού κύκλου, ενώ συμμετέχει και σε άλλες μεταβολικές λειτουργίες²¹. Το γονίδιο PNET κληρονομείται με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα²² και έχει βρεθεί ότι γυναίκες που φέρουν το γονίδιο αυτό έχουν κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού στην ηλικία των 50 ετών περίπου. Την ίδια ή παρόμοια επίδραση φαίνεται να έχει η μετάλλαξη του γονιδίου ATM. Συμπερασματικά, το 5-10% όλων των καρκίνων μαστού μπορεί να αποδοθεί σε μεταλλάξεις υψηλής διαπεραστικότητας²². Τα γονίδια BRCA1 ΚΑΙ BRCA2, και οι μεταλλαγές υψηλής διαπεραστικότητας όπως αυτές των p53, CHEK2 ΚΑΙ PTEN/MMAC1, ευθύνονται για σημαντικό ποσοστό οικογενούς καρκίνου του μαστού, αλλά και για μικρό ποσοστό του συνόλου των σποραδικών περιπτώσεων της νόσου.²³

- **Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού:** η ύπαρξη ενός συγγενούς πρώτου βαθμού (μητέρα, αδερφή, κόρη, αδερφός και πατέρας) με καρκίνο του μαστού αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, ειδικά αν ο συγγενής ήταν κάτω από 45 ετών τη στιγμή της διάγνωσης. Όταν πολλά μέλη της οικογένειας έχουν προσβληθεί από καρκίνο του μαστού ή/και ωοθηκών σε νεαρή ηλικία, τίθεται υποψία γενετικής προδιάθεσης. Τα BRCA1 και BRCA2 είναι τα δύο κύρια γονίδια που συμμετέχουν στις οικογενείς μορφές του καρκίνου του μαστού. Σε μεταλλάξεις του BRCA1 ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού κατά τη διάρκεια της ζωής είναι 80-85%, με 60% πιθανότητα ανάπτυξης και στους δύο μαστούς. Τόσο ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού όσο και της θνησιμότητας μειώνεται με προφυλακτικό χειρουργείο. Το ποσοστό του οικογενούς καρκίνου κυμαίνεται από 5 έως 30% ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο του καρκίνου^{19,20,24}. Σε ορισμένες περιπτώσεις, όταν έχουμε εμφάνιση της νόσου σε πολύ νέες

ηλικίες, πιθανά αυτό υποδηλώνει την ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης. Η μέση ηλικία εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι τα 61 έτη, ενώ η μέση ηλικία εμφάνισης του κληρονομικού καρκίνου είναι τα 42 έτη. Δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες απέδειξαν ότι μόνο το 15-20% των περιστατικών κληρονομικού καρκίνου φέρει μετάλλαξη υψηλής προδιάθεσης, ειδικότερα στα γονίδια BRCA1 ή BRCA2. Το υπόλοιπο 80-85% θεωρητικά έχει είτε περιβαλλοντική, είτε άλλη γενετική αιτία²³.

- **Ατομικό ιστορικό καρκίνου του μαστού:** Ιστορικό καρκίνου του μαστού στο παρελθόν αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού σε διαφορετικό σημείο του μαστού ή στον άλλο μαστό.

- **Έκθεση σε οιστρογόνα και προγεστερόνη κατά τη διάρκεια της ζωής:** ο Γυναίκες με εμμηναρχή πριν τα 12 έτη και εμμηνόπαυση μετά τα 55 έτη έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Οι γυναίκες που δεν έχουν τεκνοποιήσει ή τεκνοποίησαν πρώτη φορά μετά την ηλικία των 30 έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού.

- **Ιστορικό ορισμένων καλοηθών παθήσεων του μαστού:** Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού είναι ιδιαίτερα υψηλός σε γυναίκες με δύο παθήσεις, που ονομάζονται άτυπη λοβιακή υπερπλασία και άτυπη υπερπλασία των πόρων.

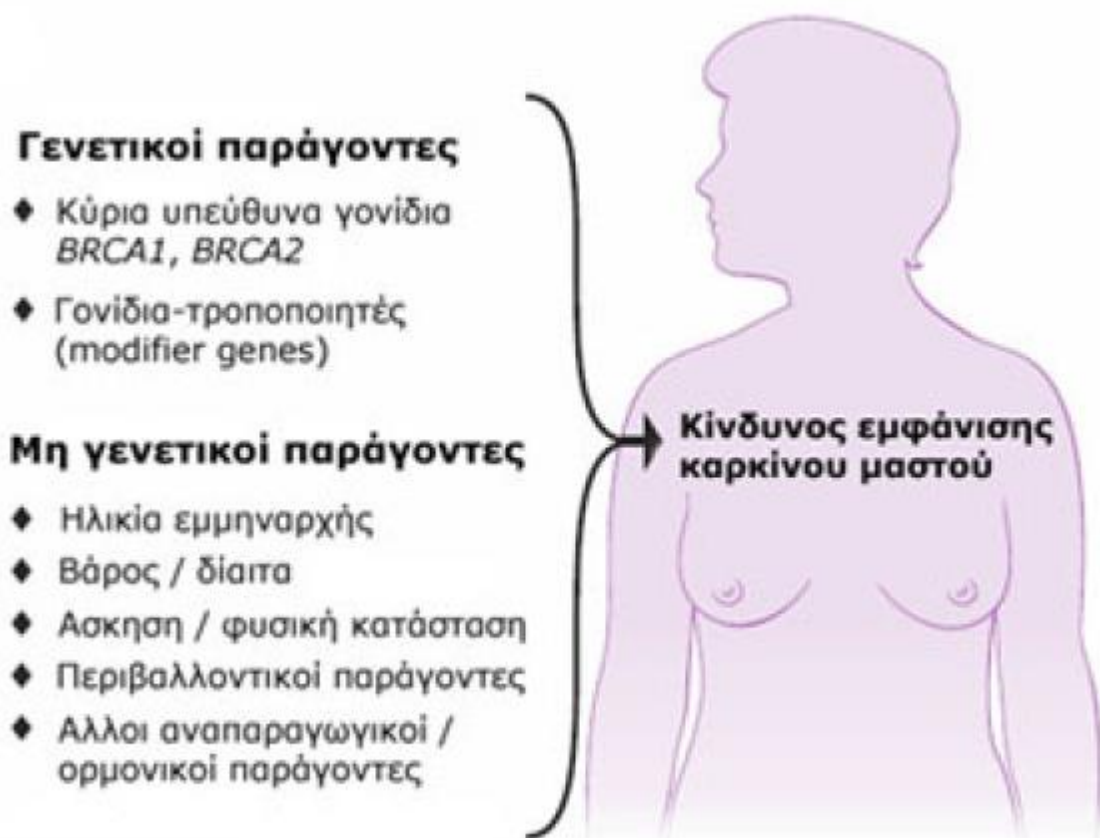
- **Γεωγραφικοί και κοινωνικοί παράγοντες:** γυναίκες κάτοικοι δυτικών χωρών και γυναίκες με υψηλό επίπεδο εκπαίδευσης έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού.

- **Χρήση φαρμάκων που περιέχουν οιστρογόνα και προγεστερόνη:** Η χρήση θεραπείας ορμονικής αποκατάστασης μετά την εμμηνόπαυση αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Ένας μεγαλύτερος κίνδυνος έχει επιβεβαιωθεί για τη χρήση συνδυασμού οιστρογόνων και προγεστερόνης ως θεραπεία αποκατάστασης, και σε μικρότερο βαθμό η μονοθεραπεία με οιστρογόνα¹⁷.

- **Ακτινοθεραπεία του μαστού κατά την παιδική ή την εφηβική ηλικία:** έχοντας υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία στη παιδική ή εφηβική ηλικία (πχ. για τη θεραπεία λεμφώματος) αυξάνεται ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού στην ενήλικη ζωή.

• Υπερβολικό βάρος και παχυσαρκία: οι υπέρβαροι ή οι παχύσαρκοι έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, ιδιαίτερα μετά την εμμηνόπαυση. Αυτό οφείλεται, πιθανά, στη παραγωγή οιστρογόνων στο λιπώδη ιστό – η κύρια πηγή οιστρογόνων μετά την εμμηνόπαυση.

Δυστυχώς, οι παράγοντες που έχουν τη μεγαλύτερη επίδραση στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού όπως η ηλικία, τα γονίδια, το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού και το ιστορικό άτυπης υπερπλασίας δεν μπορούν να τροποποιηθούν.



(Πηγή: εικόνα από Ανδρέας Μοράκης: andreasmorakis.gr)

5.3 ΕΙΔΗ/ΤΥΠΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ



ΕΙΚΟΝΑ 1: Ιστολογική ταξινόμηση υποτύπων καρκίνου του μαστού. Βάσει του συστήματος αυτού, κατηγοριοποιείται η ετερογένεια που εμφανίζεται στον καρκίνο του μαστού ανάλογα με τα αρχιτεκτονικά χαρακτηριστικά και τα πρότυπα ανάπτυξης.

Α) ΠΟΡΟΓΕΝΗ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ

Μη διηθητικό πορογενές καρκίνωμα in situ (DCIS): Το DCIS είναι ο πλέον συχνός μη διηθητικός καρκίνος μαστού. Το πορογενές καρκίνωμα in situ ιστοπαθολογικά χαρακτηρίζεται από παραμόρφωση, διάταση και επινέμεση των παρακείμενων πόρων και των λοβιακών μονάδων από έναν ομοιογενή πληθυσμό καρκινικών κυττάρων (Πίνακας 1). Ωστόσο, συχνά υπάρχει διαφοροποίηση ως προς την ιστολογική εικόνα ανάμεσα στις λοβιακές μονάδες με τις ενδιάμεσες μονάδες να συμμετέχουν λιγότερο ή περισσότερο στη νόσο. Υπάρχουν αρκετές διαφορετικές ταξινομήσεις του πορογενούς καρκινώματος in situ οι οποίες σχετίζονται κυρίως με τη μορφολογία των μικροαποτιτανώσεων^{25,26}. Ο comedo τύπος του DCIS χαρακτηρίζεται από κεντρική νέκρωση των προσβεβλημένων πόρων. Ο non-comedo τύπος του DCIS κατηγοριοποιείται περαιτέρω στους εξής τύπους- συμπαγή, ηθμοειδή, μικροθηλωματώδη, θηλωματώδη και φαγεσωρικό (comedo) με διαφορετικά ιστοπαθολογικά πρότυπα. Στον πίνακα 1 αναφέρονται οι ταξινομήσεις του πορογενούς καρκινώματος in situ. Το πορογενές καρκίνωμα in situ αποτελεί ουσιαστικά μια ετερογενή ομάδα αλλοιώσεων που διαφέρουν ως προς την ανάπτυξη και τους κυτταρολογικούς

χαρακτήρες και επίσης έχουν και διαφορετικές εξελικτικές και βιολογικές διαφορές. Στο 80% των περιπτώσεων υψηλού grade DCIS υπάρχει υπερέκφραση του ογκογονιδίου HER2 ενώ η υπερέκφραση του ογκογονιδίου HER2 στις περιπτώσεις χαμηλού grade DCIS είναι μόλις 10%^{27,28}. Όσον αφορά τους οιστρογονικούς υποδοχείς τα χαμηλού και ενδιάμεσου grade DCIS παρουσιάζουν θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς στο 70% των περιπτώσεων ενώ για του υψηλού grade DCIS το αντίστοιχο ποσοστό είναι 50%²⁸. Οι ασθενείς με συμπτωματικό in situ καρκίνωμα των πόρων συνήθως προσέρχονται με ψηλαφητό ογκίδιο, έκκριμα από τη θηλή ή καρκίνο Paget. Στους ασυμπτωματικούς ασθενείς οι οποίοι διαγιγνώσκονται κατά τον προληπτικό έλεγχο, οι όγκοι σχετίζονται συνηθέστερα με την παρουσία μικροαποτιτανώσεων οι οποίες μπορεί να είναι συρρέουσες ή διάσπαρτες και διακλαδίζονται χαρακτηριστικά εντός του πόρου που συμμετέχει στη νεοπλασματική εξεργασία. Όσον αφορά στη φυσική πορεία της νόσου, πολλές μελέτες έχουν αξιολογήσει τον κίνδυνο εμφάνισης διηθητικού καρκινώματος σε ασθενείς με DCIS που δεν υποβλήθηκαν σε επέμβαση. Οι μελέτες εστιάζουν κυρίως στο χαμηλού grade καρκίνωμα in situ, και δείχνουν ότι περίπου 40% των ασθενών θα εμφανίσουν διηθητικό καρκίνο εντός 30 ετών, και κυρίως στην πρώτη δεκαετία. Το διηθητικό καρκίνωμα θα αναπτυχθεί στο σημείο που εμφανίστηκε το in situ καρκίνωμα²⁹.

Πίνακας 1: χαρακτηριστικά και ταξινόμηση του πορογενούς καρκινώματος in situ

<u>ΠΟΡΟΓΕΝΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ IN SITU</u>	<u>ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ</u>
ΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ ΕΜΦΑΝΣΗΣ	50- 60 ΕΤΗ
ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ	70% ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ
ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ	ΟΓΚΙΔΙΟ ΜΑΣΤΟΥ, ΝΟΣΟΣ PAGET, ΕΚΚΡΙΜΑ ΑΠΟ ΤΗ ΘΗΛΗ
ΜΑΣΤΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ	ΜΙΚΡΟΑΠΟΤΙΤΑΝΩΣΕΙΣ
ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΔΙΗΘΗΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ	30-50% ΣΤΑ 10-18 ΕΤΗ
ΘΕΣΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΔΙΗΘΗΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ	99% ΣΤΟ ΣΥΣΤΟΙΧΟ ΜΑΣΤΟ

<u>ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ</u>	<u>ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΟΣ ΒΑΘΜΟΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ (grade)</u>	<u>ΝΕΚΡΩΣΗ</u>	<u>ΑΠΟΤΙΤΑΝΩΣΕΙΣ</u>
COMEDO	ΥΨΗΛΟΣ	ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΗ	ΔΙΑΚΛΑΔΙΖΟΜΕΝΕΣ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ	ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΣ	ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ	ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΕΣ
NON-COMEDO	ΧΑΜΗΛΟΣ	ΑΠΟΥΣΑ	ΜΙΚΡΟΕΣΤΙΑΚΕΣ

Διηθητικό Πορογενές καρκίνωμα χωρίς ιδιαίτερα χαρακτηριστικά (NST): Ο πιο συνήθης τύπος, με περίπου το 75% όλων των καρκινωμάτων του μαστού να ανήκουν σ' αυτή την κατηγορία. Αναφέρεται και ως διηθητικό καρκίνωμα μη ειδικού τύπου ή διηθητικό καρκίνωμα που δεν ορίζεται διαφοροτρόπως (Non Specific Type, NST). Περιοχές νέκρωσης ή/και αποτιτανώσεων ανευρίσκονται περίπου στο 60% των περιπτώσεων. Στα καρκινώματα αυτά τη μεγαλύτερη προγνωστική αξία έχει ο βαθμός πυρηνικής διαφοροποίησης (Grade).

Μυελοειδές (medullary) καρκίνωμα: Αποτελεί το 5-8% των καρκινωμάτων του μαστού συνήθως σε γυναίκες κάτω των 50 ετών.

Βλεννώδες (mucinous) ή Κολλοειδές (colloid) καρκίνωμα: Αποτελεί το 2-4% των καρκινωμάτων μαστού και εμφανίζεται σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας (60-70 ετών).

Σωληνώδες (tubular) καρκίνωμα: Πολύ καλά διαφοροποιημένο καρκίνωμα σε γυναίκες περί τα 50 έτη, το οποίο έχει εξαιρετική πρόγνωση όταν ανευρίσκεται σε αμιγή μορφή αλλά σε ένα ποσοστό 35-50% έχει πολυεστιακή ανάπτυξη και 38% αμφοτερόπλευρη εντόπιση.

Καρκίνος Paget της θηλής του μαστού: Κλινικά το κύριο χαρακτηριστικό της νόσου είναι η "εκζεματοειδής -παζετοειδής" εμφάνιση της θηλής. Χαρακτηρίζεται ιστολογικά από ανάπτυξη των νεοπλασματικών κυττάρων μέσα στην επιδερμίδα του δέρματος της θηλής και μπορεί να είναι in situ (δηλ. Χωρίς επέκταση στον αυλό των υποκείμενων πόρων ή μπορεί να συνοδεύεται από υποκείμενο Διηθητικό Πορογενές καρκίνωμα^{30,31}).

Διηθητικό Θηλώδες (papillary) καρκίνωμα: Σπάνιος τύπος με καλή πρόγνωση.

Φλεγμονώδες καρκίνωμα: Κλινικά χαρακτηρίζεται από τα σημεία της φλεγμονής, δηλ. ερυθρότητα και οίδημα του δέρματος του μαστού με κύριο ιστολογικό χαρακτηριστικό την εκτεταμένη λεμφαγγειακή διήθηση του μαζικού παρεγχύματος ή/και του χορίου του δέρματος. Οδηγό σημείο επίσης αποτελεί η εικόνα "φλοιού πορτοκαλιού" (Peau d'orange) που εμφανίζει το δέρμα του μαστού και πάντα πρέπει να επιβεβαιώνεται ιστολογικά διότι έχει μεγάλη σημασία για τη θεραπευτική αντιμετώπιση^{32,33}.

B) ΛΟΒΙΑΚΑ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ

Μη διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα in situ (LCIS): Το LCIS δεν θεωρείται κακοήθεια του μαστού αλλά παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη κακοήθειας, ο οποίος κυμαίνεται μεταξύ 20-35% εφ'όρου ζωής. Συνήθως, δεν χρειάζεται να αντιμετωπιστεί χειρουργικά και αποτελεί τυχαίο εύρημα σε βιοψίες. Μόνο εάν υπάρχει ψηλαφητό ογκίδιο, συνοδές αποτιτανώσεις, ή η ιστολογική έκθεση το έχει χαρακτηρίσει πλειόμορφου τύπου προτείνεται η αφαίρεση του.

Συνιστάται συχνή παρακολούθηση και σε ορισμένες περιπτώσεις προφυλακτική λήψη ορμονοθεραπείας. Μερικές φορές, σε ορισμένες ασθενείς που δεν μπορούν να διαχειριστούν το άγχος που δημιουργεί ο κίνδυνος, αποφασίζουν την διενέργεια αμφοτερόπλευρης προφυλακτικής μαστεκτομής με συνοδό αποκατάσταση. Θα πρέπει να τονιστεί ότι η αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή θα πρέπει να μην προτείνεται από τον θεράποντα ιατρό παρά μόνο σε ειδικές περιπτώσεις και αφού πρώτα σταθμιστεί η ψυχοσύνθεση, αλλά και ο κίνδυνος εμφάνισης νόσου στη γυναίκα³⁴.

Διηθητικό Λοβιακό Καρκίνωμα: Αποτελεί το 5-10% των καρκινωμάτων του μαστού, σε γυναίκες μέσης ηλικίας 52 ετών. Είναι πολυεστιακό σε ποσοστό 55% και αμφοτερόπλευρο σε ποσοστό 20%. Μακροσκοπικά έχει ασαφή όρια και σύσταση ελαστική ή σκληρή. Συχνά μπορεί να συνυπάρχει με διηθητικό πορογενές καρκίνωμα. Ιστολογικά μπορεί να είναι "κλασικό" ή συμπαγές, κυψελιδικό ή μεικτό που έχουν χειρότερη πρόγνωση από το κλασικό³⁵.

5.4 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Η βιολογική συμπεριφορά των καρκινωμάτων καθορίζεται από το βαθμό κακοήθειας (που με τη σειρά του καθορίζεται σε ιστολογικό τύπο από τη διαφοροποίηση), από τον πολυμορφισμό, τον αριθμό μιτώσεων των νεοπλασματικών κυττάρων και από το κλινικό στάδιο της νόσου- σύστημα TNM (Tumor- Nodes- Metastases). Η κλινική σταδιοποίηση (cTNM, cStage) βασίζεται σε όλες τις πληροφορίες που συλλέγονται πριν από τη λήψη της απόφασης για την επιλογή της θεραπείας και μετά τη λεπτομερή κλινική εξέταση και τον πλήρη κλινικό- εργαστηριακό έλεγχο³⁶. Ο καθορισμός της θεραπευτικής αγωγής εξαρτάται άμεσα από το στάδιο της νόσου. Αυτό ισχύει για όλους τους καρκίνους κι όχι μόνο για το μαστό. Η παθολογοανατομική σταδιοποίηση (pTNM, pStage) βασίζεται σε πληροφορίες που προέρχονται από την παθολογοανατομική εξέταση του παρασκευάσματος των ιστών που λήφθηκαν από την ασθενή κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Είναι πιο χρήσιμη και πιο ακριβής από την κλινική (cTNM), όσον αφορά τον προσδιορισμό της έκτασης του όγκου και της προσβολής των επιχώριων λεμφαδένων³⁷. Στο 1/3 των κλινικά αρνητικών λεμφαδένων, υπάρχει παθολογοανατομικά επιβεβαιωμένη νόσος, ενώ το 15% των κλινικά θετικών λεμφαδένων δεν έχει παθολογοανατομικά θετική νόσο. Η παθολογοανατομική σταδιοποίηση (pTNM), χρησιμοποιείται κυρίως, στην πρόγνωση και στην συμπληρωματική θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου, καθώς και στην σύγκριση ερευνητικών δεδομένων και αποτελεσμάτων κλινικών μελετών. Για την σταδιοποίηση, εκτός της κλινικής εξέτασης, απαραίτητες είναι και οι απεικονιστικές εξετάσεις για να βρεθεί δυνητικά μεταστατική νόσος.

Η έκταση της διήθησης του καρκίνου του μαστού αξιολογείται και εκφράζεται ως στάδιο της νόσου. Το πλέον χρησιμοποιούμενο σύστημα σταδιοποίησης του καρκίνου του μαστού είναι εκείνο της American Joint Committee on Cancer (AJCC), γνωστό στην κλινική πρακτική σαν «Σύστημα TNM» (Πίνακας 2). Για την βελτίωση του συστήματος TNM, έχει προστεθεί μια ξεχωριστή παθολογοανατομική ταξινόμηση που αφορά στο μέγεθος του όγκου και στη λεμφαδενική διήθηση³⁷⁻³⁹. Η πρόγνωση του καρκίνου του μαστού σχετίζεται άμεσα με το στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση(Πίνακας 3).

Πίνακας 2: TNM σύστημα σταδιοποίησης του καρκίνου του μαστού της AJCC³⁶.

Πρωτοπαθής Όγκος (T)

Tx	Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να αξιολογηθεί
T0	Χωρίς σημεία πρωτοπαθούς όγκου
Tis	(Καρκίνωμα in situ· Ενδοπορικό καρκίνωμα, λοβιακό καρκίνωμα in situ, ή νόσος Paget της θηλής χωρίς όγκο) Σημ: Η νόσος Paget που σχετίζεται με όγκο σταδιοποιείται ανάλογα με το μέγεθος του όγκου
T1	Όγκος μεγέθους έως 2 cm στη μέγιστη διάμετρό του
T1mic	Μικροδιήθηση 0,1 cm ή μικρότερη στη μέγιστη διάμετρο
T1a	Όγκος μεταξύ 0,1 cm και 0,5 cm στη μέγιστη διάμετρο
T1b	Όγκος μεταξύ 0,5 cm και 1,0 cm στη μέγιστη διάμετρο
T1c	Όγκος μεταξύ 1,0 cm και 2,0 cm στη μέγιστη διάμετρο
T2	Όγκος μεγαλύτερος από 2,0 cm αλλά μικρότερος από 5,0 cm στη μέγιστη διάμετρο
T3	Όγκος μεγαλύτερος από 5,0 εκατοστά στη μέγιστη διάμετρο
T4	Όγκος οποιουδήποτε μεγέθους με άμεση επέκταση α) στο θωρακικό τοίχωμα ή β) στο δέρμα Σημ: Στο θωρακικό τοίχωμα συμπεριλαμβάνονται οι πλευρές, οι μεσοπλεύριοι μύες και ο οδοντωτός μυς
T4a	Επέκταση στο θωρακικό τοίχωμα
T4b	Οίδημα (συμπεριλαμβάνεται η όψη φλοιού πορτοκαλιού) ή εξέλκωση του δέρματος του μαστού ή περιφερικοί όζοι στο δέρμα του μαστού
T4c	Συνδυασμός του T4a και T4b
T4d	Φλεγμονώδες καρκίνωμα (μια κλινικοπαθολογική οντότητα που χαρακτηρίζεται από διάχυτη καφεοειδή σκλήρυνση του δέρματος του μαστού με ερυσιπελατοειδές όριο, συνήθως χωρίς ψηλαφητή υποκείμενη μάζα. Ακτινολογικά μπορεί να ανευρεθεί μάζα και χαρακτηριστική πάχυνση του δέρματος του μαστού. Η κλινική αυτή εικόνα οφείλεται στην εμβολή καρκινικών κυττάρων στα λεμφαγγεία του δέρματος με διήθηση των επιπολής τριχοειδών αγγείων.)

Περιοχικοί Λεμφαδένες (N)

NX	Οι περιοχικοί λεμφαδένες δεν μπορούν να αξιολογηθούν (π.χ. έχουν προηγουμένως αφαιρεθεί)
N0	Χωρίς περιοχικές λεμφαδενικές μεταστάσεις
N1	Μετάσταση σε κινητούς σύστοιχους μασχαλιαίους λεμφαδένες
N2	Μετάσταση σε σύστοιχους μασχαλιαίους λεμφαδένες που είναι καθηλωμένοι ο ένας στον άλλον ή σε παρακείμενες δομές
N3	Μετάσταση σε σύστοιχους λεμφαδένες της έσω μαστικής
Παθολογοανατομική Ταξινόμηση (pN)	
pNx	Οι περιοχικοί λεμφαδένες δεν μπορούν να αξιολογηθούν (δεν έχουν προηγουμένως αφαιρεθεί ή δεν έχουν αφαιρεθεί για παθολογοανατομική μελέτη)
pN0	Χωρίς περιοχικές λεμφαδενικές μεταστάσεις
pN0(i-)	Χωρίς περιοχικές λεμφαδενικές μεταστάσεις ιστολογικά, αρνητική ανοσοϊστοχημεία
pN0(i+)	Καρκινικά κύτταρα σε περιοχικούς λεμφαδένες με μέγιστη διάμετρο 0,2 mm (που ανιχνεύθηκαν με χρώση αιματοξυλίνης – ηωσίνης ή ανοσοϊστοχημεία, συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων καρκινικών κυττάρων – ITC)
pN0(mol-)	Χωρίς περιοχικές λεμφαδενικές μεταστάσεις ιστολογικά, αρνητικά μοριακά ευρήματα (RT-PCR)
pN0(mol+)	Θετικά μοριακά ευρήματα (RT-PCR) αλλά χωρίς περιοχικές λεμφαδενικές μεταστάσεις στην ιστολογία ή την ανοσοϊστοχημεία
pN1	Μεταστάσεις ή μεταστάσεις σε 1-3 λεμφαδένες της μασχάλης και/ή μεταστάσεις σε λεμφαδένες της έσω μαστικής που ανιχνεύθηκαν με βιοψία λεμφαδένα φρουρού αλλά όχι κλινικά
pN1mi	Μικρομεταστάσεις (μεγαλύτερες από 0,2 mm και/ή πάνω από 200 κύτταρα, αλλά όχι πάνω από 2,0 mm)
pN1a	Μεταστάσεις σε 1-3 λεμφαδένες της μασχάλης, τουλάχιστον μια μετάσταση μεγαλύτερη από 2,0 mm
pN1b	Μεταστάσεις στους λεμφαδένες της έσω μαστικής με μικρομεταστάσεις ή μακρομεταστάσεις που ανιχνεύθηκαν με βιοψία λεμφαδένα φρουρού αλλά όχι κλινικά

pN1c	Μεταστάσεις σε 1-3 λεμφαδένες της μασχάλης και σε λεμφαδένες της έσω μαστικής με μικρομεταστάσεις ή μακρομεταστάσεις που ανιχνεύθηκαν με βιοψία λεμφαδένα φρουρού αλλά όχι κλινικά
pN2	Μεταστάσεις σε 4-9 λεμφαδένες της μασχάλης ή σε κλινικά ανιχνεύσιμους λεμφαδένες της έσω μαστικής με απουσία διήθησης των λεμφαδένων της μασχάλης
pN2a	Μεταστάσεις σε 4-9 λεμφαδένες της μασχάλης (τουλάχιστον μια εναπόθεση όγκου μέγιστης διαμέτρου μεγαλύτερης των 2,0 mm)
pN2b	Μεταστάσεις σε κλινικά ανιχνεύσιμους λεμφαδένες της έσω μαστικής με απουσία διήθησης των λεμφαδένων της μασχάλης
pN3	Μεταστάσεις σε 10 ή περισσότερους λεμφαδένες της μασχάλης; ή σε υποκλειδίου (επιπέδου III) λεμφαδένες; ή κλινικά ανιχνεύσιμοι λεμφαδένες της έσω μαστικής σύστοιχα με παρουσία ενός ή περισσότερων θετικών λεμφαδένων στο επίπεδο I ή II της μασχάλης; ή σε περισσότερους από 3 λεμφαδένες της μασχάλης και σε λεμφαδένες της έσω μαστικής με μικρομεταστάσεις ή μακρομεταστάσεις που ανιχνεύθηκαν με βιοψία λεμφαδένα φρουρού αλλά δεν είναι κλινικά ανιχνεύσιμες; ή σε σύστοιχους υπερκλειδίου λεμφαδένες
pN3a	Μεταστάσεις σε 10 ή περισσότερους λεμφαδένες της μασχάλης (τουλάχιστον μια εστία διήθησης μεγαλύτερη των 2,0 mm); ή σε υποκλειδίου (επιπέδου III) λεμφαδένες
pN3b	Μεταστάσεις σε κλινικά ανιχνεύσιμους λεμφαδένες της έσω μαστικής σύστοιχα με παρουσία ενός ή περισσότερων θετικών λεμφαδένων της μασχάλης ή σε περισσότερους από 3 λεμφαδένες της μασχάλης και σε λεμφαδένες της έσω μαστικής με μικρομεταστάσεις ή μακρομεταστάσεις που ανιχνεύθηκαν με βιοψία λεμφαδένα φρουρού αλλά δεν είναι κλινικά ανιχνεύσιμες
pN3c	Μεταστάσεις σε σύστοιχους υπερκλειδίου λεμφαδένες

Απομακρυσμένες Μεταστάσεις (M)

MX	Παρουσία απομακρυσμένης μετάστασης που δεν μπορεί να αξιολογηθεί
M0	Χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις
M1	Παρουσία απομακρυσμένης μετάστασης (συμπεριλαμβάνονται μεταστάσεις στους σύστοιχους υποκλειδίου λεμφαδένες)

Πίνακας 3: Σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού κατά AJCC/UICC⁴⁰

Στάδιο Ταξινόμησης κατά TNM:

Στάδιο 0	Tis, N0, M0
Στάδιο I	T1,* N0, M0 (*Το T1 συμπεριλαμβάνει το T1mic)
Στάδιο IIA	T0, N1, M0 T1,* N1,** M0 (Το T1 συμπεριλαμβάνει το T1mic) Η πρόγνωση ασθενών με νόσο pN1a είναι παρόμοια με αυτή ασθενών με νόσο pN0) T2, N0, M0
Στάδιο IIB	T2, N1, M0 T3, N0, M0
Στάδιο IIIA	T0, N2, M0 T1,* N2, M0 (*Το T1 συμπεριλαμβάνει το T1mic) T2, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0
Στάδιο IIIB	T4, Οποιοδήποτε N, M0 Οποιοδήποτε T, N3, M0
Στάδιο IV	Οποιοδήποτε T, Οποιοδήποτε N, M1

		Stage	Primary tumour (T)*	Regional lymph node status (L)	Distant metastasis (M)
T- Tumour		0	Tis	N0	M0
T1	Tumour ≤ 2 cm	I	T1	N0	M0
T2	Tumour ≥ 2 cm but ≥ 5 cm		T0	N1	M0
T3	Tumour ≥ 5 cm	IIA	T1	N1	M0
T4	Tumour of any size with direct extension to chest wall or skin		T2	N0	M0
N- Lymph node		IIB	T2	N1	M0
N0	No cancer in regional node		T3	N0	M0
N1	Regional movable metastasis	III A	T0	N2	M0
N2	Non-movable regional metastases		T1	N2	M0
N3	Cancer in the internal mammary lymph nodes		T2	N2	M0
M- Metastasis			T3	N1/N2	M0
M0	No distant metastases	III B	T4	Any N	M0
M1	Distant metastases	III C IV	Any T Any T	N3 Any N	M0 M1

Criteria for staging breast tumours according to the UICC ICD-10 TNM classification.

*Size measurements are for the tumour's greatest dimension.

cN Category	cN Criteria	Stage	TNM
cNX	Regional nodes cannot be assessed (previously removed)	Stage 0	Tis, N0, M0
cN0	No regional nodal metastases	Stage IA	T1, N0, M0
cN1	Metastases to movable ipsilateral level I and/or level II axillary nodes	Stage IB	T0, N1mi, M0
cN1mi	Micrometastases		T1, N1mi, M0
cN2	Metastases to fixed or matted ipsilateral level I and/or level II axillary nodes; or metastases to ipsilateral internal mammary nodes without axillary metastases	Stage IIA	T0, N1, M0 T1, N1, M0 T2, N0, M0
cN2a	Metastases to fixed or matted ipsilateral level I and/or level II axillary nodes	Stage IIB	T2, N1, M0 T3, N0, M0
cN2b	Metastases to ipsilateral internal mammary nodes without axillary metastases	Stage IIIA	T0, N2, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0
cN3	Metastases to ipsilateral level III axillary nodes with or without level I and/or level II axillary metastases; or metastases to ipsilateral internal mammary nodes with level I and/or level II axillary metastases; or metastases to ipsilateral supraclavicular nodes	Stage IIIB	T4, N0, M0 T4, N1, M0 T4, N2, M0
cN3a	Metastases to ipsilateral level III axillary nodes with or without level I and/or level II axillary metastases	Stage IIIC	Any T, N3, M0
cN3b	Metastases to ipsilateral internal mammary nodes with level I and/or level II axillary metastases	Stage IV	Any T, Any N, M1
cN3c	Metastases to ipsilateral supraclavicular nodes		

M Category	M Criteria
M0	No clinical or imaging evidence of distant metastases
cM0(i+)	No clinical or imaging evidence of distant metastases, but with tumor cells or deposits measuring ≤0.2 mm detected in circulating blood, bone marrow, or other nonregional nodal tissue in the absence of clinical signs and symptoms of metastases
cM1	Distant metastases on the basis of clinical or imaging findings
pM1	Histologically proven distant metastases in solid organs; or, if in nonregional nodes, metastases measuring >0.2 mm

(Πηγή: AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, Springer 2018)

Σε διάγνωση καρκίνου του μαστού, έπρεπε να δοθεί μια τιμή σε κάθε μια από αυτές τις παραμέτρους, ώστε να τοποθετηθεί η ασθενής στο αντίστοιχο στάδιο⁴¹. Η πρόσφατη ωστόσο αναθεώρηση, 8^η κατά σειρά, λαμβάνει υπόψιν και τα βιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου και συγκεκριμένα:

- τη διαφοροποίηση του καρκινώματος(κυτταρολογικός βαθμός κακοήθειας)- Grade.
- την έκφραση των υποδοχέων (ER, PR, Her2).
- τη γονιδιακή υπογραφή Oncotype DX (η όποια άλλη έχει διενεργηθεί).

Αλλάζει κατά αυτό τον τρόπο την παραδοσιακή προσέγγιση, καθώς διατηρεί μεν τα τοπογραφικά στοιχεία του μεγέθους του όγκου και της κατάστασης των λεμφαδένων αλλά ταυτόχρονα συνυπολογίζει την επιθετικότητα του καρκινώματος και διαμορφώνει επιπλέον κατηγορίες νόσου. Η εξατομίκευση αυτή θεωρείται πλέον απαραίτητη για την πιο στοχευμένη θεραπεία.

Επιπλέον, το χρονικό σημείο στο οποίο συλλέγονται οι παραπάνω πληροφορίες καθορίζει και το είδος της σταδιοποίησης^{36,42}. Συγκεκριμένα:

- **Κλινική Σταδιοποίηση** (Clinical Staging): είναι η εκτίμηση των παραπάνω παραμέτρων πριν τη χειρουργική επέμβαση. Γίνεται με τη διαδερμική βιοψία του όγκου ή/και των λεμφαδένων καθώς και τις ενδεικνυόμενες απεικονιστικές εξετάσεις των άλλων οργάνων.
- **Παθολογοανατομική Σταδιοποίηση** (Pathological Staging): είναι η εκτίμηση μετά τη χειρουργική επέμβαση. Ενδέχεται να διαφέρει από την κλινική, καθώς τόσο το ακριβές μέγεθος του όγκου όσο και η κατάσταση των λεμφαδένων εκτιμώνται με σημαντική ακρίβεια στη μικροσκοπική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος. Η εκτίμηση των μεταστάσεων γίνεται σχεδόν πάντα κλινικά (με τις απεικονιστικές εξετάσεις).
- **Μετά Προεγχειρητική Χημειοθεραπεία Σταδιοποίηση** (Post Neoadjuvant Staging): Εάν η έκταση και η επιθετικότητα της νόσου εκτιμηθούν μεγάλες, προηγείται συστηματική θεραπεία και ακολουθεί η χειρουργική. Στην περίπτωση αυτή το στάδιο της νόσου, κλινικό και παθολογοανατομικό διαφέρει λόγω της θεραπευτικής παρέμβασης και χαρακτηρίζεται αντίστοιχα.

5.5 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΔΙΗΘΗΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ

Τα διηθητικά καρκινώματα διαχωρίζονται ανάλογα με τον βαθμό διαφοροποίησης (Grade) με βάση ένα συνδυασμό αρχιτεκτονικών και κυτταρολογικών χαρακτηριστικών. Η ταξινόμηση με τον βαθμό διαφοροποίησης μπορεί να δώσει πληροφορίες για την πρόγνωση της νόσου⁴³.

Ο βαθμός διαφοροποίησης ενός όγκου προκύπτει από τη βαθμολόγηση τριών παραμέτρων: τον σχηματισμό αδένων, τον πλειομορφισμό των πυρήνων και τη συχνότητα των μιτώσεων. Η κάθε παράμετρος βαθμολογείται στην κλίμακα 1 έως 3, και ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου προκύπτει από το άθροισμα αυτών. Τα διηθητικά καρκινώματα του μαστού ταξινομούνται ως εξής:

- Grade I (Σκορ 3-5) – Οι καλά διαφοροποιημένοι όγκοι έχουν κύτταρα που διεισδύουν στο στρώμα σαν συμπαγείς σωληνώδεις σχηματισμοί. Οι πυρήνες είναι σχετικά ομοιογενείς με λίγα ή καθόλου στοιχεία μιτωτικής δραστηριότητας.

- Grade II (Σκορ 6-7) – Οι μέτρια διαφοροποιημένοι όγκοι έχουν κύτταρα που διεισδύουν με μερική αδενική διαφοροποίηση. Υπάρχει κάποια πυρηνική πολυμορφία και ένα μέτριο επίπεδο μιτωτικής δραστηριότητας.

- Grade III (Σκορ 8-9) – Οι χαμηλής διαφοροποίησης όγκοι συντίθενται από συμπαγείς αθροίσεις νεοπλαστικών κυττάρων χωρίς στοιχεία σχηματισμού αδένων. Υπάρχει εκσεσημασμένη πυρηνική ατυπία και αξιοσημείωτη μιτωτική δραστηριότητα. Ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας τόσο για την ελεύθερη νόσου επιβίωση, όσο και για τη συνολική επιβίωση.

Επιπλέον, η ανίχνευση ορμονικών υποδοχέων, οιστρογονικών και προγεστερονικών, η υπερέκφραση της ογκοπρωτεΐνης Her2/neu και ο δείκτης πολλαπλασιασμού ki-67 επηρεάζουν τόσο την πρόγνωση όσο και την ανταπόκριση στη θεραπεία και πλέον συμπεριλαμβάνονται στην παθολογοανατομική έκθεση²⁸.

Οιστρογονικοί και Προγεστερονικοί υποδοχείς (ER, PR)

Περίπου το 75% των καρκινωμάτων του μαστού εκφράζει σημαντική ποσότητα των οιστρογονικών υποδοχέων (Estrogen Receptors, ER). Οι περισσότεροι όγκοι που εκφράζουν τους ER, εκφράζουν και τους προγεστερονικούς υποδοχείς (Progesterone Receptors, PR). Οι όγκοι που εκφράζουν τόσο τους ER όσο και τους PR έχουν αυξημένες πιθανότητες να ανταποκριθούν στην ορμονοθεραπεία. Η συχνότητα ανεύρεσης PR(+)/ER(-) όγκων είναι μικρή^{44,45}.

Η έκφραση των οιστρογονικών και προγεστερονικών υποδοχέων αξιολογείται με διάφορες ανοσοϊστοχημικές μεθόδους και τα αποτελέσματα συμπεριλαμβάνονται στην παθολογοανατομική έκθεση του παρασκευάσματος.

Ο HER-2 υποδοχέας

Έχουν αναγνωριστεί τέσσερις υποδοχείς του ανθρώπινου επιδερμικού παράγοντα ανάπτυξης: ο HER1 (γνωστός ως EGFR), ο HER2 (γνωστός ως c-erbB2), και οι λιγότερο γνωστοί HER3 και HER4. Προς το παρόν, ο HER2 είναι ο μοναδικός υποδοχέας από τους τέσσερις που αξιολογείται κατά την παθολογοανατομική εξέταση του παρασκευάσματος του καρκίνου του μαστού. Ο καθορισμός του προφίλ του HER2 είναι απαραίτητος για όλους τους τύπους όγκων του μαστού, λόγω του ότι τα HER2+ καρκινώματα προσφέρουν επιλογές για διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις και έχουν διαφορετική πρόγνωση σε σχέση με τα καρκινώματα που χαρακτηρίζονται από φυσιολογική HER2 έκφραση, δηλαδή τα HER2 αρνητικά (HER2-)^{46,47}.

Τα διαγνωστικά κριτήρια για το προσδιορισμό των HER2 θετικών όγκων ορίζονται από τις κατευθυντήριες οδηγίες της American Society of Clinical Oncology (ASCO) και του College of American Pathologists (CAP). Η πρωτεϊνική έκφραση καθορίζεται από τους παθολογοανατόμους μέσω της ανοσοϊστοχημείας, και το πρότυπο της χρώσης των κυτταρικών μεμβρανών αξιολογείται από τις διηθητικές περιοχές του καρκίνου^{28,44}. Το προφίλ της γονιδιακής ενίσχυσης του HER2 καθορίζεται με την τεχνική του επιτόπιου υβριδισμού (in situ hybridization, ISH). Η υπερέκφραση του HER2 είναι αποτέλεσμα της γονιδιακής ενίσχυσης του HER2, ενώ τα υψηλά επίπεδα έκφρασης του HER2 με σχετικά φυσιολογικό HER2 γονιδιακό προφίλ είναι σπάνια στους καρκίνους του μαστού^{48,49}.

Περίπου το 30% των όγκων του μαστού διαθέτουν κύτταρα που παρουσιάζουν γονιδιακή ενίσχυση του HER2 ή υπερέκφραση του HER2 και σχετίζονται με μειωμένη συνολική επιβίωση και κακή πρόγνωση⁵⁰. Ο HER2 συμμετέχει στην ογκογόνο ανάπτυξη των κυττάρων του καρκίνου του μαστού. Πιο συγκεκριμένα, η πρωτεΐνη HER2 συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με μεταστατικά γεγονότα και επιθετικό φαινότυπο⁵¹. Περίπου το 40% των φλεγμονωδών καρκινωμάτων μαστού μπορεί να παρουσιάσει HER2 υπερέκφραση⁵². Το trastuzumab (HERCEPTIN) είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα HER2, το οποίο χορηγείται συμπληρωματικά με τη χημειοθεραπεία σε εκείνες τις ασθενείς με καρκίνο μαστού που υπερεκφράζουν το HER2. Τέσσερις μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες με περίπου 11,500 ασθενείς κατέληξαν ότι η συγχορήγηση του trastuzumab ταυτόχρονα με την κλασσική χημειοθεραπεία σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού βελτιώνει σημαντικά το διάστημα ελεύθερο νόσου κατά 40% – 50% και τη συνολική επιβίωση κατά 30%⁵³. Οι HER2 θετικοί όγκοι είχαν αρχικά πτωχή πρόβλεψη, ωστόσο με την εισαγωγή της στοχευμένης βιολογικής θεραπείας έναντι του HER2, η επιβίωση των ασθενών με διηθητικό καρκίνο του μαστού που υπερεκφράζει το HER2 έχει βελτιωθεί σημαντικά (REF). Σημαντικό κλινικό πρόβλημα της χορήγησης του trastuzumab είναι ο αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ορισμένους ασθενείς. Αναστολέας του HER2 είναι και το lapatinib, το οποίο ανήκει στην κατηγορία των αναστολέων της τυροσινικής κινάσης, και κατέχει σημαντική θέση στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού⁵⁴.

Η πιο σημαντική ταξινόμηση ανάμεσα στους θετικούς για τους ορμονικούς υποδοχείς όγκους είναι η διάκριση σε Luminal A και Luminal B. Αντίστοιχα, οι όγκοι με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς διακρίνονται σε δύο υπότυπους: οι Her2 θετικοί και οι τριπλά αρνητικοί όγκοι (και basal-like)-(Πίνακας 4). Περίπου 15-20% των διηθητικών καρκίνων του μαστού υπερεκφράζουν τον HER2. Οι όγκοι που δεν εκφράζουν κανέναν από τους υποδοχείς ER, PR και HER2 συνιστούν τους «τριπλά αρνητικούς» (triple negative). Οι μοριακοί υπότυποι του καρκίνου του μαστού διαφέρουν ως προς την τυπική έκφραση γονιδίων, τα κλινικά χαρακτηριστικά, την απόκριση στη θεραπεία και την πρόγνωση^{44,55} (Πίνακας 4). Η μοριακή ταξινόμηση των όγκων του μαστού εξελίσσεται διαρκώς με την ανακάλυψη νέων βιοδεικτών με διαγνωστική και προγνωστική αξία^{56,57}.

Πίνακας 4

Τύπος	Βιοδείκτες	Θεραπεία	Ποσοστό
Luminal A	ER+, PR+/-, HER2- και Ki67 χαμηλό	Ορμονοθεραπεία	30-70
Luminal B	ER+, PR+/-, HER2+/- και Ki67 υψηλό	Ορμονοθεραπεία, Trastuzumab	10-20
HER2 (+)	ER-, PR- και HER2+	Trastuzumab, Χημειοθεραπεία	15-20
Basal-like (ή τριπλά αρνητικός)	ER-, PR- και HER2-	Χημειοθεραπεία	5-15

Δείκτες Κυτταρικού Πολλαπλασιασμού

Ο καρκινικός πολλαπλασιασμός μπορεί να εκτιμηθεί με τον αριθμό των μιτώσεων ή με έμμεσους δείκτες της φάσης S του κυτταρικού κύκλου. Ο αριθμός των μιτώσεων εκτιμάται ιστολογικά από τον παρατηρητή πράγμα το οποίο μειονεκτεί, λόγω υποκειμενικότητας μεταξύ διαφορετικών εκτιμητών. Αντικειμενικότερος δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού είναι ο Ki-67, μια πυρηνική πρωτεΐνη που εκφράζει G1, G2 και S του κυτταρικού κύκλου. Ο δείκτης αυτός, που προσδιορίζεται μέσω ανοσοϊστοχημείας και σχετίζεται με δυσμενέστερη πρόγνωση. Ως εκ τούτου, όγκοι που εκφράζουν εντονότερα το Ki-67 έχουν και αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, αυξημένο ιστολογικό βαθμό κακοήθειας και συνεπώς χειρότερη πρόγνωση. Ο Ki-67 σχετίζεται και με την ανταπόκριση στην θεραπεία, έχοντας καλύτερη επιβίωση οι όγκοι με χαμηλότερη έκφραση του Ki-67. Κλινικά έγκυρο θεωρείται το 20% ως οριακή τιμή για το προσδιορισμό χαμηλών (<20%) και υψηλών (≥20%) επιπέδων έκφρασης⁵⁸, στους HER2-⁵⁹ αλλά και στους HER2+⁶⁰ καρκίνους του μαστού. Το 14% ως οριακή τιμή αποδείχθηκε ότι είναι εφαρμόσιμο μόνο στη διαφοροποίηση μεταξύ των Luminal A (χαμηλή Ki-67) και Luminal B (υψηλή Ki-67) καρκινωμάτων μαστού^{58,59,61,62}. Η Ki-67 χρησιμοποιείται για την κατηγοριοποίηση των ασθενών που είναι πιο πιθανό να επωφεληθούν από εισαγωγική (neoadjuvant)⁶³ ή συμπληρωματική (adjuvant) θεραπεία⁶⁴ και για την εκτίμηση της ανταπόκρισης του εναπομείναντα όγκου στην θεραπεία⁶⁵. Παρά την ευρεία χρήση της Ki-67, η προγνωστική σημαντικότητά της είναι αμφιλεγόμενη, και έχει επικριθεί, κυρίως στους επιθετικούς HER2+ καρκίνους του μαστού⁵⁸. Οι διαφορές που

εντοπίζονται στις μεθόδους αξιολόγησης και στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων έχουν υπονομεύσει την κλινική εφαρμογή της και, ως εκ τούτου η προτυποποίηση είναι απαραίτητη για την αύξηση της συνοχής των μεθόδων μεταξύ των εργαστηρίων⁶².

Νεότερες εξελίξεις

Είναι γεγονός πως η πρόγνωση δεν μπορεί να καθοριστεί μόνο με βάση τα χαρακτηριστικά του όγκου στην ιστολογική εξέταση. Νεότερα δεδομένα έδειξαν ότι ορισμένες μικροσυστοιχίες γονιδίων που ανιχνεύονται με εξειδικευμένες μεθόδους (Oncotype DX, MammaPrint) συσχετίζονται με επιθετικότερες μορφές καρκίνου. Αυτές οι μέθοδοι στοχεύουν στην αναγνώριση των ασθενών, που αν και έχουν πρώιμο καρκίνο του μαστού, αναμένεται ότι θα ωφεληθούν από τη συμπληρωματική χημειοθεραπεία.

6. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

6.1 ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (SCREENING):

Γυναίκες μέσου (γενικού) κινδύνου

- 25-39 ετών: σύσταση για κλινική εκτίμηση κάθε 1-3 έτη καθώς και μηνιαία αυτοεξέταση μαστού²³.
- ≥40 ετών: Ετήσια κλινική εκτίμηση, ετήσια μαστογραφία (κατά προτίμηση ψηφιακή) και υπερηχογράφημα μαστών ή/και μαγνητική τομογραφία (MRI) πάντα βάσει απεικονιστικών και κλινικών ενδείξεων και μηνιαία αυτοεξέταση μαστού⁶⁶.

Γυναίκες υψηλού κινδύνου: (Ατομικό ιστορικό προηγούμενου καρκίνου μαστού ή ασθενείς, οι οποίες έχουν λάβει ακτινοθεραπεία στον θώρακα σε ηλικία 10-30 ετών για οποιονδήποτε λόγο, ή γυναίκες με εκτιμώμενο δια βίου κίνδυνο >20% σύμφωνα με τα κλινικά στοιχεία, που σχετίζονται κυρίως με το κληρονομικό ιστορικό: α) Γνωστή μετάλλαξη στην οικογένεια των γονιδίων BRCA1, BRCA2, PTEN, p53. β) ≥ 2 διαγνώσεις καρκίνου μαστού σε ένα μέλος της οικογένειας. γ) ≥2 μέλη με διάγνωση καρκίνου μαστού με το ένα σε ηλικία ≤50 ετών. δ) Ιστορικό καρκίνου των ωοθηκών. ε) Ιστορικό ανδρικού καρκίνου μαστού. στ) Καρκίνος μαστού σε ηλικία ≤45 ετών. ζ) ≥3 μέλη (ειδικά με μικρή ηλικία διάγνωσης) με διάγνωση καρκίνου μαστού, παγκρέατος, προστάτη, επινεφριδίων, στομάχου, παχέος εντέρου, ενδομήτριου, θυρεοειδούς, νεφρού, μελανώματος, λευχαιμίας, σαρκώματος και όγκων εγκεφάλου): Κλινική εκτίμηση κάθε 6-12 μήνες καθώς και ετήσια μαστογραφία (έναρξη μετά τα 30 έτη και πάντα τουλάχιστον 10 χρόνια πριν από τη διάγνωση στο νεαρότερο μέλος της οικογένειας) και βάσει ενδείξεων ετήσια MRI μαστών^{67,68}.

Στις γυναίκες με γονιδιακή μετάλλαξη στα γονίδια BRCA1&2, «Προληπτικά μέτρα» που μπορούν να ληφθούν είναι: η Εντατική παρακολούθηση με σκοπό την πρώιμη διάγνωση, η Τροποποίηση παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου μαστού (πχ αποφυγή παχυσαρκίας, μακροχρόνιας λήψης ορμονών κλπ), η Χημειοπροφύλαξη με Ταμοξιφαίνη ή Αναστολείς Αρωματάσης και τέλος, η δραστική αλλά και πλέον αποτελεσματική λύση της Αμφοτερόπλευρης προφυλακτικής Μαστεκτομής (μείωση κινδύνου >95%) και Σαλπινγγο - Ωοθηκεκτομής.

Από τις Ασθενείς με Καρκίνο του Μαστού (ΚΜ) θα πρέπει να κάνουν γονιδιακό τεστ εκείνες που διαγνώσθηκαν σε ηλικία <45 ετών, διάγνωση αυτού σε οποιαδήποτε ηλικία και μέλος

της οικογένειας (γονείς, αδέρφια, παιδιά, παππούδες, θείοι/ες, ανίψια) που έχει διαγνωστεί με Καρκίνο Μαστού σε ηλικία < 50 ετών, δύο ή περισσότερα μέλη της οικογένειας που έχουν διαγνωστεί με Καρκίνο Μαστού, παγκρέατος ή/και προστάτη. Επίσης όταν έχουν διαγνωσθεί με Τριπλά Αρνητικό Καρκίνο σε ηλικία < 60 ετών, ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό καρκίνου των ωοθηκών, οικογενειακό ιστορικό ανδρικού Καρκίνου Μαστού, καταγωγή από Εβραίους Ασkenάζι και ιστορικό Καρκίνου Μαστού ή παγκρέατος.

6.2 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Είναι πάντοτε αναγκαία η λεπτομερής κλινική εξέταση και η λήψη ιστορικού. Εκτίμηση ψηλαφητής βλάβης και αξιολόγηση του εκάστοτε ευρήματος είτε με παρακέντηση με λεπτή βελόνη (FNA) και κυτταρολογική εξέταση του υλικού είτε με παρακέντηση με κόπτουσα βελόνη (core biopsy) και ιστολογική εξέταση⁶⁹. Σε περίπτωση κακοήθειας, στο υλικό της κόπτουσας βελόνας προσδιορίζονται πάντα ο ιστολογικός τύπος, ο βαθμός κακοήθειας (grade), ER, PR, HER-2 και ενίοτε και Ki-67. Εκτίμηση αψηλάφητης βλάβης (μόνο απεικονιστικό εύρημα), ισχύουν τα προαναφερθέντα στην ψηλαφητή βλάβη, αλλά υπό απεικονιστική καθοδήγηση. Επί αδυναμίας ταυτοποίησης της βλάβης με τα προαναφερθέντα ή επί άλλων ενδείξεων, όπως ανάδειξη ατυπίας κ.λπ., συνιστάται ανοιχτή χειρουργική βιοψία για παθολογοανατομική διάγνωση.

6.3 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

-Κλινικά πρώιμος καρκίνος του μαστού: • Ακτινογραφία θώρακα (F+P) • Υπερηχογράφημα ήπατος • Αιματολογικές εξετάσεις (Γενική αίματος, Ουρία, σάκχαρο, κρεατινίνη, Ηπατική βιοχημεία, Ca²⁺ ορού)

-Κλινικά τοπικά προχωρημένος καρκίνος του μαστού (>5 cm, block μασχαλιαίων λεμφαδένων, φλεγμονώδης καρκίνος): • Αξονική τομογραφία θώρακα • Αξονική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας ή/και MRI επί ευρημάτων • Ολόσωμο σπινθηρογράφημα οστών • Αιματολογικές εξετάσεις (Γενική αίματος, Ουρία, σάκχαρο, κρεατινίνη, Ηπατική βιοχημεία, Ca²⁺ ορού, CA15-3)^{57,70}

-Κλινικά μεταστατικός καρκίνος του μαστού: Τα προαναφερθέντα στον κλινικά τοπικά προχωρημένο καρκίνο του μαστού.

7. ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΠΡΩΙΜΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Η προσπάθεια εξατομίκευσης της πρόγνωσης και σχεδιασμού της καταλληλότερης επικουρικής θεραπείας βασίζεται κυρίως στους ποικίλους μοριακούς δείκτες που έχουν ανακαλυφθεί και έχουν προγνωστική αξία⁵⁵. Πολλές μελέτες έχουν διεξαχθεί και διεξάγονται και αφορούν σε προγνωστικά μοντέλα επιβίωσης, βασιζόμενα σε χαρακτηριστικά του πληθυσμού, είτε σε διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις, είτε σε μοριακούς δείκτες των διαφόρων τύπων νεοπλασματος⁵⁴. Κοινή παραδοχή όλων είναι πως, σημαντικός προγνωστικός παράγοντας στον καρκίνο του μαστού είναι η ανατομική έκταση της νόσου, όπως αυτή ταξινομείται κατά TNM. Η θνησιμότητα, σχετίζεται σε ένα βαθμό με το μέγεθος του όγκου, αλλά σε μεγαλύτερο βαθμό επηρεάζεται από την κατάσταση των μασχαλιαίων λεμφαδένων (αν δηλαδή αυτοί εμφανίζονται διηθημένοι ή όχι). Η 5-ετής επιβίωση των ασθενών με καρκίνο μαστού σύμφωνα με τις μεγαλύτερες σειρές της διεθνούς βιβλιογραφίας (American Joint Committee on Cancer) για ασθενείς σταδίου I είναι κατά μέσο όρο 99%.

5-year relative survival rates for breast cancer

Based on women diagnosed with breast cancer between 2010 and 2016.

SEER Stage	5-year Relative Survival Rate
Localized	99%
Regional	86%
Distant	28%

(Πηγή: SEER 18 2011–2017, All Races, Females by SEER Summary Stage 2000)

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, καλά τεκμηριωμένοι προγνωστικοί παράγοντες του καρκίνου του μαστού είναι: το μέγεθος του όγκου, ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου, η λεμφαδενική διήθηση και ο αριθμός διηθημένων λεμφαδένων, τα ενδογενή χαρακτηριστικά του όγκου (ER, PR, ki67 κά) και, οπωσδήποτε, η θετική ή αρνητική έκφραση του αυξητικού παράγοντα

HER 2/neu^{71,72}. Αρχικά λοιπόν εκτιμάται το μέγεθος του όγκου που αποδεδειγμένα αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα σταδιοποίησης για την επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του μαστού. Σύμφωνα με τον Fisher et al, ο σημαντικότερος παράγοντας σε ότι αφορά την πρόγνωση θεωρείται η μετάσταση στους μασχαλιαίους λεμφαδένες, αφού το γεγονός αυτό χαρακτηρίζει την ικανότητα των καρκινικών κυττάρων του όγκου να μεθίσταται, μετατρέποντας τη νόσο από τοπική, σε συστηματική⁷³. Με βάση τα ανωτέρω, αποφασίζεται κυρίως η προσθήκη συστηματικής χημειοθεραπείας ή/και ορμονοθεραπείας στην μετεγχειρητική αγωγή της ασθενούς. Για τον τοπικο-περιοχικό έλεγχο της νόσου και αναλόγως το είδος χειρουργικής επέμβασης, προστίθεται και επικουρική ακτινοθεραπεία.

Η πλειονότητα των υποτροπών του καρκίνου του μαστού συμβαίνει μέσα στα πρώτα πέντε χρόνια της διάγνωσης, ιδιαίτερα στις ασθενείς με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς⁷⁴. Σε μια μελέτη της International Group Cancer Study Group με πάνω από 4000 γυναίκες με πρώιμο καρκίνο μαστού που υποβλήθηκαν σε θεραπεία, ο ετήσιος κίνδυνος υποτροπής ήταν υψηλότερος κατά τα πρώτα πέντε χρόνια (10,4%) με μέγιστη περίοδο εμφάνισης μεταξύ των ετών 1 και 2 (15,2 %)⁷⁵.

Ενώ το υψηλότερο ποσοστό υποτροπής εμφανίζεται εντός των πρώτων 5 ετών μετά τη διάγνωση, ορισμένες υποτροπές εμφανίζονται πολύ αργότερα. Σε μια μελέτη ασθενών με καρκίνο του μαστού σταδίου I ή II που παρέμειναν ελεύθερες νόσου πέντε χρόνια από την αρχική διάγνωση, βρέθηκε πως οι κίνδυνοι υποτροπής στα επόμενα 5 και 10 χρόνια ήταν ακόμη 11% και 19%, αντίστοιχα⁷⁶. Ενώ αυτά τα αποτελέσματα αντικατοπτρίζουν τα αποτελέσματα μεταξύ των ασθενών με όλους τους βιολογικούς υποτύπους της νόσου, ο μακροπρόθεσμος κίνδυνος υποτροπής διαφέρει κυρίως ανάλογα με την κατάσταση των ορμονικών υποδοχέων του όγκου.

Ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου έχει επιπλέον αξιολογη προγνωστική σημασία. Έχει αποδειχθεί ότι όγκοι χαμηλής διαφοροποίησης έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα λεμφαδενικών μεταστάσεων, τοπικής υποτροπής και μεγαλύτερη πιθανότητα απομακρυσμένων μεταστάσεων αρχικά ή μετέπειτα και τελικά οδηγούν σε ελάττωση της επιβίωσης των ασθενών^{43,77,78}. Η κατάσταση των ορμονικών υποδοχέων αλλά και του HER 2/neu όπως αναφέρθηκε και παραπάνω αποτελούν καίρια στοιχεία που συνεκτιμώνται στην πρόγνωση αλλά δίνουν και τη δυνατότητα ικανής φαρμακευτικής αγωγής μετεγχειρητικά συνήθως για τον έλεγχο της νόσου. Αξίζει να τονιστεί, επιπρόσθετα, η μελέτη

από την ιστολογική έκθεση των μικρομεταστάσεων και της αγγειακής/λεμφαγγειακής διήθησης από καρκινικά έμβολα, είναι για πολλούς ερευνητές, ανεξάρτητος αρνητικός προγνωστικός παράγοντας για τον καρκίνο του μαστού τόσο σε ασθενείς με θετικούς όσο και σε ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες της μασχάλης⁷⁹.

Οι παράγοντες που μπορούν να επιτρέψουν την εξατομίκευση των συστάσεων επικουρικής θεραπείας είναι εξαιρετικά σημαντικοί, διότι ιδανικά θα επέτρεπαν την επιλογή ασθενών για μια συγκεκριμένη θεραπεία, ενώ θα γλίτωναν άλλους από δυνητικά αναποτελεσματικές θεραπείες⁸⁰. Δυστυχώς, ο εντοπισμός κλινικά χρήσιμων και εφαρμόσιμων προγνωστικών δεικτών δεν είναι τόσο απλός. Για παράδειγμα, οι παράγοντες που παραδοσιακά χρησιμοποιούνται από πολλούς κλινικούς γιατρούς για την επιλογή της επικουρικής θεραπείας αναλύθηκαν σε μια μετα-ανάλυση που περιλάμβανε πάνω από 100.000 ασθενείς που συμμετείχαν σε 123 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες⁸¹. Η έκθεση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το σχετικό όφελος της επικουρικής χημειοθεραπείας είναι ανεξάρτητο από την ηλικία, την κατάσταση του οιστρογονικού υποδοχέα (ER), τον βαθμό, το μέγεθος του όγκου, την προσβολή των όζων και τη χρήση επικουρικής ταμοξιφαίνης.

Συνοψίζοντας, εάν ο διηθητικός καρκίνος του μαστού εντοπίζεται μόνο στο μαστό, το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης των γυναικών με αυτή τη νόσο είναι 99%. Το 63% των γυναικών με καρκίνο του μαστού διαγιγνώσκονται σε αυτό το στάδιο. Οι νεαρές ενήλικες γυναίκες ηλικίας 18 έως 39 ετών έχουν λιγότερες πιθανότητες να διαγνωστούν σε πρώιμο στάδιο καρκίνου του μαστού (47%) σε σύγκριση με τις γυναίκες ηλικίας άνω των 65 ετών (68%). Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι οι περισσότεροι έλεγχοι για τον καρκίνο του μαστού δεν αρχίζουν πριν από την ηλικία των 40 ετών, εκτός εάν κάποιος διατρέχει υψηλότερο κίνδυνο.

Εάν ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί στους μασχालιαίους λεμφαδένες, το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης είναι 86%. Εάν ο καρκίνος έχει μετασταθεί σε απομακρυσμένο μέρος του σώματος, το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης είναι 28%. Τα ποσοστά επιβίωσης είναι περίπου 9% έως 10% χαμηλότερα στις μαύρες γυναίκες σε σύγκριση με τις λευκές γυναίκες.

Έξι τοις εκατό (6%) των γυναικών έχουν καρκίνο που έχει εξαπλωθεί εκτός του μαστού και των μασχालιαίων λεμφαδένων κατά τη στιγμή που διαγιγνώσκονται για πρώτη φορά με καρκίνο του μαστού. Αυτό ονομάζεται "de novo" μεταστατικός καρκίνος του μαστού⁸²⁻⁸⁴.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΥΣΤΑΣΕΩΝ^{15,84}

Η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται και να πραγματοποιείται από εξειδικευμένο ογκολογικό συμβούλιο του μαστού σε εξειδικευμένο κέντρο και ασθενείς πρέπει να συμμετέχουν ενεργά σε όλες τις αποφάσεις διαχείρισης τους.

Η θεραπεία πρέπει να βασίζεται στο φορτίο του όγκου / τη θέση και τη βιολογική συμπεριφορά του όγκου, καθώς και την ηλικία, την προ- ή μετ-εμμηνόπαυσιακή κατάσταση της γυναίκας και τέλος τη γενική κατάσταση υγείας και την προτίμηση της κάθε ασθενούς.

Η γονιμότητα και η διατήρηση της γονιμότητας θα πρέπει να συζητούνται με όλες τις νεότερες προ-εμμηνόπαυσιακές ασθενείς πριν από την έναρξη της οιασδήποτε συστηματικής θεραπείας.

8. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ - ΕΙΔΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η μοντέρνα εποχή της χειρουργικής του καρκίνου του μαστού ξεκίνησε με την καθιέρωση των ριζικών μαστεκτομών από τον William Halsted το 1894^{85,86}. Η εξέλιξη των χειρουργικών τεχνικών φαίνεται στον πίνακα 5.

Πίνακας 5: Χειρουργικές τεχνικές Καρκίνου του μαστού

Τεχνική	Περίοδος εφαρμογής
Μαστεκτομή κατά Halsted	1900-1960
Ριζική μαστεκτομή κατά Haagensen	1935-1975
Εκτεταμένη μαστεκτομή κατά Halsted	1950-1975
Υπερ-ριζική μαστεκτομή	1950-1975
Τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή (Patey)	1948-σήμερα
Απλή μαστεκτομή	1948-σήμερα
Ογκεκτομή ή τεταρτεκτομή ή Ευρεία Τοπική Εκτομή (ETE)	1960-σήμερα

Ο πίνακας 5 δείχνει ουσιαστικά την χρονική αλλαγή της χειρουργικής αντιμετώπισης του καρκίνου του μαστού από τις ριζικές επεμβάσεις στις πλέον συντηρητικές επεμβάσεις διατήρησης του μαστού. Οι λόγοι μεταστροφής της θεραπείας στις συντηρητικότερες επεμβάσεις ήταν κυρίως η αδυναμία των ριζικών επεμβάσεων να θεραπεύσουν τη νόσο, η ενίσχυση της άποψης για συστηματικότητα της νόσου καθώς και η προσπάθεια ελάττωσης της σωματικής και ψυχολογικής νοσηρότητας^{87,88}.

Οι θεραπευτικές επιλογές σήμερα είναι:

- η τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή
- η μαστεκτομή με ταυτόχρονη αποκατάσταση του μαστού
- η ογκεκτομή και η Ευρεία Τοπική Εκτομή (ETE) με λεμφαδενικό καθαρισμό της σύστοιχης μασχάλης ή βιοψία του φρουρού λεμφαδένα.

Η χειρουργική αφαίρεση του όγκου παραμένει πρωταρχικής σημασίας για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Στον πρώιμο καρκίνο μαστού (στάδια I-II) η χειρουργική διατήρηση του μαστού έχει αντικαταστήσει σε πολλές περιπτώσεις τη μαστεκτομή. Η χειρουργική διατήρηση του μαστού περιλαμβάνει αφαίρεση του όγκου ή τμήματος του μαστού (ETE) και μικρού αριθμού λεμφαδένων (λεμφαδένας ή λεμφαδένες φρουροί), με αποτέλεσμα την ελαχιστοποίηση των μετεγχειρητικών επιπλοκών. Στις περιπτώσεις όπου είναι αδύνατη η διατήρηση του μαστού η προεγχειρητική συστηματική θεραπεία έχει ως αποτέλεσμα την αποφυγή της μαστεκτομής. Σε ορισμένες περιπτώσεις, στις οποίες το αισθητικό αποτέλεσμα δεν είναι ικανοποιητικό, η αφαίρεση του όγκου μπορεί να συνδυαστεί με τεχνικές αποκατάστασης για βελτίωση του αισθητικού αποτελέσματος (ογκοπλαστική). Οι ασθενείς που θα υποβληθούν σε συντηρητική επέμβαση θα πρέπει μετεγχειρητικά να υποβληθούν σε τοπική ακτινοθεραπεία⁸⁹.

Απόλυτες ενδείξεις για διενέργεια μαστεκτομής- και αποφυγή συντηρητικής επέμβασης διατήρησης του μαστού- αποτελούν¹⁶:

- η παρουσία δύο ή περισσότερων πρωτοπαθών όγκων σε διαφορετικά τεταρτημόρια του μαστού-δηλαδή η πολυεστιακότητα του όγκου και μη ανταπόκριση αυτού μετά από νέο-επικουρική χημειοθεραπεία.
- οι διάχυτες ύποπτες μικροαποτιτανώσεις στη μαστογραφία.
- ιστορικό προηγούμενης ακτινοθεραπείας του μαστού (πχ προηγούμενη ακτινοβολία για Hodgkin λέμφωμα).
- Θετικά χειρουργικά όρια μετά από επαναλαμβανόμενες ευρύτερες, περισσότερες από δύο, εκτομές είναι σχετική αντένδειξη.
- Η εγκυμοσύνη είναι απόλυτη αντένδειξη για τοπική ακτινοθεραπεία, και ως εκ τούτου για διενέργεια συντηρητικής επέμβασης στο μαστό.
- Σε άτομα με ενεργό νόσο του κολλαγόνου, κυρίως σκληροδερμία ή συστηματικό ερυθρεμάτωδη λύκο, το θεραπευτικό επίπεδο της ακτινοθεραπείας πιθανόν να μην είναι ανεκτό και να παρουσιάσει επιπλοκές.

–Σε μικρού μεγέθους μαστό, ένας μεγάλος όγκος ο οποίος δεν ανταποκρίνεται στην προεγχειρητική χημειοθεραπεία, ή όταν δεν υπάρχει δυνατότητα προεγχειρητικής χημειοθεραπείας, αποτελεί σχετική αντένδειξη διατήρησης του μαστού. Σχετική αντένδειξη διατήρησης του μαστού αποτελεί επίσης ο πολύ μεγάλος και κρεμάμενος μαστός, γιατί το αισθητικό αποτέλεσμα μετά τη συντηρητική επέμβαση μπορεί να μην είναι ικανοποιητικό.

Το National Cancer Institute Consensus Conference ήδη από το 1999 κατέληξε ότι «η συντηρητική χειρουργική επέμβαση (ETE με βιοψία του λεμφαδένα φρουρού) είναι ενδεδειγμένη μέθοδος αρχικής θεραπείας για τις περισσότερες γυναίκες σταδίου I και II καρκίνου μαστού και πρέπει να προτιμάται, γιατί δίνει επιβίωση ισοδύναμη της μαστεκτομής και της κένωσης λεμφαδένων, ενώ διατηρεί το μαστό»⁹⁰.

Η διατήρηση του μαστού στις χειρουργικές επεμβάσεις είναι η πιο διαδεδομένη θεραπεία, γιατί οι περισσότεροι καρκίνοι μαστού είναι μικροί και οι μεγαλύτεροι σε μέγεθος μπορεί να μειωθούν με προεγχειρητική χημειοθεραπεία. Στα περισσότερα κέντρα μαστού η συντηρητική θεραπεία αντιπροσωπεύει το 75-85% των επεμβάσεων που αφορούν στον καρκίνο του μαστού. Πρώιμη υποτροπή στο μαστό ή δεύτερος πρωτοπαθής όγκος στον ίδιο μαστό, όταν είναι μικρού μεγέθους, μπορεί επίσης να θεραπευτεί με δεύτερη συντηρητική επέμβαση.

Μια μέθοδος, η οποία συνεχώς αυξάνεται στη χρήση της, είναι η μαστεκτομή με διατήρηση του δέρματος, όπως επίσης η διατήρηση δέρματος θηλής και θηλαίας άλω σε συνδυασμό με ογκοπλαστική.

9. ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟΣ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ ΜΑΣΧΑΛΗΣ(ΛΚΜ) -ΛΕΜΦΑΔΕΝΑΣ ΦΡΟΥΡΟΣ - ΒΙΟΨΙΑ ΦΡΟΥΡΟΥ ΛΕΜΦΑΔΕΝΑ (ΛΦ)

ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟΣ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ ΜΑΣΧΑΛΗΣ

1. ΕΠΙΠΕΔΟ I, (Χαμηλό) [Λεμφαδένες επί τα εκτός του ελάσσονος θωρακικού μυός]
2. ΕΠΙΠΕΔΟ II, (Μεσαίο) [Λεμφαδένες πίσω από τον ελάσσονα θωρακικό μυ]
3. ΕΠΙΠΕΔΟ III, (Υψηλό-κορυφαίο) [Λεμφαδένες επί τα εντός του ελάσσονος θωρακικού μυός]
4. Υπερκλείδιοι λεμφαδένες
5. Λεμφαδένες έσω μαστικής

Ο αριθμός των λεμφαδένων της μασχάλης είναι κατά μέσον όρο 20: περίπου 13 στο επίπεδο I, 5 στο επίπεδο II και 2 στο επίπεδο III. Η λεμφική αποχέτευση από το επίπεδο I μεταβαίνει στο επίπεδο II και κατόπιν στο III. Υπάρχει επίσης και εναλλακτική οδός δια της οποίας η λέμφος μπορεί να φτάσει στο επίπεδο III δίχως να διέλθει από το επίπεδο I, μέσω των διαθωρακικών λεμφαδένων του Rotter, που βρίσκονται μεταξύ του μείζονος και του ελάσσονος θωρακικού μυός⁹¹⁻⁹³.

Η πιο συχνή αρχική θέση επέκτασης του καρκίνου του μαστού είναι οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες. Πολλά χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου σχετίζονται με την επίπτωση της διήθησης της μασχάλης τη στιγμή της διάγνωσης, όπως το μέγεθος του όγκου και το κλινικό στάδιο, ο βαθμός διαφοροποίησης (grade) του όγκου, η λεμφαγγειακή διήθηση και η ηλικία. Η επίπτωση σχετίζεται άμεσα με το μέγεθος του όγκου, όμως ακόμα και σε όγκους $\leq 1\text{cm}$ έως και το 20% μπορεί να εμφανίζει μετάσταση στους μασχαλιαίους λεμφαδένες⁹⁴. Το κλινικό στάδιο αποτελεί επίσης δείκτη της πιθανότητας μασχαλιαίας διήθησης, αλλά αντίστροφα, και σε κλινικό στάδιο I (κλινικώς αρνητικοί λεμφαδένες) το ποσοστό της διήθησης της μασχάλης κυμαίνεται μεταξύ 20%-40%. Σε κλινικό στάδιο II μέχρι και το 40% έχει αρνητικούς λεμφαδένες. Προκύπτει λοιπόν ότι στο 1/3 περίπου των περιπτώσεων η κλινική εκτίμηση των μασχαλιαίων λεμφαδένων είναι ανακριβής και οι διαθέσιμες απεικονιστικές μέθοδοι δεν επαρκούν για την σταδιοποίηση της μασχάλης^{94,95}.

Η κατάσταση των μασχαλιαίων λεμφαδένων είναι σημαντικός προγνωστικός παράγων σε ασθενείς με χειρουργήσιμο καρκίνο του μαστού και παραμένει ισχυρός προγνωστικός δείκτης της υποτροπής και της επιβίωσης.

Ο ακριβής προσδιορισμός της κατάστασης των μασχαλιαίων λεμφαδένων είναι σημαντικός για α) την σταδιοποίηση, β) την πρόγνωση, γ) την καθοδήγηση για την επιλογή της θεραπείας και δ) τον τοπικό έλεγχο της νόσου⁹⁶.

Οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες διηθούνται συνήθως διαδοχικά: Αρχικά του επιπέδου I, κατόπιν του επιπέδου II και τελικά του επιπέδου III. Μπορεί όμως να συμβεί και μεμονωμένη διήθηση του επιπέδου II και/ή του επιπέδου III (διήθηση “καθ' άλματα” “skip involvement”). Η διήθηση μόνο του επιπέδου III είναι σπάνια και συμβαίνει σε <3% των ασθενών⁹⁷. Σε μία έρευνα διαπιστώθηκε διήθηση των λεμφαδένων του επιπέδου II, αλλά όχι του επιπέδου I, σε ποσοστό 25%. Στη μελέτη του Μιλάνου, όπου 539 ασθενείς με καρκίνο μαστού υποβλήθηκαν σε πλήρη λεμφαδενικό καθαρισμό της μασχάλης (ΛΚΜ), διήθηση των λεμφαδένων μόνο του επιπέδου I παρατηρήθηκε στο 58%, των επιπέδων I και II στο 22% και των τριών επιπέδων στο 16%, ενώ “καθ' άλματα” διήθηση μόνο στο 4%.⁹⁸ Επειδή λοιπόν οι λεμφαδένες των επιπέδων I και II είναι συχνά διηθημένοι, η τρέχουσα πρακτική είναι η εκτομή όλων των λεμφαδένων των επιπέδων αυτών. Η αφαίρεση των λεμφαδένων του επιπέδου III ενώ έχει αυξημένη νοσηρότητα, προσφέρει ελάχιστη επιπλέον πληροφόρηση^{97,99}.

Με την εκτομή των επιπέδων I και II συνήθως προκύπτουν περί τους 10 λεμφαδένες, αριθμός ικανοποιητικός για την ακριβή σταδιοποίηση της νόσου στο 97% περίπου των ασθενών⁹⁹. Όταν η εκτομή περιοριστεί στο επίπεδο I η σταδιοποίηση μπορεί να είναι ανακριβής στο 25% των ασθενών.

Η 5ετής και 10ετής συνολική επιβίωση και η επιβίωση ελεύθερης νόσου επιδεινώνονται με την αύξηση του αριθμού των διηθημένων λεμφαδένων. Ο αριθμός επίσης των μεταστατικών μασχαλιαίων λεμφαδένων σχετίζεται με την τοπική-περιοχική υποτροπή. Όταν οι λεμφαδένες είναι αρνητικοί το ποσοστό τοπικής υποτροπής είναι 0%-11%, ενώ με >ή=4 θετικούς λεμφαδένες, φτάνει το 40%-50%⁹⁹. Οι υποτροπές αυτές εμφανίζονται κυρίως στο θωρακικό τοίχωμα, στις παραστερνικές και στις υπερκλείδιες χώρες. Τα δεδομένα αυτά συνηγορούν υπέρ του ΛΚΜ των επιπέδων I και II¹⁰⁰.

Χειρουργική Τεχνική Λεμφαδενικού Καθαρισμού: Σε ασθενή που υποβάλλεται σε μαστεκτομή, ο ΛΚΜ γίνεται μέσω της τομής της μαστεκτομής, ενώ σε επέμβαση διατήρησης του μαστού (ΕΤΕ) εκτελείται με ξεχωριστή τομή, διότι η συνεχής τομή από το μαστό στη μασχάλη έχει ως αποτέλεσμα δυσμορφία, η οποία μπορεί να αποφευχθεί. Εάν ο όγκος εντοπίζεται στην ουρά του μαστού μπορεί να αφαιρεθεί από την ίδια τομή του ΛΚΜ. Με μια εγκάρσια τομή χαμηλά στη μασχάλη, που εκτείνεται πίσω από το χείλος του μείζονος θωρακικού έως το πρόσθιο χείλος του πλατύ ραχιαίου, επιτυγχάνεται άριστη αποκάλυψη της μασχάλης και ικανοποιητικό αισθητικό αποτέλεσμα. Ορισμένοι χειρουργοί προτιμούν κάθετη τομή πίσω και παράλληλα στο χείλος του μείζονος θωρακικού, με επίσης ικανοποιητικά αποτελέσματα. Κατά την εκτομή, το μακρό θωρακικό, το θωρακο-ραχιαίο και το μέσο θωρακικό νεύρο αναγνωρίζονται και διατηρούνται. Η διατήρηση του βραχιονιο-μεσοπλευρίου νεύρου είναι επιθυμητή, αλλά σε περιπτώσεις μεγάλης διήθησης των λεμφαδένων συνήθως δεν είναι εφικτό. Η μασχαλιαία φλέβα παρασκευάζεται και διατηρείται. Συνήθως είναι επιθυμητή η τοποθέτηση παροχέτευσης κενού για μείωση του νεκρού χώρου προς αποφυγή υγρώματος ή αιματώματος.^{99,101}

Το ποσοστό υποτροπής στη μασχάλη καθορίζεται **α)** από την παρουσία ή μη θετικών λεμφαδένων, **β)** το στάδιο της νόσου και **γ)** την έκταση της χειρουργικής επέμβασης στη μασχάλη. Με πλήρη ΛΚΜ το ποσοστό υποτροπής στη μασχάλη είναι <5%, ενώ το ποσοστό υποτροπής στη μασχάλη σε ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες που δεν υποβλήθηκαν σε ΛΚΜ κυμαίνεται μεταξύ 20%-25%¹⁰². Επιπροσθέτως λοιπόν λόγος για την εκτέλεση ΛΚΜ είναι, πέραν της πρόγνωσης, η επίτευξη τοπικού ελέγχου της νόσου.

Πλέον, οι ασθενείς με θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες>3 πρέπει να υποβάλλονται σε ΛΚΜ, ώστε να ελέγχεται αποτελεσματικά η τοπική νόσος και να μην υπάρχει ανάγκη μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας στη μασχάλη, με την επακόλουθη αυξημένη νοσηρότητα.

Σήμερα η πλειονότητα των ασθενών υποβάλλεται σε συμπληρωματική ΧΜΘ και/ή ορμονοθεραπεία με βάση και άλλα κριτήρια εκτός από την κατάσταση των μασχαλιαίων λεμφαδένων (μέγεθος του όγκου, grade, κατάσταση ορμονικών υποδοχέων, παρουσία λεμφαγγειακής διήθησης κλπ). Ο ΛΚΜ μπορεί να παρέχει άριστο τοπικό έλεγχο της νόσου

και αρκετοί συγγραφείς υποστηρίζουν ότι ο έλεγχος της τοπικής νόσου μπορεί να συνεπάγεται βελτιωμένη συνολική επιβίωση αλλά συνοδεύεται και από αυξημένη νοσηρότητα^{99,100,103}. Τελευταίες μετα-αναλύσεις αποδεικνύουν παρόμοια ή και βελτιωμένα ποσοστά επιβίωσης και μειωμένη υποτροπή της νόσου σε ασθενείς με <3 θετικούς λεμφαδένες φρουρούς που δεν προχώρησαν τελικά σε ΛΚΜ, αλλά υποβλήθηκαν σε πρωτόκολλα ακτινοθεραπείας.

Ο ρόλος του ΛΚΜ επηρεάστηκε σημαντικά για πρώτη φορά από την μελέτη NSABP B-04¹⁰⁴: αυτή η μελέτη αφορούσε σε 1079 ασθενείς χωρίς κλινική ένδειξη μασχαλιαίας λεμφαδενοπάθειας (c N0), οι οποίοι διαχωρίστηκαν τυχαία να υποβληθούν είτε σε απλή μαστεκτομή, είτε σε ριζική μαστεκτομή με ΛΚΜ, ή απλή μαστεκτομή με ακτινοθεραπεία του θωρακικού τοιχώματος και της μασχάλης. 68 (19%) ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία στη μασχάλη ανέπτυξαν τελικά θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες, δηλαδή το μισό περίπου ποσοστό από εκείνο που αναμενόταν από την επίπτωση των θετικών λεμφαδένων στην ομάδα της ριζικής μαστεκτομής της μελέτης. Ο ΛΚΜ ήταν εφικτός σε 67 από τις 68 ασθενείς, αποδεικνύοντας ότι δεν ισχύει το επιχείρημα ότι οι υποτροπές στη μασχάλη δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν χειρουργικώς. Το σημαντικότερο συμπέρασμα της έρευνας ήταν ότι μετά από παρακολούθηση 25 ετών, δεν προέκυψε ουσιαστική διαφορά στην επιβίωση. Έκτοτε δεν υπήρξαν τυχαίοποιημένες μελέτες παρόμοιου ή μεγαλύτερου μεγέθους που να εξετάζουν το ρόλο της χειρουργικής της μασχάλης δίχως ακτινοθεραπεία στη μασχάλη. Πλέον οι ασθενείς κατά την αρχική διάγνωση έχουν μικρότερους όγκους, χαμηλότερη πιθανότητα διηθημένων λεμφαδένων και λιγότερους διηθημένους λεμφαδένες. Έτσι ο ΛΚΜ ως γενική πρακτική στον πρώιμο καρκίνο του μαστού μπορεί με ασφάλεια να αποφευχθεί¹⁰⁵.

ΛΕΜΦΑΔΕΝΑΣ ΦΡΟΥΡΟΣ-ΒΙΟΨΙΑ ΦΡΟΥΡΟΥ ΛΕΜΦΑΔΕΝΑ (ΛΦ)

Έχει ήδη αναφερθεί πως η διήθηση ή μη των λεμφαδένων της μασχαλιαίας χώρας είναι ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας στην αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο του μαστού, ειδικά στην απουσία απομακρυσμένης μεταστατικής νόσου. Για πολλά χρόνια ο κλασικός λεμφαδενικός καθαρισμός της μασχάλης (ΛΚΜ) αποτελούσε την συνήθη προσέγγιση όλων των ασθενών με καρκίνο του μαστού, ανεξάρτητα από το στάδιο

της νόσου. Με την χρήση όμως των προγραμμάτων πληθυσμιακού ελέγχου και την αυξημένη επαγρύπνηση, ολοένα και περισσότεροι ασθενείς διαγιγνώσκονται σε πολύ πρώιμα στάδια (I-II), όπου δεν υπάρχει διήθηση και μετάσταση στους λεμφαδένες της μασχάλης. Από την άλλη πλευρά ο κλασικός μασχαλιαίος λεμφαδενικός καθαρισμός συνοδεύεται από σημαντικές επιπλοκές και νοσηρότητα όπως το δευτεροπαθές λεμφοίδημα, η νευροπάθεια και η περιορισμένη κινητικότητα του άνω άκρου. Με βάση τα ανωτέρω, αναπτύχθηκαν εναλλακτικές τεχνικές αξιολόγησης της κατάστασης των λεμφαδένων της μασχάλης και επομένως σταδιοποίησης της νόσου με λιγότερη νοσηρότητα⁹².

Την προηγούμενη δεκαετία αποδείχθη ότι η τεχνική της βιοψίας του λεμφαδένα φρουρού (sentinel lymph node biopsy-SLNB) μπορεί ασφαλώς να αντικαταστήσει τον κλασικό λεμφαδενικό καθαρισμό της μασχάλης (ΛΚΜ) και ταυτόχρονα να επιτύχει σταδιοποίηση των λεμφαδένων της μασχάλης¹⁰⁶⁻¹⁰⁹. Οι ασθενείς που επιλέγονται να υποβληθούν σε βιοψία του λεμφαδένα φρουρού είναι αυτοί με αρνητική κλινική εξέταση για ύποπτους διογκωμένους λεμφαδένες στη σύστοιχη μασχάλη, όμως θα πρέπει να τονιστεί ότι η ευαισθησία της κλινικής εξέτασης είναι μόλις 30-68%. Η παραπάνω παρατήρηση οφείλεται στο ότι οι μεταστατικοί λεμφαδένες πολλές φορές δεν είναι διογκωμένοι (αψηλάφητοι), αλλά και τυχόν διογκωμένοι λεμφαδένες μπορεί να είναι αντιδραστικοί σε μια φλεγμονώδη διεργασία και να θεωρηθούν λανθασμένα μεταστατικοί.

Ως λεμφαδένας φρουρός ορίζεται ο πρώτος ή ο κύριος λεμφαδένας όπου απάγεται η λέμφος από το μαστό και εντοπίζεται στο 97% των περιπτώσεων στη μασχαλιαία χώρα. Η τεχνική της βιοψίας του λεμφαδένα φρουρού βασίζεται στη χρήση είτε μιας ειδικής ραδιοϊσοτοπικής ουσίας είτε στην έγχυση μιας μπλε χρωστικής, είτε και στη χρήση και των δύο ανωτέρω ουσιών ταυτόχρονα, για τον εντοπισμό του στη μασχάλη^{110,111}. Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες χρωστικές είναι το μπλε του μεθυλενίου, το indigo carmine, το isosulfane blue, ενώ η σημασμένη με ραδιοϊσότοπο ουσία είναι 99mTc-ραδιοκολλοειδές. Με τη χρήση της μπλε χρωστικής η ακρίβεια της μεθόδου και η ανεύρεση του λεμφαδένα φρουρού είναι 80,3%, ενώ με τη χρήση του ραδιοϊσοτόπου και του γ-ανιχνευτή 88,6%, ενώ φθάνει το 96,7% για το συνδυασμό των δύο μεθόδων^{4,112,113}. Παρόμοια ποσοστά προκύπτουν από τις περισσότερες μελέτες επί του θέματος με το ποσοστό των ψευδώς

αρνητικών περιπτώσεων να είναι περίπου 5-10%.⁹⁴ Η μέθοδος που χρησιμοποιείται μόνο η χρωστική ουσία είναι πιο φθηνή, πιο εύκολα εφαρμόσιμη αφού απαιτεί λιγότερο εξοπλισμό και δεν απαιτεί συνεργασία με τα εργαστήρια πυρηνικής ιατρικής, που δεν είναι διαθέσιμα σε όλα τα νοσοκομεία.

Η χρωστική ή η ραδιοϊσοτοπική ουσία ενίεται ένδοδερμικά είτε άνωθεν της εστίας του όγκου είτε συνηθέστερα περιθηλαία στο άνω/έξω τεταρτημόριο και απάγεται από το λεμφαγγειακό δίκτυο προς τη μασχάλη. Μερικά λεπτά αργότερα γίνεται η χειρουργική τομή στη μασχαλιαία χώρα επί τα εκτός του μείζονα θωρακικού μυός συνήθως στο πέρασ του τριχωτού της περιοχής ή αν έχει χρησιμοποιηθεί το ραδιοϊσότοπο, εκεί που ανιχνεύονται οι περισσότερες κρούσεις με τον ανιχνευτή του μετρητή Geiger και παρασκευάζεται το υποδόριο και μασχαλιαίο λίπος, ώσπου να αναδειχθεί ο πρώτος αυτός λεμφαδένας που παρέλαβε τη λέμφο του μαστού και μαζί της, τη μπλε χρωστική ή το ραδιοϊσότοπο^{114,115}. Αυτός αφαιρείται προσεκτικά ώστε να μην συνθλιβεί με τα χειρουργικά εργαλεία και αποστέλλεται στο παθολογοανατομικό εργαστήριο για ταχεία βιοψία.

Πιο συγκεκριμένα, στην περίπτωση της χρήσης της μπλε χρωστικής, γίνεται και ένεση της κατάλληλης μπλε χρωστικής (Patent Blue, lymphozurin ή κυανό του μεθυλενίου) με πολύ λεπτή βελόνα ινσουλίνης στο μαστό (παραθηλαία και ύποθηλαία), διεγχειρητικά, περίπου 2-5 λεπτά πριν ξεκινήσει η βιοψία του ΛΦ, όπως έχει ήδη αναφερθεί και ανωτέρω. Καλύτερες αποδείχθηκαν οι χρωστικές isosulfan blue και patent blue-V, οι οποίες και καθιερώθηκαν για τη διεγχειρητική λεμφική χαρτογράφηση¹¹⁶. Όταν ενίονται ένδοδερμικά, εισχωρούν ταχέως στα λεμφαγγεία, ενώ ελάχιστα διαχέονται στους περιβάλλοντες μαλακούς ιστούς. Το έντονο μπλε χρώμα τους φαίνεται αμέσως, διευκολύνοντας την αναγνώριση των λεμφικών καναλιών. Τα προσαγωγά λεμφαγγεία πολλές φορές διαφαίνονται από το ανέγγιχτο δέρμα ως κυανές γραμμές και ο ΛΦ χρωματίζεται κυανός, λόγω της φαγοκυττάρωσης της χρωστικής από τα επιχώρια μακροφάγα κύτταρα. Η ανύψωση των δερματικών κρημνών πριν από την έγχυση της χρωστικής επιτρέπει την επισκόπηση της ταχείας πρόσληψης και της προόδου της χρωστικής δια των λεμφαγγείων ως το ΦΛ. Ο χρόνος της έγχυσης της χρωστικής είναι κρίσιμος για την επιτυχία της διαδικασίας. Αν ενεθεί πολύ νωρίς, ο εκτεταμένος κυανός

χρωματισμός των λεμφαδένων καθιστά αδύνατη την εντόπιση του ΛΦ. Από την άλλη μεριά, αν χορηγηθεί πολύ αργά, η ενδεχόμενη ακούσια καταστροφή των λεμφικών καναλιών κατά τους χειρουργικούς χειρισμούς, μπορεί να αναχαιτίσει την πορεία της χρωστικής προς το ΛΦ^{116,117}. Γενικά η επέμβαση προγραμματίζεται, ώστε να συμπίπτει με την άφιξη της χρωστικής στη λεμφαδενική δεξαμενή που διερευνάται, δηλαδή περίπου 2-5min μετά τη χορήγηση του φαρμάκου- post-injection- (p.i.). Ο αναγκαίος αυτός χρονικός περιορισμός συνιστά βασικό μειονέκτημα της τεχνικής. Εντούτοις από πολύ νωρίς αναφέρονται ικανοποιητικά αποτελέσματα, με 77%-96% αναγνώριση του ΛΦ σε πάσχοντες από αρχικού σταδίου καρκίνο μαστού. Η λεμφική χαρτογράφηση με κυανή χρωστική είναι σχετικά εύκολη και οικονομική διαδικασία, αλλά απαιτεί καλή εκπαίδευση των χειρουργών σε αυτή.

Με την αυξανόμενη χρήση της τεχνικής της κυανής χρωστικής, οι μελέτες και αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών έχουν γίνει συχνότερες και αφορούν κυρίως σε αναφυλακτικές αντιδράσεις στις ανωτέρω χρωστικές. Συγκεκριμένα, πρόσφατα ερευνητές υπέδειξαν ένα μηχανισμό αντίδρασης μέσω της ανοσοσφαιρίνης E (immunoglobulin E- IgE) σε ασθενείς με προηγηθείσες αναφυλακτικές αντιδράσεις στη χρωστική isosulfan blue αν και παλαιότερες δημοσιεύσεις θεώρησαν τις αντιδράσεις αυτές ψευδοαλλεργικές¹¹⁸. Γενικά, οι αναφερόμενες παρενέργειες που συνοδεύουν την τεχνική της κυανής χρωστικής περιλαμβάνουν δερματικό εξάνθημα, κυρίως σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργικής αντίδρασης, β) κυανό ή πράσινο αποχρωματισμό των ούρων, αρκετές ώρες μετεγχειρητικά, γ) παροδική ή παρατεταμένη παραμονή κυανού χρωματισμού στο δέρμα, ενίοτε ολόσωμου, που μπορεί να προκαλέσει σύγχυση με υπερκαπνία ή πνευμονική εμβολή, και δ) αναφυλακτική αντίδραση (0,015%). Το ποσοστό της αναφυλαξίας στην isosulfan blue είναι περίπου 1%, αλλά ως γνωστό η αναφυλαξία μπορεί να αποβεί μοιραία, αν δεν αναγνωριστεί και αντιμετωπιστεί ταχέως.

Ένα μειονέκτημα αυτής της μεθόδου, είναι αδυναμία εντόπισης ασυνήθιστων, μη αναμενόμενων λεμφαδενικών εστιών καθώς η χρωστική αυτή δεν μπορεί να κατευθύνει με ακρίβεια το χειρουργό προς μία ή περισσότερες λεμφαδενικές ομάδες απορροής και τίθεται το ενδεχόμενο να χρειαστεί τελικά ευρύτερη διατομή. Εντούτοις τα αξιοσημείωτα αποτελέσματα της αναγνώρισης κυανώς χρωσμένων ΛΦ, με μόνο 5% ψευδώς θετικό

ποσοστό, ευνόησαν την ταχεία αποδοχή της μεθόδου. Σήμερα, η λεμφική χαρτογράφηση και η βιοψία ΛΦ με τη χρήση κυανών χρωστικών εφαρμόζονται στην καθημερινή κλινική πράξη για τη σταδιοποίηση ασθενών με καρκίνο μαστού¹¹⁸⁻¹²⁰.

Μέχρι πρότινος, σε περίπτωση θετικής για κακοήθεια ταχείας βιοψίας του ΛΦ ο χειρουργός συμπληρωματικά εκτελούσε τον κλασσικό μασχαλιαίο λεμφαδενικό καθαρισμό. Σημαντικό να τονιστεί ότι την τελευταία δεκαετία, 5 μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες απέδειξαν ότι ακόμα επί 2-3 θετικών λεμφαδένων φρουρών σε ασθενείς με καρκίνο μαστού σταδίου I-II, μπορεί με ασφάλεια να αποφευχθεί η διενέργεια μασχαλιαίου λεμφαδενικού καθαρισμού, και η ασθενής να ακολουθήσει πρωτόκολλα συστηματικής Χημειοθεραπείας/ Ορμονοθεραπείας καθώς και Ακτινοθεραπείας με αυξημένη 5-ετή επιβίωση και μειωμένη νοσηρότητα^{107-109,121,122}. Το ποσοστό υποτροπής στη μασχάλη με αρνητικό ΛΦ χωρίς επακόλουθο ΛΚΜ είναι 0-0,6%.

Η παραδοχή αυτή προϋποθέτει την κατά την ανατομική τάξη μετακίνηση των καρκινικών κυττάρων από την πρωτοπαθή εστία στα λεμφαγγεία και μέσω αυτών στο ΛΦ και από αυτόν σε άλλους λεμφαδένες υψηλότερου επιπέδου. Εάν ο ΛΦ παρακαμφθεί με εγκατάσταση των μεταστάσεων σε υψηλότερους λεμφαδένες, τότε υπάρχει η κατά άλματα μετάσταση (skip metastasis), που παρατηρείται μόλις στο 2% των περιπτώσεων.

Ένα από τα οφέλη του ΛΦ είναι ότι αφαιρείται μικρότερος αριθμός λεμφαδένων σε σύγκριση με τον ΛΚΜ. Είναι όμως διαπιστωμένο ότι μπορεί να υπάρχουν περισσότεροι του ενός λεμφαδένες φρουροί. Οπότε προκύπτει το ερώτημα πόσοι λεμφαδένες πρέπει να αφαιρεθούν για να επιτευχθεί το 100% των ΛΦ; Όπως συμπεραίνεται από πρόσφατες μελέτες^{95,111,112,123} το 97% των θετικών ΛΦ ανευρίσκονται στους 1 έως 3 πρώτους λεμφαδένες που εκτέμνονται, το 99% στους 4 και το 100% στους πρώτους 6 λεμφαδένες. Για να μειωθεί λοιπόν το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων πρέπει να αφαιρούνται τουλάχιστον οι 4 πρώτοι χρωματισμένοι ή “θερμοί” λεμφαδένες.

Τα αποτελέσματα 5ετούς επιβίωσης, κινητικότητας άνω άκρου και νευροπάθειας είναι μάλιστα βελτιωμένα υπέρ ασθενών με αρχικό στάδιο καρκίνο μαστού I-II και ≤ 3 θετικούς λεμφαδένες φρουρούς στους οποίους ο ΛΚΜ παραλήφθηκε, συγκριτικά με αυτούς που υποβλήθηκαν σε ΛΚΜ. Κλινικές μελέτες εξακολουθούν ωστόσο να ερευνούν τη μακροχρόνια επίδραση στην επιβίωση^{124,125}.

Αν η μεταστατική εστία που θα βρεθεί στην κανονική ιστολογική εξέταση είναι πολύ μικρή, πρόκειται δηλ. για μικρομετάσταση (που ορίζεται ως εστία καρκινικών κυττάρων μεγαλύτερη από 0,2 mm και/ή πάνω από 200 κύτταρα, αλλά όχι πάνω από 2,0 mm),^{121,122} στο 85% των περιπτώσεων δεν υπάρχει άλλος λεμφαδένας με μεταστάσεις στη μασχάλη.

Στον φλεγμονώδη καρκίνο του μαστού, τα λεμφαγγεία εμφανίζουν μερική απόφραξη, λειτουργική ανωμαλία και περιέχουν καρκινικά έμβολα, οπότε τα ποσοστά ψευδώς αρνητικών ευρημάτων του ΛΦ είναι πολύ υψηλά. Έτσι στον φλεγμονώδη καρκίνο μαστού δεν συνιστάται βιοψία του λεμφαδένα φρουρού^{32,33}.

Τέλος να σημειωθεί ότι η βιοψία του ΛΦ παλαιότερα πραγματοποιούνταν και σε ασθενείς με DCIS. Σύμφωνα με μελέτες, σε ένα μικρό ποσοστό ανευρίσκονται λεμφαδενικές μεταστάσεις παρά την απουσία διηθητικής εστίας στον μαστό σε ποσοστό 7-14% επι των ασθενών με DCIS χαμηλής διαφοροποίησης. Παρόλα αυτά, το εύρημα αυτό δεν έχει προκύψει ως αρνητικός προγνωστικός παράγοντας για αυτό και πλέον και δεν αποτελεί ρουτίνα η βιοψία του ΛΦ στο DCIS, αλλά αντίθετα οι γυναίκες λαμβάνουν επικουρικά Ακτινοθεραπεία ή/και Ορμονοθεραπεία. Όταν όμως πραγματοποιείται ολική μαστεκτομή για εκτεταμένο DCIS, η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα ενδείκνυται, καθώς υπάρχει περίπτωση να υφίσταται κάποια εστία διηθητικού καρκίνου, διότι η βιοψία του ΛΦ καθίσταται αδύνατη μετά τη μαστεκτομή, εάν ευρεθεί διηθητικός καρκίνος. Μερικοί συγγραφείς προτείνουν βιοψία του ΛΦ σε μεγάλο μεγέθους ή υψηλού grade DCIS, ανεξάρτητα από την επέμβαση (μαστεκτομή ή διατήρηση του μαστού), για την αποφυγή δεύτερης επέμβασης στη μασχάλη εάν ευρεθεί διηθητικός καρκίνος²⁵⁻²⁷.

Υπάρχουν ευρήματα που δείχνουν ότι η επιτυχής εντόπιση του ΛΦ μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας και του σωματικού βάρους¹²⁶, αλλά αυτά τα ευρήματα δεν υποστηρίζουν ότι υπάρχει αντένδειξη της βιοψίας του ΛΦ σε παχύσαρκες ή ηλικιωμένες ασθενείς.

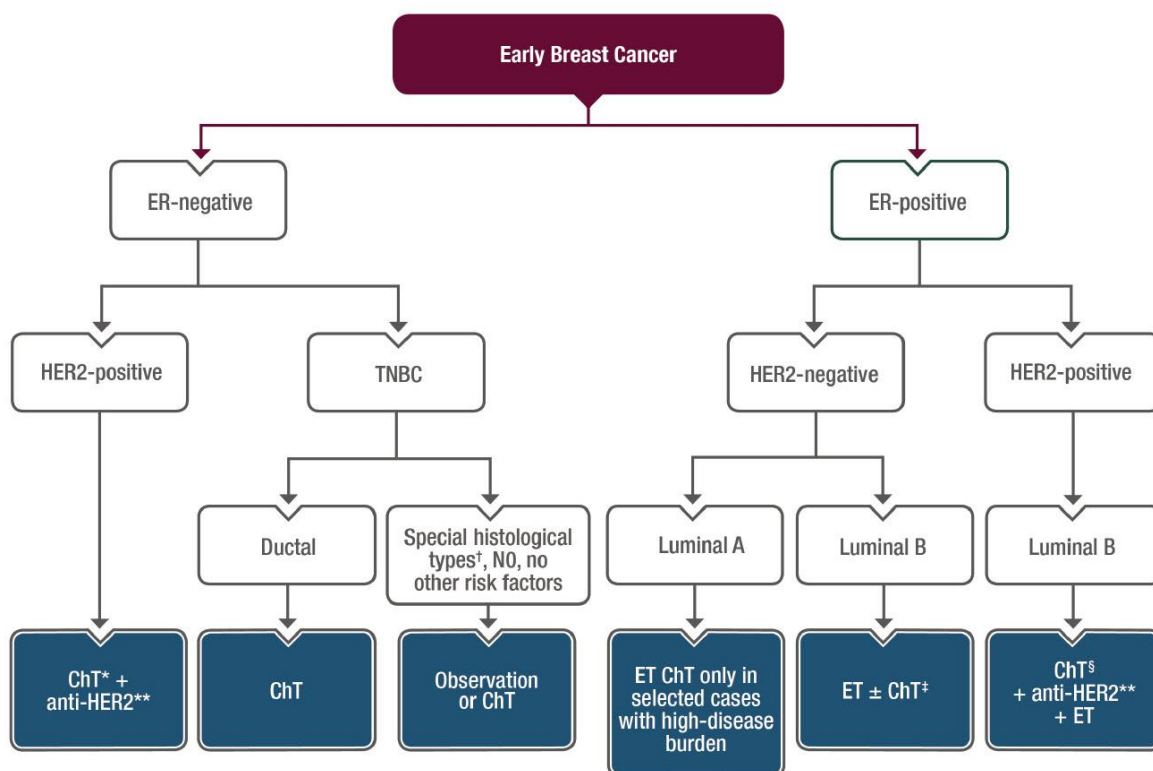
Η ασφάλεια της βιοψίας του ΛΦ στην κύηση δεν έχει εκτιμηθεί πλήρως. Η χρήση των χρωστικών αντενδείκνυται, ενώ το κολλοειδές ραδιοϊσότοπο φαίνεται ασφαλέστερο^{127,128}. Προς το παρόν δεν συνιστάται η εκτέλεση βιοψίας ΛΦ κατά τη διάρκεια της κύησης.

Η σημασία των λεμφαδένων της έσω μαστικής είναι προγνωστική. Η αφαίρεση τους δεν προσφέρει θεραπευτικό όφελος και πολύ σπάνια αποτελούν αιτία τοπικής υποτροπής σε

ασθενείς με πρώιμο καρκίνο μαστού. Η εντόπιση ενός θετικού λεμφαδένα της έσω μαστικής ωφελεί μόνο τις ασθενείς που διαφορετικά δεν θα υποβάλλονταν σε συμπληρωματική συστηματική θεραπεία. Η βιοψία του ΛΦ μπορεί να είναι χρήσιμη σε κάποιες περιπτώσεις, αλλά τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα για τη χρήση της στην εκτίμηση των λεμφαδένων της έσω μαστικής⁹⁷.

Προηγηθείσα βιοψία του μαστού δεν φαίνεται να επηρεάζει την επιτυχία της βιοψίας του ΛΦ¹²⁹. Όταν έχει προηγηθεί μη ογκολογική επέμβαση στο μαστό, όπως πλαστική σμίκρυνσης, μεγέθυνσης, ή αποκατάστασης του μαστού, είναι πιθανή η τεχνική αποτυχία της βιοψίας του λεμφαδένα φρουρού και το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων είναι υψηλό. Το ίδιο ισχύει αν έχει προηγηθεί επέμβαση στη μασχάλη. Οπότε στις περιπτώσεις αυτές δεν συνιστάται βιοψία του ΛΦ¹³⁰.

10. ΠΡΩΙΜΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ (≤3) ΣΤΟΝ ΛΕΜΦΑΔΕΝΑ ΦΡΟΥΡΟ



(Πηγή: ESMO, esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer)

Ασθενείς με κλινικό στάδιο I, IIA ή υποσύνολο της νόσου IIB (T2N1) ταξινομούνται ως ασθενείς με καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου. Ως πρώιμος καρκίνος του μαστού ορίζονται τα **Στάδια I-II**, δηλαδή¹⁶:

Στάδιο Ia: Η διάμετρος του όγκου είναι μέχρι 2 εκ. και έχει αρνητικό λεμφαδένα φρουρό.

Στάδιο Ib: Η διάμετρος του όγκου μέχρι 2 εκ. και υπάρχει μικρομετάσταση (0,2mm-2mm) στον λεμφαδένα φρουρό.

Στάδιο IIa: Ο όγκος έχει διάμετρο μέχρι 2 εκ. και θετικό για μετάσταση φρουρό λεμφαδένα ή ο όγκος έχει διάμετρο 2-5 εκ. με αρνητικό φρουρό λεμφαδένα.

Στάδιο IIb: Όγκος 2-5 εκ. με μικρομετάσταση στον λεμφαδένα φρουρό ή όγκος 2-5 εκ. με 1-3 θετικούς λεμφαδένες ή όγκος μεγαλύτερος από 5 εκ. με αρνητικό λεμφαδένα φρουρό.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6: Εγγενείς υπότυποι του καρκίνου του μαστού^{28,44}

ΕΓΓΕΝΕΙΣ ΥΠΟΤΥΠΟΙ	ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΙ ΟΡΙΣΜΟΙ
Luminal A	<p>Luminal A-like:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ER-θετικοί • HER2-αρνητικοί • Ki67 χαμηλό* • PR υψηλό† • Low-risk molecular signature (if available)
Luminal B	<p>Luminal B-like (HER2-αρνητικοί):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ER-θετικοί • HER2-αρνητικοί <p>and either</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ki67 υψηλό <p>ή</p> <ul style="list-style-type: none"> • PR- χαμηλό <p>ή</p> <ul style="list-style-type: none"> • High-risk molecular signature (if available) <p>Luminal B-like (HER2-θετικοί):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ER-θετικοί • HER2-θετικοί • οιοδήποτε Ki67 • οιοδήποτε PgR
HER 2	<p>HER2-θετικοί (non-luminal):</p> <ul style="list-style-type: none"> • HER2-θετικοί • ER and PgR απόντες
Basal-like	<p>ΤΡΙΠΛΑ ΑΡΝΗΤΙΚΟΣ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ER και PR απόντες • HER2-αρνητικοί

Το γεγονός πως η αφαίρεση επιπλέον αρνητικών μασχαλιαίων λεμφαδένων δεν προσφέρει κανένα κλινικό πλεονέκτημα έχει αποδειχθεί εδώ και μια δεκαετία με 5 μεγάλες τυχαιοποιημένες πολυκεντρικές μελέτες^{107-109,121,122}.

Αξιολόγηση των μασχαλιαίων λεμφαδένων

Ο κίνδυνος μεταστάσεων στους μασχαλιαίους λεμφαδένες σχετίζεται με το μέγεθος και τη θέση του όγκου, τον ιστολογικό τύπο και την παρουσία λεμφαγγειακής διήθησης στον πρωτοπαθή όγκο. Παρόλο που στην αρχική νόσο μπορεί να εμπλέκονται οι έσω μαστικοί ή υπερκλείδιοι λεμφαδένες, αυτό συμβαίνει εξαιρετικά σπάνια επί αρνητικών μασχαλιαίων λεμφαδένων.

Ουσιαστικά η αξιολόγηση των περιοχικών μασχαλιαίων λεμφαδένων εξαρτάται από το εάν υπάρχει υποψία διήθησής τους ή όχι πριν από τη χειρουργική επέμβαση:

Για τις ασθενείς που παρουσιάζονται με εξαρχής κλινικά ύποπτους μασχαλιαίους λεμφαδένες, ένας προεγχειρητικός έλεγχος που περιλαμβάνει υπερηχογράφημα με αναρρόφηση δια λεπτής βελόνας ή core biopsy του ύποπτου λεμφαδένα, μπορεί να βοηθήσει στον προσδιορισμό της καλύτερης χειρουργικής προσέγγισης και κατά πόσον θα πρέπει να εφαρμοσθεί η νέο-επικουρική θεραπεία³⁸.

- Για ασθενείς με θετική βιοψία που προχωρούν απευθείας σε χειρουργική επέμβαση (αντί για Νέο-επικουρική θεραπεία), θα πρέπει να πραγματοποιείται λεμφαδενικός καθαρισμός της σύστοιχης μασχάλης (ΛΚΜ) κατά τη στιγμή της επέμβασης του μαστού.
- Για ασθενείς με αρνητική βιοψία, δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να υποβληθούν σε βιοψία λεμφαδένα-φρουρού (ΛΦ) τη στιγμή της χειρουργικής επέμβασης.

Ασθενείς με κλινικά αρνητική μασχαλιαία εξέταση θα πρέπει να υποβληθούν σε βιοψία λεμφαδένα φρουρού (ΛΦ) κατά τη στιγμή της χειρουργικής επέμβασης. Η περαιτέρω αξιολόγηση των μασχαλιαίων λεμφαδένων εξαρτάται από τα ευρήματα της ταχείας βιοψίας του ΛΦ. Στις ασθενείς που έχουν <3 θετικούς λεμφαδένες φρουρούς, συνήθως

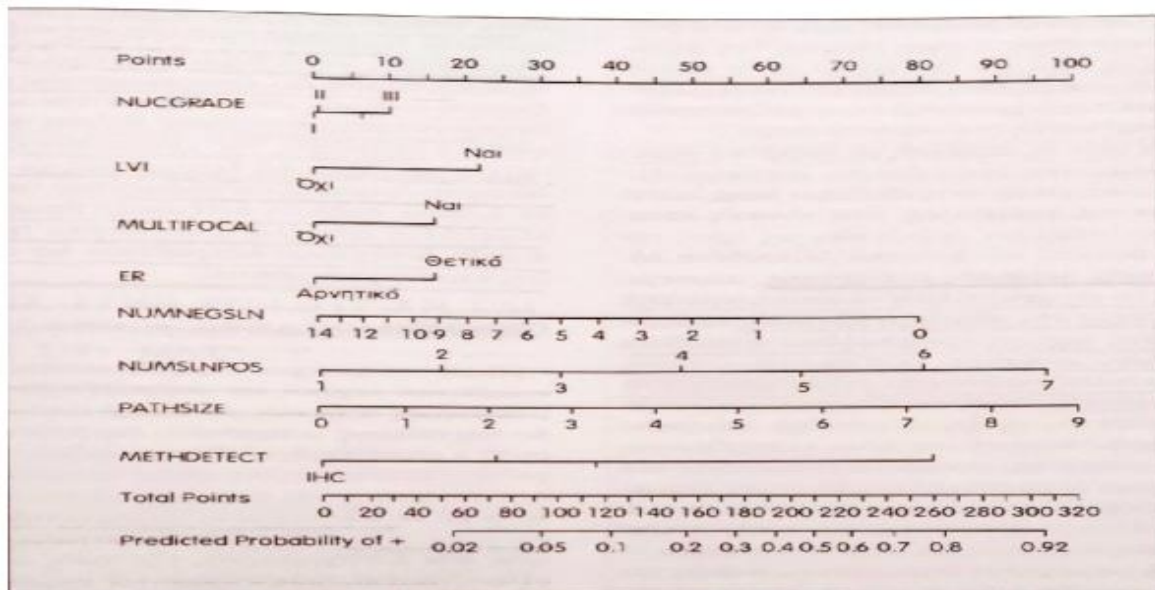
δεν απαιτείται ΛΚΜ.^{131,132} Ωστόσο, για τις ασθενείς με τρεις ή περισσότερους θετικούς λεμφαδένες φρουρούς το εάν θα πρέπει να υποβληθούν σε ΛΚΜ προσδιορίζεται καλύτερα σε εξατομικευμένη βάση, λαμβάνοντας υπόψη όλους τους άλλους παράγοντες κινδύνου, τα ενδογενή κλινικά χαρακτηριστικά του όγκου όπως και την γενική κατάσταση της ασθενούς και τις τυχόν συν-νοσηρότητες.

Οι περισσότεροι χειρουργοί πλέον πραγματοποιούν συμπληρωματικό πλήρη λεμφαδενικό καθαρισμό της μασχάλης μόνο σε επιλεγμένες περιπτώσεις και συνήθως σε ≥ 3 θετικούς φρουρούς λεμφαδένες. Παλαιότερα υπήρχαν διάφορα υπολογιστικά βοηθήματα, όπως τα νομογράμματα, (Εικόνα 2) που βοηθούσαν τους χειρουργούς στον προσδιορισμό του ατομικού κινδύνου ύπαρξης επιπλέον διηθημένων λεμφαδένων κάθε ασθενούς, λαμβάνοντας υπόψη τον ιστολογικό τύπο και το βαθμό διαφοροποίησης του όγκου, τη λεμφαγγειακή διήθηση, την πολυεστιακότητα της πρωτοπαθούς βλάβης, την παρουσία οιστρογονικών υποδοχέων, τον αριθμό των θετικών λεμφαδένων φρουρών, το μέγεθος του όγκου και τη μέθοδο ανίχνευσης της διήθησης του λεμφαδένα φρουρού. Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες της American Society of Breast Surgeons (ASBrS)¹³³, και με βάση πέντε τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές και 1 μετα-ανάλυση^{108,109,121,122,134,135}, οι περισσότεροι ασθενείς με θετικό λεμφαδένα φρουρό που πληρούν τα κριτήρια καταλληλότητας της ACOSOG Z0011 δεν απαιτούν πλήρη ΛΚΜ.

Ένα θέμα για το οποίο γίνεται ιδιαίτερη συζήτηση είναι η κλινική σημασία των μικρομεταστάσεων στο λεμφαδένα φρουρό. Σε αντίθεση με τον παραδοσιακό πλήρη μασχαλιαίο λεμφαδενικό καθαρισμό, η βιοψία του του φρουρού λεμφαδένα παρέχει την ευκαιρία για λεπτομερέστερη εκτίμηση των περιορισμένων σε αριθμό φρουρών λεμφαδένων. Τυπικά, κάθε φρουρός λεμφαδένας θα αξιολογηθεί με διαδοχικές τομές με χρώση ηωσίνης-αιματοξυλίνης και σε πολλά κέντρα με επιπλέον ανοσοιστοχημικές δοκιμασίες για την παρουσία κερατίνης, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η παρουσία ή όχι μεταστατικής νόσου. Συγκεκριμένα, οι ανοσοιστοχημικές τεχνικές παρέχουν τη δυνατότητα αναγνώρισης μικρομεταστάσεων (0.2-2mm) και μεμονωμένων καρκινικών κυττάρων (<0.2mm), με ανάλογη επίπτωση στην υποτροπή της νόσου και στην ολική επιβίωση.

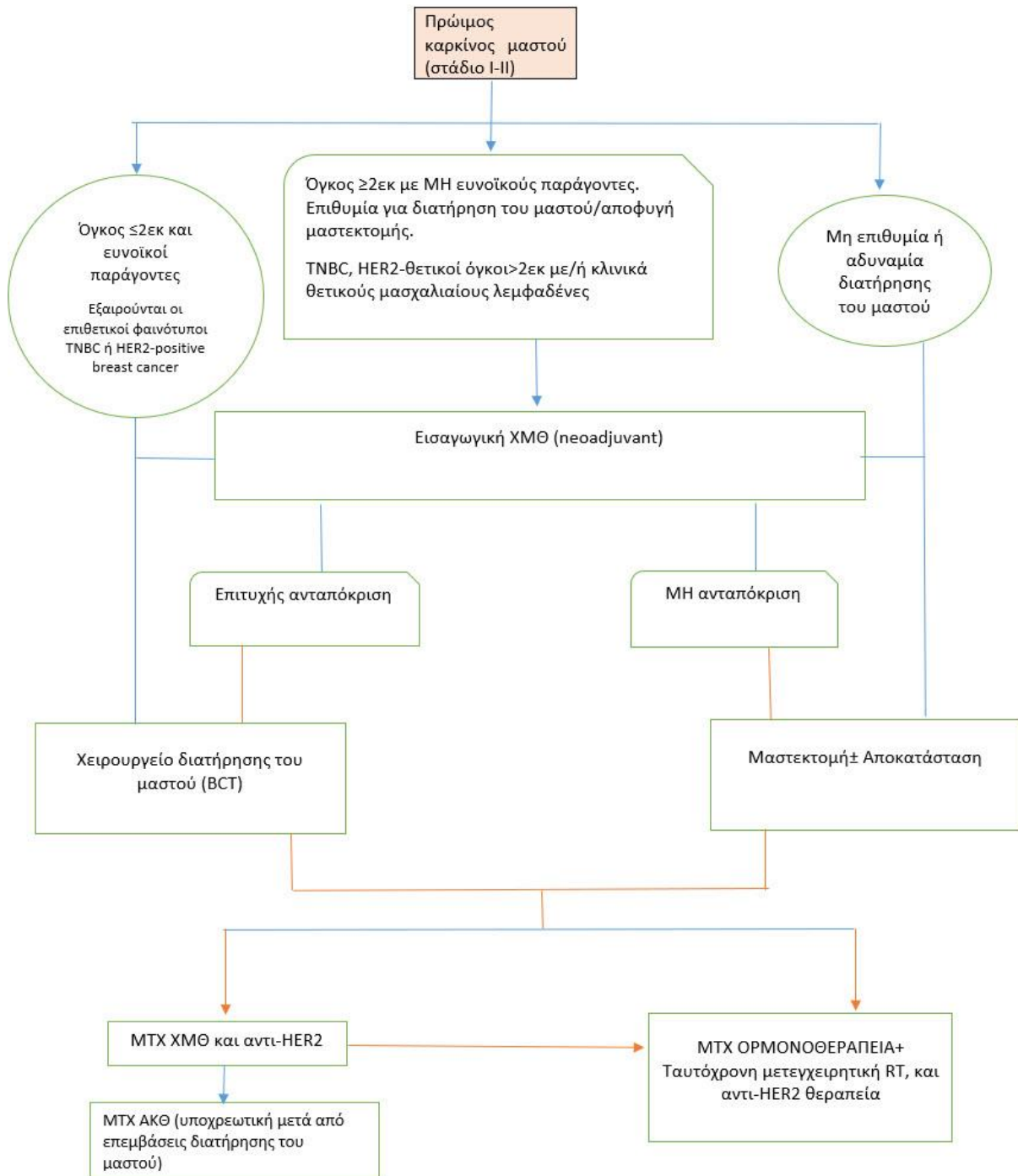
Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς με διηθητικό καρκίνο του μαστού σε πρώιμο στάδιο (ιδιαίτερα εκείνοι με θετικό HER2 ή τριπλά αρνητικούς όγκους TNBC) μπορεί να υποβληθούν νεοεπικουρική θεραπεία πρώτα, ακολουθούμενη από χειρουργική επέμβαση^{136,137}.

Εικόνα 2: νομόγραμμα προσδιορισμού της πιθανότητας ύπαρξης επιπρόσθετων λεμφαδενικών μεταστάσεων εκτός φρουρού λεμφαδένα, σε ασθενείς με θετικό φρουρό λεμφαδένα.



(Πηγή: Current Surgical Therapy, 11th Edition-κεφάλαιο Παθήσεων Μαστού σελ. 1107)

10.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΙΜΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ¹⁵:



(Πηγή: Σχηματικό διάγραμμα DV Peristeri)

-Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες της ASCO και ESMO σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο μαστού^{16,138}:

1. Σε γυναίκες χωρίς μεταστάσεις στον λεμφαδένα φρουρό (ΛΦ) δεν θα πρέπει να πραγματοποιείται λεμφαδενικός καθαρισμός της σύστοιχης μασχάλης (ΛΚΜ).
2. Οι περισσότερες ασθενείς με θετικούς ≤ 3 λεμφαδένες φρουρούς που πληρούν τα κριτήρια καταλληλότητας ACOSOG Z0011 δηλαδή θα υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση συντήρησης μαστού (BCS) και θα ακολουθήσουν προκαθορισμένο πρωτόκολλο ακτινοθεραπείας ολόκληρου του μαστού, δεν απαιτούν ΛΚΜ. Πλέον, το ίδιο ισχύει και για τις ασθενείς που θα υποβληθούν σε μαστεκτομή.
3. Σε γυναίκες με μεταστάσεις ≥ 3 στους Λεμφαδένες Φρουρούς που θα υποβληθούν σε μαστεκτομή θα πρέπει να πραγματοποιείται ΛΚΜ. Αυτές οι τρεις συστάσεις βασίζονται σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές.
4. Σε γυναίκες με πρώιμο καρκίνο μαστού (σταδίου I-II), χωρίς κλινικά ψηλαφητούς μασχαλιαίους λεμφαδένες, με πολυκεντρικούς/πολυεστιακούς όγκους, ή που είχαν υποβληθεί σε προεγχειρητική / νεοεπικουρική συστηματική θεραπεία μπορεί να υποβληθούν σε βιοψία του λεμφαδένα φρουρού.
5. Οι ασθενείς με DCIS μπορούν να αντιμετωπιστούν: είτε με ETE (με 2χιλ ασφαλές όριο εκτομής) ακολουθούμενο από ακτινοθεραπεία όλου του μαστού (WBRT) ή εναλλακτικά με ολική μαστεκτομή. Και οι 2 επιλογές είναι εξίσου αποδεκτές. Εξαιρέση αποτελούν ηλικιωμένες ασθενείς με όγκο $< 0,5$ εκ, χαμηλού βαθμού κακοήθειας, με αρνητικά χειρουργικά όρια.
6. Τα δεδομένα δεν είναι επαρκή για τις γυναίκες που έχουν μεγάλο ή τοπικά προχωρημένο διηθητικό καρκίνο του μαστού (μέγεθος όγκου T3 / T4), φλεγμονώδη καρκίνο του μαστού ή είναι έγκυες και για αυτό δεν πρέπει να υποβληθούν σε βιοψία του Λεμφαδένα Φρουρού.

ΤΥΠΟΣ ΠΡΩΙΜΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	ΜΕΘΟΔΟΣ
ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟΙ ΠΡΩΙΜΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΜΑΣΤΟΥ	ΕΤΕ η προτιμώμενη χειρουργική μέθοδος
ΠΡΩΙΜΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΜΑΣΤΟΥ ΜΕ ΚΛΙΝΙΚΑ ΑΡΝΗΤΙΚΟΥΣ ΜΑΣΧΑΛΙΑΙΟΥΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ	1) βιοψία ΛΦ η κλασσική μέθοδος σταδιοποίησης της μασχάλης, 2) επί θετικού ΛΦ επιπλέον ΛΚΜ δεν απαιτείται σε χαμηλό κακόηθες δυναμικό (≤ 3 θετικούς ΛΦ)
DCIS	ΕΤΕ (με 2χιλ ασφαλές όριο εκτομής) ακολουθούμενο από ακτινοθεραπεία (WBRT) ή ολική μαστεκτομή είναι αποδεκτές θεραπευτικές επιλογές.

10.2 ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η επικουρική θεραπεία χορηγείται συμπληρωματικά του χειρουργείου. Για ασθενείς με καρκίνο του μαστού σταδίου I με II, συνήθεις επικουρικές θεραπείες είναι η Ακτινοθεραπεία, η Χημειοθεραπεία, η Ορμονοθεραπεία και η Στοχευμένη Θεραπεία. Η ακτινοθεραπεία είναι τοπική θεραπεία, ενώ η χημειοθεραπεία, η ορμονοθεραπεία και η στοχευμένη θεραπεία αποτελούν συστηματικές θεραπείες.

Η επικουρική συστηματική θεραπεία μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής και αυξάνει την ολική επιβίωση από καρκίνο του μαστού. Η χημειοθεραπεία είναι αποτελεσματική τόσο στις προ-εμμηνοπαυσιακές όσο και στις μετ-εμμηνοπαυσιακές ασθενείς. Η ορμονική θεραπεία είναι δραστική μόνο σε ασθενείς με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς¹³⁹. Δεδομένα από το Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) έδειξαν ότι η χορήγηση ταμοξιφαίνης για 5-7 έτη μειώνει τον ετήσιο κίνδυνο υποτροπής του καρκίνου του μαστού κατά 40% και τον ετήσιο κίνδυνο θανάτου κατά 35%¹⁴⁰. Περίπου ένα 20% των καρκίνων του μαστού υπερεκφράζουν την πρωτεΐνη Her2/neu. Η τραστοζουμάμπη (Herceptin) είναι ένα ανθρωποποιημένο αντί Her2/neu μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο βελτιώνει το ποσοστό ανταπόκρισης και την επιβίωση σε γυναίκες με μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Σκοπός της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας είναι η εκρίζωση της υποκλινικής, υπολειπόμενης νόσου και η ελαχιστοποίηση της τοπικής υποτροπής^{140,141}.

Τα ενδογενή χαρακτηριστικά του όγκου προβλέπουν ποιές ασθενείς είναι πιθανό να επωφεληθούν από συγκεκριμένους τύπους θεραπείας. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς επωφελούνται από τη χρήση Ορμονοθεραπείας. Επιπλέον, ασθενείς με θετικούς υποδοχείς του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (HER2 θετικοί) επωφελούνται από την αντί-HER2 θεραπεία¹⁴².

Για τις ασθενείς με αρχικού σταδίου καρκίνο μαστού, η θεραπεία ουσιαστικά βασίζεται στα ενδογενή χαρακτηριστικά του όγκου, στην γενική της κατάσταση αλλά και στις προτιμήσεις της ασθενούς.

- Γενικά, οι ασθενείς με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς πρέπει να λαμβάνουν Ορμονοθεραπεία. Το αν πρέπει παράλληλα να λάβουν επικουρική χημειοθεραπεία εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά του ασθενούς και του όγκου. - Ελλείψει άλλων χαρακτηριστικών υψηλού κινδύνου, προτιμάται η ΜΗ χορήγηση χημειοθεραπείας.
- Για ασθενείς με ER / PR αρνητική και HER2-αρνητική νόσο (τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού TNBC), συνήθως προτιμάται επικουρική χημειοθεραπεία εάν το μέγεθος του όγκου είναι $\geq 0,5$ cm. Επειδή αυτοί οι ασθενείς δεν είναι υποψήφιοι για Ορμονοθεραπεία ή θεραπεία με αντί-HER2, η χημειοθεραπεία είναι η μόνη επιλογή τους και δίνεται πάντα πριν από την ακτινοθεραπεία. Ασθενείς με τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού (TNBC) με μέγεθος όγκου $< 0,5$ cm μπορεί να παραλείψουν την επικουρική χημειοθεραπεία στις περισσότερες περιπτώσεις, λόγω ελάχιστου, εάν υπάρχει, πλεονεκτήματος επιβίωσης.
- Ασθενείς με θετικός HER2 υποδοχείς με μέγεθος όγκου > 1 cm τυπικά λαμβάνουν συνδυασμό χημειοθεραπείας και αντί-HER2 θεραπείας. Η αντιμετώπιση των μικρών (≤ 1 cm) όγκων με θετικούς HER2 υποδοχείς, είναι αμφιλεγόμενη. Μετά τη χημειοθεραπεία, οι ασθενείς με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς θα πρέπει επίσης να λάβουν επικουρική Ορμονοθεραπεία.

ΥΠΟΤΥΠΟΣ	ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΣΧΟΛΙΑ
Luminal A-like	ΜΟΝΟ Ορμονοθεραπεία στις περισσότερες περιπτώσεις	Ενδεχόμενη ΧΜΘ επί υψηλού καρκινικού φορτίου (≥ 4 λεμφαδένες, T3 ή υψηλότερο)
Luminal B-like (HER2-αρνητικό)	ΧΜΘ ακολουθούμενη από Ορμονοθεραπεία στις περισσότερες περιπτώσεις	-
Luminal B-like (HER2-θετικό)	ΧΜΘ + αντι-HER2 θεραπεία ακολουθούμενη από Ορμονοθεραπεία για όλες τις ασθενείς.	Επί αντενδείξεων για τη χρήση ΧΜΘ, προτείνεται αντι-HER2 θεραπεία +Ορμονοθεραπεία, παρόλο που τα δεδομένα δεν είναι επαρκή
HER2-θετικό (non-luminal)	ΧΜΘ + αντι-HER2 θεραπεία	-
Τριπλά Αρνητικός (ductal)	ΧΜΘ	-

10.3 ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (ΧΜΘ)

Η χημειοθεραπεία για τον πρώιμο καρκίνο του μαστού συνίσταται στον συνδυασμό δύο ή τριών ουσιών, τα οποία χορηγούνται βάσει ενός συγκεκριμένου πρωτοκόλλου. Για τον καρκίνο του μαστού, η θεραπεία δίνεται, συνήθως, σε 4 με 8 κύκλους, ένας κύκλος αφορά στη χρονική περίοδο 2 με 4 εβδομάδων και τα φάρμακα χορηγούνται σε συγκεκριμένη δόση, διάρκεια και σειρά, περιλαμβανομένης και μιας περιόδου ανάπαυσης πριν την έναρξη του επόμενου κύκλου. Δεν είναι σαφές ποιος συνδυασμός φαρμάκων είναι ο καλύτερος, αλλά συνιστάται να περιλαμβάνει δοξουμπικίνη ή επιρουμπικίνη, τα οποία είναι αντικαρκινικά φάρμακα που ανήκουν στην οικογένεια των ανθρακυκλινών. Πριν από τη θεραπεία με ανθρακυκλίνες είναι σημαντικός ο έλεγχος της καρδιακής λειτουργίας. Παρόλ' αυτά, έχει φανεί ότι είναι αποτελεσματικά και σχήματα χωρίς ανθρακυκλίνη, για παράδειγμα ο συνδυασμός δοσιταξέλης και κυκλοφωσφαμίδης. Συνήθως οι θεραπείες ονοματίζονται με ακρωνύμια, χρησιμοποιώντας το πρώτο γράμμα του κάθε φαρμάκου (πχ FEC, το οποίο αποτελείται από το συνδυασμό των Fluorouracil, Epirubicin και

Cyclophosphamide). Για ευπαθείς ή ηλικιωμένους ασθενείς μπορεί να θεωρηθεί πιο κατάλληλο το σχήμα CMF (Cyclophosphamide, Methotrexate και Fluorouracil). Μια άλλη επιλογή, ειδικά για ασθενείς με λεμφαδενικές μεταστάσεις, είναι ο συνδυασμός μίας ανθρακυκλίνης (doxorubicin ή epirubicin) με μια ταξάνη (paclitaxel), τα οποία είναι προτιμότερο να χορηγούνται διαδοχικά και όχι σε συνδυασμό^{82,139}.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΥΣΤΑΣΕΩΝ ΧΜΘ
ΧΜΘ πρέπει να χορηγείται για 12-24 εβδομάδες (4-8 κύκλοι)
Τα χημειοθεραπευτικά σχήματα χωρίς ανθρακυκλίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με κίνδυνο καρδιακών επιπλοκών
<ul style="list-style-type: none">• Το διαδοχικό σχήμα με βάση την ανθρακυκλίνη (EC ή AC) / ταξάνη είναι το τυπικό• 4 κύκλοι ΧΜΘ με βάση την ανθρακυκλίνη ή ταξάνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με χαμηλότερο κίνδυνο
G-CSF μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη ή βελτίωση της λευκοπενίας κατά τη διάρκεια κυτταροτοξικών χημειοθεραπειών ιδίως σε επιθετικούς όγκους.

HER2-στοχεύουσα θεραπεία (αντί- HER2 θεραπεία)

Οι HER2-στοχεύουσες συστηματικές θεραπείες χρησιμοποιούνται για τούς HER2 θετικούς καρκίνους, πχ όταν το αποτέλεσμα των εργαστηριακών εξετάσεων είναι “3+” κατά IHC ή “θετικά” κατά FISH ή CISH. Η τραστοζουμάμπη είναι ένα αποτελεσματικό φάρμακο για ασθενείς με HER2 θετικούς όγκους, ανεξάρτητα από το μέγεθος του όγκου και τη κατάσταση των ορμονικών υποδοχέων. Στις μελέτες που έχουν γίνει για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της σαν επικουρική θεραπεία, η τραστοζουμάμπη χορηγείτο πάντα σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Δεν είναι σαφές αν είναι αποτελεσματική η επικουρική χρήση της τραστοζουμάμπης χωρίς χημειοθεραπεία^{143,144}. Η καθιερωμένη διάρκεια επικουρικής θεραπείας με τραστοζουμάμπη είναι 1 έτος. Εκκρεμούν ακόμα τα αποτελέσματα μελετών που συγκρίνουν τη καθιερωμένη διάρκεια θεραπείας με

μικρότερης ή μεγαλύτερης διάρκειας. Η τραστουζουμάμπη μπορεί να χορηγηθεί μαζί με πακλιταξέλη ή καρβοπλατίνη, αλλά δεν πρέπει να δίνεται μαζί με δοξουμπικίνη ή επιρουμπικίνη. Τα τελευταία δύο φάρμακα όπως και η τραστουζουμάμπη είναι καρδιοτοξικά. Η τραστουζουμάμπη δεν χορηγείται σε ασθενείς που έχουν επηρεασμένη καρδιακή λειτουργία. Αν υπάρχουν αμφιβολίες για τη καρδιακή λειτουργία, αυτή θα πρέπει να εκτιμάται πριν από την έναρξη θεραπείας με τραστουζουμάμπη¹⁴⁵.

10.4 ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (RT)

Η ακτινοθεραπεία αποτελεί σημαντική επικουρική θεραπεία διότι συμβάλλει στη μείωση των πιθανοτήτων τοπικής υποτροπής της νόσου και στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης¹⁴⁶. Όλες οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού υποβάλλονται πάντα σε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία μετά από επέμβαση ογκεκτομής ή τμηματεκτομής για τη μείωση της πιθανότητας τοπικής υποτροπής. Συχνά λαμβάνουν και ενισχυτική δόση (boost) στην κοίτη του όγκου^{147,148}. Η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται κατά κανόνα έξι εβδομάδες μετά το χειρουργείο σε ασθενείς που δεν θα υποβληθούν σε χημειοθεραπεία. Όπου χρειάζεται επικουρική χημειοθεραπεία, αυτή προηγείται της ακτινοθεραπείας. Το ανώτερο χρονικό διάστημα που μπορεί να μεσολαβεί από το χειρουργείο έως την ακτινοθεραπεία χωρίς σημαντική αύξηση του κινδύνου τοπικής υποτροπής είναι οι έξι μήνες.¹⁴⁹ Τυχαίοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι ο κίνδυνος συστηματικής νόσου είναι μεγάλος, αν η ακτινοθεραπεία προηγηθεί της ΧΜΘ, ενώ δεν αυξάνεται ο κίνδυνος της τοπικής υποτροπής αν η σειρά αντιστραφεί^{150,151}. Έτσι, η ΑΚΘ χορηγείται μετά το τέλος της ΧΜΘ. Γενικά είναι αποδεκτή η καθυστέρηση 4-6 μηνών μετεγχειρητικά. Σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως σε φλεγμονώδες Ca και τοπικά επιθετική νόσο εκτιμάται εξατομικευμένα η δυνατότητα εφαρμογής πιο σύντομων χρονικά σχημάτων ΑΚΘ.

Μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες, σε ασθενείς σε αρχικά στάδια της νόσου, ανέδειξαν το ρόλο της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας, καθώς διαπιστώθηκε 5έτης μείωση της τοπικής υποτροπής κατά 19%. Επίσης για κάθε αποφυγή 4 τοπικών υποτροπών, παρατηρήθηκε αποφυγή ενός θανάτου από τη νόσο, γεγονός που μεταφράστηκε στη βελτίωση της συνολικής επιβίωσης κατά 5% στα 15 έτη¹⁵² καθώς όφελος κατά 3% στα 15

έτη στη συνολική επιβίωση. Ο ρόλος λοιπόν της ακτινοθεραπείας αναδεικνύεται στη διατήρηση του μαστού, και στη συμμετοχή της στη μείωση των τοπικών υποτροπών αλλά και την αύξηση της επιβίωσης.

Η ακτινοθεραπεία μπορεί να αποφευχθεί μόνο σε ηλικιωμένες ασθενείς (άνω των 70 ετών), με όγκους ≤ 2 εκ, με καλή διαφοροποίηση και με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς, ώστε να λάβουν ορμονοθεραπεία¹⁵³.

Η δόση της ακτινοβολίας που λαμβάνεται είναι μεταξύ 45 και 50 Grays (Gy). Ένα Gray είναι η μονάδα που χρησιμοποιείται για να μετρηθεί η ποσότητα της ακτινοβολίας που λαμβάνεται κατά την ακτινοθεραπεία. Αυτή η συνολική δόση χωρίζεται σε κλάσματα. Κάθε κλάσμα χορηγείται κατά τη διάρκεια μίας συνεδρίας ακτινοθεραπείας. Για τον καρκίνο του μαστού, συνήθως, προγραμματίζονται 25 με 28 κλάσματα, αλλά έχει φανεί ότι μια βραχύτερη θεραπεία 16 κλασμάτων έχει την ίδια αποτελεσματικότητα, χωρίς αυξημένες παρενέργειες. Όταν προγραμματίζεται boost χορηγούνται 10 με 16 Gy επιπλέον, σε κλάσματα των 2 Gy. Η θεραπεία δίνεται σε κλάσματα ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος σοβαρών βλαβών σε υγιείς ιστούς, και για να αυξηθεί η πιθανότητα μακροπρόθεσμου ελέγχου του όγκου.

Μετά από μαστεκτομή οι ασθενείς υποβάλλονται σε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία του θωρακικού τοιχώματος – επιχώριων λεμφαδένων μόνο στις περιπτώσεις που υπάρχουν συγκεκριμένες ενδείξεις, όπως, όγκος $T \geq 5$ εκ ή με τέσσερις και περισσότερους θετικούς λεμφαδένες και έχει ως στόχο τη μείωση του κινδύνου τοπικό περιοχικής υποτροπής και αύξηση της ελεύθερης νόσου επιβίωσης. Το όφελος της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε μαστεκτομή και έχουν 1-3 θετικούς λεμφαδένες δεν είναι βέβαιο^{131,146}. Ο μεταστατικός καρκίνος του μαστού δεν θεωρείται ιάσιμος, συνεπώς οι θεραπευτικοί στόχοι πρέπει να εξισορροπούν τους κινδύνους της τοξικότητας της κάθε θεραπείας με το προσδοκώμενο κλινικό όφελος, δηλαδή τη βελτιωμένη ποιότητα ζωής, τον έλεγχο των κλινικών συμπτωμάτων και την αύξηση της συνολικής επιβίωσης.

ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ	ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ RT
Συνήθης Μετεγχειρητική RT	Σύσταση για κλασματοποιημένα προγράμματα δόσεων (15-16 συνεδρίες με ≤ 3 Gy/συνεδρία)
Μετά από ΕΤΕ (BCT)	Ισχυρή σύσταση για WBRT (ακτινοθεραπεία ολόκληρου του μαστού) <ul style="list-style-type: none"> • Ενισχυμένη δόση/επιπρόσθετη ακτινοβολήση σε περιπτώσεις που υπάρχει υψηλή πιθανότητα υποτροπής, (ονομάζεται boost) της περιοχής από την οποία εξαιρέθηκε ο όγκος. • Επιταχυνόμενο πρόγραμμα ακτινοβολίας σε τμήμα του μαστού- στις περιπτώσεις όπου ο κίνδυνος υποτροπής είναι χαμηλός
Μετά από Μαστεκτομή: ασθενείς υψηλού κινδύνου/ ασθενείς με 1-3 θετικούς Λεμφαδένες Φρουρούς	Ακτινοθεραπεία Μετά τη Μαστεκτομή <u>συνιστάται</u> . Η ακτινοθεραπεία στοχεύει στο θωρακικό τοίχωμα και μερικές φορές στους γειτονικούς λεμφαδένες. Το πεδίο ακτινοβολήσης επεκτείνεται πάνω από τη κλείδα και πίσω από το στέρνο, αν έχουν βρεθεί καρκινικά κύτταρα στους λεμφαδένες αυτών των περιοχών.
Ασθενείς με θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες	Τοπική περιοχική ακτινοθεραπεία που στοχεύει στους γειτονικούς λεμφαδένες.
Μετά από ΛΚΜ	Μετά από ΛΚΜ ακτινοβολία ρουτίνας δεν πρέπει να εφαρμόζεται στην περιοχή της μασχάλης.
Μετά από άμεση αποκατάσταση του μαστού	Μετεγχειρητική ακτινοβολία μπορεί να χορηγηθεί αν ενδείκνυται
Σε DCIS	<ul style="list-style-type: none"> • Ισχυρή σύσταση για WBRT (ακτινοθεραπεία ολόκληρου του μαστού) στις ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΕΤΕ, με boost δόση της περιοχής από την οποία εξαιρέθηκε ο όγκος σε εκείνες τις ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο τοπικής υποτροπής.

ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΛΟΚΛΗΡΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Ακτινοθεραπεία Ολόκληρου του Μαστού (ΑΟΜ ή WBRT) - Για τις περισσότερες γυναίκες που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού(ΕΤΕ), χορηγείται ΑΟΜ (WBRT).

Οφέλη - Η ΑΟΜ(WBRT) μετά από θεραπεία διατήρησης του μαστού μειώνει το ποσοστό τοπικής υποτροπής και τον κίνδυνο θανάτου από καρκίνο του μαστού. Αυτά τα οφέλη της ΑΟΜ (WBRT) καταδεικνύονται ήδη από τη μετα-ανάλυση του 2011 που διεξήχθη από τη συνεργατική ομάδα Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), η οποία

συμπεριέλαβε πάνω από 8.000 γυναίκες (που ήταν γνωστό ότι είτε είχαν παθολογοανατομικά αρνητικούς λεμφαδένες είτε είχαν θετικούς λεμφαδένες) σε 22 μελέτες¹⁴⁰. Τα κύρια αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης ήταν ότι η AOM (WBRT) είχε ως αποτέλεσμα:

- Μείωση κατά σχεδόν 50% του 10ετούς κινδύνου οποιασδήποτε πρώτης υποτροπής σε σύγκριση με τη χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού μόνο (19% έναντι 35%, αντίστοιχα- σχετικός κίνδυνος [RR] 0,52, 95% CI 0,48-0,56). Η μείωση του ποσοστού υποτροπής που σχετίζεται με την Ακτινοθεραπεία οφειλόταν στη μείωση των τοπικών υποτροπών και όχι των απομακρυσμένων υποτροπών.
- Μείωση του 15ετούς κινδύνου θανάτου από καρκίνο του μαστού (21% έναντι 25%, RR 0,82, 95% CI 0,75-0,90).

Κίνδυνοι και τοξικότητα - Η AOM (WBRT) σχετίζεται με οξείες τοξικότητες που αφορούν την περιοχή που υποβλήθηκε σε θεραπεία (π. χ. δέρμα, μυς και εσωτερικά όργανα), αν και οι επιπλοκές αυτές είναι σχετικά σπάνιες. Η AOM (WBRT) μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μακροχρόνιες επιπλοκές, όπως καρδιοτοξικότητα, πνευμονική βλάβη και δεύτερο πρωτοπαθές νεόπλασμα [3], οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν πολλά χρόνια μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Ωστόσο, οι βελτιώσεις στις τεχνικές Ακτινοθεραπείας με την πάροδο του χρόνου έχουν πιθανότατα μειώσει τις μακροπρόθεσμες τοξικότητες.

Ως παράδειγμα της συχνότητας των πρώιμων τοξικοτήτων, μεταξύ 294 ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση και Ακτινοθεραπεία σε ένα ίδρυμα, 29 ασθενείς (9,9%) είχαν επιπλοκές βαθμού 2 ή υψηλότερου σε διάστημα ενός έτους [4]. Σε αυτά περιλαμβάνονταν οίδημα άνω άκρου(4%), ίνωση του δέρματος του μαστού (4%), μειωμένο εύρος κίνησης (1%) και πνευμονίτιδα (0,6%). Ένας ασθενής παρουσίασε νέκρωση λίπους και κάταγμα πλευρών.

Η διαχείριση αυτών των επιπλοκών συχνά απαιτεί φροντίδα μετά την ολοκλήρωση της AOM. Η φυσικοθεραπεία μπορεί να βοηθήσει στη διαχείριση του μειωμένου εύρους κίνησης που σχετίζεται με την ουλοποίηση και την ίνωση. Μια μελέτη διαπίστωσε ότι η εξάμηνη θεραπεία με πεντοξιφυλλίνη και βιταμίνη E μείωσε την ίνωση του δέρματος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo).

ΤΟΠΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΛΕΜΦΑΔΕΝΩΝ/ΜΑΣΧΑΛΗΣ (TAM-RNI)

Ενδείξεις για τοπική ακτινοθεραπεία λεμφαδένων/μασχάλης (TAM-RNI) - Για γυναίκες που έχουν παθολογικά θετικούς λεμφαδένες κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης διατήρησης του μαστού(ΕΤΕ) όπως διαπιστώνεται μέσω της βιοψίας του λεμφαδένα φρουρού (ΛΦ), υπάρχουν δύο κύριες αποφάσεις. Η πρώτη είναι αν θα πρέπει να γίνεται ΛΚΜ αντί μασχαλιαίας Ακτινοθεραπείας(TAM-RNI) για τον έλεγχο της νόσου στη μασχάλη.

Η δεύτερη απόφαση είναι εάν θα πρέπει να πραγματοποιηθεί περιφερική (μασχαλιαία) λεμφαδενική Ακτινοθεραπεία TAM-RNI (στους υποκλείδιους και υπερκλείδιους λεμφαδένες και στους έσω μαστικούς λεμφαδένες). Ενώ η μασχαλιαία Ακτινοθεραπεία μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο τοπικών υποτροπών, οι πρόσθετες τοξικότητες (πιθανό λεμφοίδημα, ίνωση κ. λπ.) μπορεί να αντισταθμίζει τα πιθανά οφέλη για ασθενείς με χαμηλότερο απόλυτο κίνδυνο υποτροπής¹⁵⁴. Ως εκ τούτου, η προσέγγισή σήμερα είναι να χρησιμοποιείται η TAM-RNI σε ασθενείς με νόσο υψηλού κινδύνου, για τους οποίους η απόλυτη μείωση του κινδύνου αναμένεται να είναι μεγαλύτερη. Οι ενδείξεις για περιφερική TAM εξετάζονται παρακάτω:

- Συμμετοχή λεμφαδένων - Ενώ οι ειδικοί συμφωνούν ότι για τις γυναίκες με περισσότερους από τρεις θετικούς λεμφαδένες, θα πρέπει να γίνεται TAM-RNI, υπάρχει κάποια διαμάχη όσον αφορά τις ασθενείς με έναν έως τρεις θετικούς λεμφαδένες. Η προσέγγισή πλέον είναι να παρέχεται TAM-RNI σε ασθενείς με έναν ή περισσότερους μακροσκοπικά εμπλεκόμενους λεμφαδένες με βάση τα οφέλη της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (progression-free survival-PFS) που παρατηρήθηκαν στις μελέτες MA.20 και European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)^{16,155}.
- T3 ή T4 πρωτοπαθής όγκος.
- T2 βλάβη με άλλα χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου - Σε αυτές περιλαμβάνονται γυναίκες που είχαν αφαιρεθεί λιγότεροι από 10 μασχαλιαίοι λεμφαδένες και των οποίων οι όγκοι έχουν επίσης τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα: ιστολογικά υψηλό grade, ER αρνητικό ή λεμφαγγειακή διήθηση¹⁵⁶.

10.5 ΟΡΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (ΕΤ)

Αυτή η θεραπεία συνίσταται σε μία ή σε συνδυασμό δύο από τις παρακάτω θεραπείες:

-Ταμοξιφένη, το οποίο ανταγωνίζεται τη δράση των οιστρογόνων στο μαστό, και είναι δραστική τόσο σε προ-εμμηνοπαυσιακές όσο και σε μετ-εμμηνοπαυσιακές ασθενείς.

-Αναστολείς αρωματάσης, όπως αναστροζόλη, εξεμεστάνη ή λετροζόλη, οι οποίοι αναστέλλουν την παραγωγή οιστρογόνων σε μετ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

-LHRH αγωνιστές, οι οποίοι μειώνει τα επίπεδα οιστρογόνων στις προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

-Οοθηκεκτομή στις προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες^{153,157}.

Η επιλογή της ορμονοθεραπείας βασίζεται στην εμμηνοπαυσιακή κατάσταση της ασθενούς. Σε ασθενείς στις οποίες η εμμηνόπαυση δεν έχει ξεκινήσει ακόμα (προ-εμμηνοπαυσιακές ασθενείς), η ταμοξιφένη, μόνη, για 5 χρόνια, ή σε συνδυασμό με αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή ή ένα ανάλογο LHRH συν ταμοξιφένη για 5 χρόνια, είναι οι συνηθισμένες θεραπείες. Η ταμοξιφένη δεν πρέπει να χορηγείται παράλληλα με τη χημειοθεραπεία¹⁵⁸.

Για ασθενείς μετά την εμμηνόπαυση (μετ-εμμηνοπαυσιακές ασθενείς), προτιμώνται οι αναστολείς αρωματάσης για 5 χρόνια (σε γυναίκες με μεγαλύτερο ρίσκο), αλλά σε ασθενείς που θεραπεύονται με ταμοξιφένη, θα μπορούσε να επιλεγεί αλλαγή μετά από 2-3 χρόνια σε ένα αναστολέα αρωματάσης για 2-3 χρόνια. Οι ασθενείς που είναι υπό θεραπεία με αναστολέα αρωματάσης έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης οστεοπόρωσης. Αυτό θα μπορούσε να αντιμετωπισθεί με ταυτόχρονη λήψη ασβεστίου και βιταμίνης D από το στόμα. Για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης είναι διαθέσιμες και άλλες εξετάσεις, όπως η μέτρηση οστικής πυκνότητας και θεραπείες, όπως τα διφωσφονικά. Η ταμοξιφένη αυξάνει λίγο τον κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβων και θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση χειρουργικής επέμβασης. Διπλασιάζει, επίσης, τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου¹⁵⁹.

Περίληψη Συστάσεων	Ορμονοθεραπείας
Προ-εμμηνοπαυσιακές Ασθενείς	<ul style="list-style-type: none"> • Ταμοξιφαίνη για 5-10 χρόνια ως στάνταρ επιλογή, Αναστολέας Αρωματάσης ως εναλλακτική επιλογή για ασθενείς υψηλού κινδύνου (προσοχή: ωθηκεκτομή ή καταστολή της λειτουργίας των ωθηκών είναι απαραίτητη). • Ασθενείς που γίνονται μετ-εμμηνοπαυσιακές κατά τη διάρκεια των 5 πρώτων ετών που λαμβάνουν ταμοξιφαίνη, μπορούν να αλλάξουν τη θεραπεία σε λετροζόλη. • Ασθενείς <35 έτη που δεν χρήζουν ΧΜΘ μπορούν να λάβουν Ορμονοθεραπεία σε συνδυασμό με Ωθηκεκτομή ή καταστολή της λειτουργίας των ωθηκών.
Μετ-εμμηνοπαυσιακές Ασθενείς	<ul style="list-style-type: none"> • Αναστολείς αρωματάσης για 5 χρόνια ή εναλλαγή μετά 2-3 χρόνια σε ταμοξιφένη, είναι η καθιερωμένη θεραπεία. • Υπάρχει μόνο μικρό όφελος όταν οι αναστολείς αρωματάσης χρησιμοποιούνται για πάνω από 5 έτη.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΥΣΤΑΣΕΩΝ
<ul style="list-style-type: none"> • Η επικουρική θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά 3-6 εβδομάδες μετά από το χ/ο. • ΝΕΟ-επικουρική θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά 2-4 εβδομάδες μετά τη διάγνωση και τη σταδιοποίηση.
ΟΛΟΙ οι luminal-like καρκίνοι θα πρέπει να αντιμετωπίζονται και με Ορμονοθεραπεία
ΧΜΘ:
<ul style="list-style-type: none"> • Δεν χρειάζεται για τους περισσότερους luminal A-like όγκους. • Όχι ταυτόχρονα με την Ορμονοθεραπεία, με εξαίρεση τα GRH ανάλογα που χρησιμοποιούνται για προστασία των ωθηκών. • Η χρήση γίνεται βάση του κινδύνου υποτροπής και της πιθανής απάντησης στην Ορμονοθεραπεία (για τους luminal B-like HER2-αρνητικούς όγκους). • Συνδυάζεται με την αντί-HER2 θεραπεία και ακολουθείται από Ορμονοθεραπεία (για τους luminal B-like HER2-θετικούς όγκους).
Ασθενείς με TNBC θα πρέπει γενικά να λάβουν ΧΜΘ.
HER2-θετικοί όγκοι θα πρέπει γενικά να αντιμετωπιστούν με συνδυασμό ΧΜΘ και αντί-HER2 θεραπείας
Αντί-HER2 θεραπεία μπορεί να συνδυαστεί με μη-αλκυλιωτικούς παράγοντες, Ορμονοθεραπεία και RT. Η τρασουζουμάμπη μπορεί να χορηγηθεί μαζί με πακλιταξέλη ή καρβοπλατίνη, αλλά δεν πρέπει να δίνεται μαζί με ανθρακυκλίνες (δοξουρομπικίνη ή επιρουμπικίνη).
RT μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια κατά την αντί-HER2 θεραπεία, την Ορμονοθεραπεία και κατά την ΧΜΘ με πακλιταξέλη ή καρβοπλατίνη.
Όταν χρησιμοποιούνται και οι δύο μαζί, η ΧΜΘ συνήθως πρέπει να προηγείται της RT

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μέχρι πρόσφατα, η πάγια χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου μαστού έγκειτο στην αφαίρεση του όγκου με ολική μαστεκτομή (ΟΜ) ή ευρεία τοπική εκτομή (ΕΤΕ) και λεμφαδενικό καθαρισμό μασχάλης (ΛΚΜ) στην περίπτωση ανεύρεσης ενός ή περισσότερων θετικών λεμφαδένων φρουρών (ΛΦ). Παρόλο που η εισαγωγή της μεθόδου του ΛΦ κατέστησε μη αναγκαίο τον ΛΚΜ στις γυναίκες με αρνητικό ΛΦ, μειώνοντας έτσι σημαντικά τα ποσοστά επιπλοκών και νοσηρότητας (πχ. τον σοβαρό (20%) κίνδυνο μετεγχειρητικού λεμφοιδήματος του άνω άκρου), στις γυναίκες με ΛΦ θετικό ο ΛΚΜ εξακολουθεί να θεωρείται απαραίτητος σε πολλά Ελληνικά νοσοκομεία.

Ο ΛΚΜ αποτελούσε ιστορικά παρέμβαση ρουτίνας της σταδιοποίησης και της διαχείρισης του καρκίνου του μαστού⁹⁹. Ωστόσο, η βιοψία του ΛΦ είναι πλέον αποδεκτή ως αρχική προσέγγιση για γυναίκες με καρκίνο του μαστού σε πρώιμο στάδιο (T I-II). Κατά συνέπεια, η χρήση πλήρους ΛΚΜ για σκοπούς σταδιοποίησης σε κλινικά αρνητικούς λεμφαδένες, πλέον αντενδείκνυται αυστηρά^{4,111}.

Τα πιθανά οφέλη του ΛΚΜ για ασθενείς με κλινικά θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες περιλαμβάνουν τον τοπικό έλεγχο της νόσου (δηλαδή, την πρόληψη μασχαλιαίας υποτροπής), την προγνωστική του αξία (σταδιοποίηση της νόσου) και το ρόλο του στην επιλογή θεραπείας. Η ιστολογική εξέταση των αφαιρεθέντων λεμφαδένων του ΛΚΜ θεωρείται ότι είναι η πιο ακριβής μέθοδος για την αξιολόγηση της εξάπλωσης της νόσου στους εν λόγω λεμφαδένες. Από την άλλη, η ανατομική διαταραχή που προκαλείται από τον ΛΚΜ μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικό λεμφοίδημα, τραυματισμό νεύρων και δυσλειτουργία του ώμου, που θέτουν σε κίνδυνο τη λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής του ασθενή. Έτσι, ο ρόλος του ΛΚΜ στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού έχει αμφισβητηθεί, ιδίως σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας που λαμβάνουν ταμοξιφαίνη¹⁶⁰.

Σήμερα, ο ΛΚΜ ενδείκνυται για τους περισσότερους ασθενείς με κλινικά θετικούς σύστοιχους μασχαλιαίους λεμφαδένες, (είτε με αναρρόφηση με λεπτή βελόνα είτε με βιοψία λεμφαδένα φρουρού). Ωστόσο, η πλήρης μασχαλιαία λεμφαδενεκτομή μπορεί να μην ωφελήσει τις γυναίκες με όγκους T1 ή T2 θετικούς στους οιστρογονικούς υποδοχείς που είναι κλινικά αρνητικοί ή έχουν λιγότερους από τρεις θετικούς φρουρούς λεμφαδένες (ΛΦ), οι οποίες θα υποβληθούν σε θεραπεία με ακτινοβολία ολόκληρου του μαστού^{161,162}.

Πολλά κέντρα μαστού ανά την Ελλάδα, δεν έχουν σαφή πρωτόκολλο διαχείρισης προκειμένου να καθοριστεί εάν θα ολοκληρωθεί ή όχι ο ΛΚΜ. Η αυτονομία του ασθενούς θα πρέπει να ενσωματωθεί στη διαδικασία λήψης αποφάσεων. Η διαχείριση μιας θετικής βιοψίας ΛΦ είναι έως και σήμερα αμφιλεγόμενη και στόχος της παρούσας διατριβής είναι να διαφωτίσει την διαχείριση των μασχαλιαίων λεμφαδένων στους ασθενείς αυτούς.

Η μεγάλη αποτελεσματικότητα των νεότερων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, της ορμονοθεραπείας καθώς και των νεότερων τεχνικών της ακτινοθεραπείας οδήγησαν στην έρευνα της μη αναγκαιότητας του λεμφαδενικού καθαρισμού μασχάλης σε πρώιμα στάδια καρκίνου μαστού με ≤ 3 θετικούς λεμφαδένες φρουρούς. Πράγματι, πέντε μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες^{107-109,121,122}, σε ασθενείς με T1-2 καρκίνο μαστού που υποβλήθηκαν σε ΕΤΕ ή ΟΜ και ΛΦ έδειξαν πως δεν απαιτείται ΛΚΜ στην περίπτωση ≤ 3 θετικών λεμφαδένων φρουρών και ότι οι ασθενείς αυτές μπορούν να αντιμετωπίζονται το ίδιο αποτελεσματικά ως προς τα ποσοστά υποτροπής και συνολικής επιβίωσης αλλά με μικρότερο κίνδυνο λεμφοειδήματος και επιπλοκών, χωρίς ΛΚΜ αλλά με ακτινοβολία της σύστοιχης μασχαλιαίας χώρας με εφαπτόμενα πεδία. Σύμφωνα μάλιστα με τελευταίες μελέτες, μόνο το 40% περίπου των ασθενών με θετικό φρουρό λεμφαδένα είχε υπολειμματική νόσο στη μασχάλη^{95,102,124,163}. Οι υπόλοιποι δεν είχαν κανένα όφελος από την προσθήκη του ΛΚΜ. Έτσι, αναπτύχθηκαν διάφορα προγνωστικά νομογράμματα για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης πρόσθετων θετικών λεμφαδένων με βάση γνωστά κλινικά και παθολογικά δεδομένα που προέκυψαν από την βιοψία του ΛΦ¹⁶⁴.

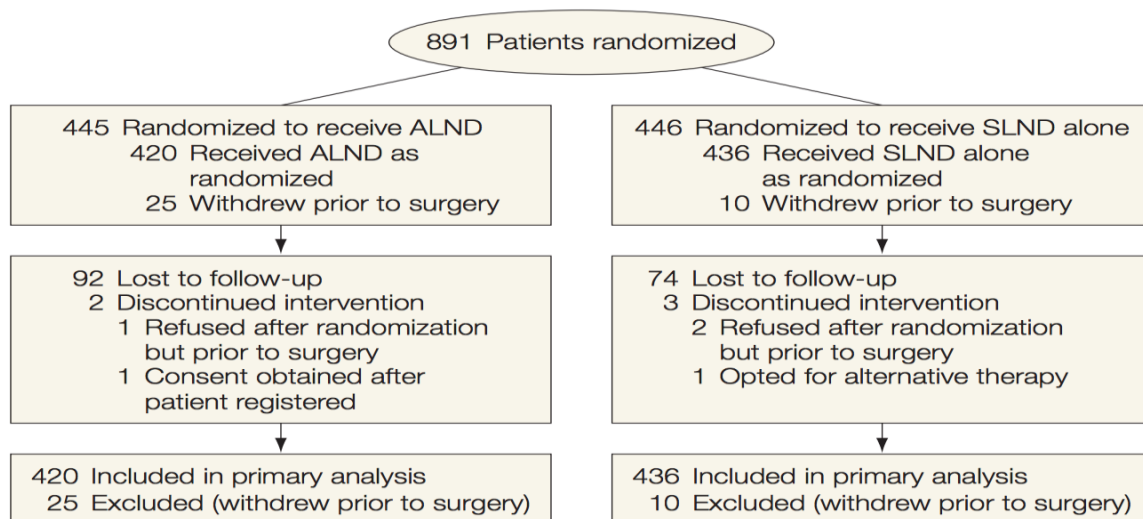
Τα περισσότερα από αυτά τα νομογράμματα περιλάμβαναν δεδομένα όπως το μέγεθος και ο αριθμός των μεταστάσεων του φρουρού λεμφαδένα (ΛΦ), η εξωλεμφαδενική επέκταση, το μέγεθος και η παρουσία λεμφαγγειακής διήθησης στον πρωτοπαθή όγκο και το μέγεθος της μεταστατικής νόσου στον ΛΦ¹⁶⁴. Ωστόσο, από αναδρομικές αναλύσεις ασθενών με θετικούς ΛΦ που υποβλήθηκαν σε ολοκληρωμένο ΛΚΜ διαπιστώθηκε ότι κανένα από αυτά δεν είναι επαρκώς αξιόπιστο για κλινική χρήση.

Τα αποτελέσματα των μελετών που δημοσιεύθηκαν τα τελευταία 8-10 χρόνια, επέτρεψαν τη διεύρυνση του φάσματος των κλινικών περιπτώσεων στις οποίες αρκεί η βιοψία του ΛΦ, όπως η παρουσία μικρομεταστάσεων σε έναν ή δύο φρουρούς λεμφαδένες, στις οποίες, μέχρι πρόσφατα, ενδεικνυόταν ο μασχαλιαίος λεμφαδενικός καθαρισμός για την

ολοκλήρωση της χειρουργικής επέμβασης. Επιπλέον, δοκιμάστηκε η εφαρμογή της μεθόδου σε πιο προχωρημένα στάδια, σε 1-2 μακρό-μεταστάσεις στο ΛΦ, αλλά με ορισμένους περιορισμούς, οι οποίοι χρήζουν περαιτέρω ερευνών.

Παρόλο λοιπόν που υπάρχουν αδιάσειστα στοιχεία που αποδεικνύουν ότι ο ΛΚΜ δεν είναι απαραίτητος στις περισσότερες γυναίκες με καρκίνο του μαστού αρχικού σταδίου που έχουν <3 θετικούς φρουρούς λεμφαδένες και οι οποίες θα λάβουν ακτινοβόληση ολόκληρου του μαστού στο πλαίσιο της θεραπείας διατήρησης του μαστού, η αντιμετώπιση αυτή δεν έχει γίνει πλήρως αποδεκτή από όλα τα κέντρα μαστού ιδίως στην Ελλάδα.

1.1 Η ΜΕΛΕΤΗ Z0011 ΤΟΥ ACOSOG¹⁰⁷



(πηγή: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial, AE. Giuliano, MD)

Μια από τις πιο πολυσυζητημένες μελέτες που δημοσιεύθηκε τον Φεβρουάριο του 2011, είναι η **μελέτη Z0011 του ACOSOG (American College of Surgeons Oncology Group)** η οποία αποτελεί έως σήμερα ορόσημο στη χειρουργική αντιμετώπιση του πρώιμου καρκίνου του μαστού. Ουσιαστικά σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει τη χρησιμότητα του συμπληρωματικού μασχαλιαίου λεμφαδενικού καθαρισμού (ΛΚΜ) σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού <5 εκ και ΘΕΤΙΚΌ φρουρό λεμφαδένα.

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 891 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε επέμβαση διατήρησης του μαστού (BCS) και είχαν 1–2 θετικούς λεμφαδένες φρουρούς. Οι ασθενείς αυτές τυχαιοποιήθηκαν ανάλογα με τη διενέργεια λεμφαδενικού καθαρισμού (445) ή όχι (446). Σχεδόν όλες οι ασθενείς έλαβαν κάποιο είδος συστηματικής θεραπείας και όλες υποβλήθηκαν σε ακτινοβολία ολόκληρου του μαστού με εφαπτόμενα πεδία. Στη συγκεκριμένη μελέτη δεν επιτράπηκε η ακτινοβολία των επιχώριων λεμφαδένων.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που ανακοινώθηκαν, η επιβίωση των ασθενών δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις δυο ομάδες ασθενών. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, οι ερευνητές συμπέραναν ότι ο συμπληρωματικός μασχαλιαίος λεμφαδενικός καθαρισμός δεν είναι απαραίτητος σε εκείνες τις ασθενείς που έχουν μέχρι δυο θετικούς λεμφαδένες φρουρούς και πρόκειται να λάβουν συστηματική θεραπεία (χημειοθεραπεία ή/και ορμονοθεραπεία) και μετεγχειρητική ακτινοβολία με εφαπτόμενα πεδία μετά από επέμβαση διατήρησης του μαστού για πρωτοπαθή καρκίνο του μαστού μεγέθους <5 εκ.

Η συγκεκριμένη μελέτη αποτέλεσε μια από τις σημαντικότερες μελέτες, καθώς άλλαξε ριζικά την έως τότε εφαρμοζόμενη πρακτική διενέργειας LKM σε όλες τις ασθενείς με θετικό λεμφαδένα φρουρού στην ταχεία βιοψία.

Έκτοτε, άλλες 3 μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες και μια μονοκεντρική, επιβεβαίωσαν τα ανωτέρω ευρήματα. Μάλιστα οι 2 εξ' αυτών αφορούσαν σε μικρομεταστάσεις στον λεμφαδένα φρουρό, διαμορφώνοντας έτσι το πρωτόκολλο θεραπείας στις ασθενείς με πρώιμο καρκίνο μαστού και ≤ 3 θετικούς φρουρούς λεμφαδένες.

Είναι σημαντικό το γεγονός ότι η γενίκευση των ευρημάτων της μελέτης έχει αμφισβητηθεί αρκετά. Καταρχήν, στα γενικά κριτήρια επιλεξιμότητας των ασθενών της μελέτης, η πλειονότητα αυτών που τυχαιοποιήθηκαν για βιοψία ΛΦ/Ακτινοθεραπεία είχαν έναν ιδιαίτερα ευνοϊκά χαρακτηριστικά όγκου-δηλαδή μικρό (T1), ER/PR θετικό καρκίνο (Luminal A) και περίπου το 40% από αυτούς είχαν μόνο μικρομετάσταση-εις στους λεμφαδένες φρουρούς. Επιπλέον, η μελέτη αυτή δεν αναφέρθηκε καθόλου στα δεδομένα ακτινοθεραπείας των ασθενών. Όμως, σε μια μεταγενέστερη ανασκόπηση ενός μικρού δείγματος των ασθενών της 2011 με διαθέσιμα δεδομένα ακτινοθεραπείας¹⁶⁵, έγινε εμφανές ότι ένα υποσύνολο ασθενών έλαβε επιπλέον τοπική ακτινοθεραπεία μασχαλιαίας χώρας, κάτι που κανονικά απαγορευόταν από το πρωτόκολλο της μελέτης. Το γεγονός αυτό

μπορεί και να συνέβαλε στο τελικό αποτέλεσμα της μελέτης υπέρ της βιοψίας του ΛΦ/Ακτινοθεραπείας. Παράλληλα, η πλειονότητα των ασθενών αφορούσαν σε ΕΤΕ, και όχι σε μαστεκτομή. Να τονισθεί επίσης πως η συγκεκριμένη μελέτη, ενώ περιελάμβανε ER θετικούς ή αρνητικούς όγκους δεν αναφέρθηκε καθόλου στο HER2 status, κάνοντας την εφαρμογή της πολύ δύσκολη στους TNBCs. Επίσης, μόνο 17% των ασθενών ήταν ER(-), άρα, αν το HER2 status ήταν επίσης διαθέσιμο, ο αριθμός των TNBCs θα ήταν στην πραγματικότητα πολύ μικρός για την αξιολόγηση της οποιαδήποτε θεραπείας σε αυτή. Τέλος, η μελέτη δεν έφθασε το προκαθορισμένο μέγεθος του αρχικά ορισθέντος δείγματος-στόχου και ένας αριθμός συμμετεχόντων χάθηκε στην παρακολούθηση.

Έτσι, παρόλο που η μελέτη Z0011 έχει αλλάξει τη χειρουργική πρακτική σε πολλά ιδρύματα, η παράλειψη του ΛΚΜ μετά από θετικό ΛΦ δεν έχει υιοθετηθεί συστηματικά παγκοσμίως. Ενώ οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας (ASCO) συνιστούν παράλειψη του ΛΚΜ σε ασθενείς με ένα ή δύο μεταστάσεις στους ΛΦ οι οποίοι υποβάλλονται σε ευρεία τοπική εκτομή και ακτινοβολία ολόκληρου του μαστού, οι κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ιατρικής Ογκολογίας (ESMO) δεν συστήνουν το ίδιο.

2. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής είναι να μελετήσει την ΜΗ υπεροχή (non-inferiority) του ΛΚΜ συγκριτικά με την βιοψία του Λεμφαδένα Φρουρού και επακόλουθη Ακτινοθεραπεία ως προς την τοπική υποτροπή και τις μετεγχειρητικές του επιπλοκές και πιο συγκεκριμένα ως προς την παρουσία λεμφοιδήματος, παραισθησίας, διαταραχών κινητικότητας του ώμου, τοπικής, περιοχικής και απομακρυσμένης υποτροπής σε γυναίκες με πρώιμο T1-2 καρκίνο μαστού που έχουν ≤ 3 θετικούς Λεμφαδένες Φρουρούς και που υποβάλλονται σε ΕΤΕ ή ΟΜ και σε μετεγχειρητική Ακτινοθεραπεία.

Ερέθισμα για την έρευνα αυτή αποτέλεσε η παραδοχή πως τα τελευταία χρόνια δεν υπάρχει κοινή πορεία στην απόφαση για αποφυγή ΛΚΜ σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο μαστού και περιορισμένες μεταστάσεις στον λεμφαδένα φρουρό στα Ελληνικά κέντρα μαστού.

3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μελέτη παρατήρησης σχεδιάστηκε και πραγματοποιήθηκε στη Μονάδα Μαστού της Χειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, τη χρονική περίοδο από τον Ιανουάριο 2018 έως τον Μάιο του 2021.

Σε αυτήν συμμετείχαν ασθενείς με καρκίνο μαστού πρώιμου σταδίου T1-II και κλινικά αρνητικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες (c N0).

Παράλληλα με την ανωτέρω μελέτη, πραγματοποιήθηκε και αναδρομική παρατήρηση όλων των ασθενών που χειρουργήθηκαν με πρώιμο καρκίνο μαστού σταδίου T I-II το χρονικό διάστημα από τον Δεκέμβριο 2015- Δεκέμβριο 2017 στη χειρουργική κλινική του ΠΓΝΙ, οι οποίοι είχαν ≤ 3 θετικούς λεμφαδένες Φρουρούς και υποβλήθηκαν είτε σε ΛΚΜ είτε σε βιοψία του ΛΦ και Ακτινοθεραπεία. Κατά συνέπεια, η ουσιαστική παρακολούθηση του συνόλου των ασθενών αφορά στο χρονικό διάστημα από Δεκέμβριο 2015- Μάιο 2021.

Όλοι οι ασθενείς χειρουργήθηκαν στη Χειρουργική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, όπως ήδη αναφέρθηκε. Η επέμβαση μαστού που πραγματοποιήθηκε ήταν είτε Ολική Μαστεκτομή (ΟΜ) είτε Ευρεία Τοπική Εκτομή (ΕΤΕ). Οι ασθενείς υποβλήθηκαν αναλόγως των ιστολογικών ευρημάτων του όγκου τους σε μετεγχειρητική Χημειοθεραπεία ή/και Ορμονοθεραπεία καθώς και Ακτινοθεραπεία, σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN^{144,166,167}. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν οι ασθενείς που έλαβαν νέο-επικουρική θεραπεία.

Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Έρευνας και Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

Στην μελέτη αυτή εντάχτηκαν συνολικά 99 ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 18 ετών και μέση ηλικία τα 62 έτη με ιστολογικά επιβεβαιωμένο πρώιμο καρκίνο μαστού σταδίου T1-II (cT<5cm) και κλινικά μη ψηλαφητούς μασχαλιαίους λεμφαδένες (cN0). Οι ανωτέρω ασθενείς υποβλήθηκαν σε ταχεία βιοψία του Λεμφαδένα Φρουρού διεγχειρητικά. Οι ασθενείς στη συνέχεια χωρίστηκαν με τυχαιοποίηση μέσω προγράμματος στατιστικής ανάλυσης σε δυο κατηγορίες 1:1, 24 ώρες προτού χειρουργηθούν. Οι 47 ασθενείς, οι οποίοι χειρουργήθηκαν για πρώιμο καρκίνο μαστού με περιορισμένες μεταστάσεις στο ΛΦ, το διάστημα Δεκέμβριο 2015-Δεκέμβριο 2017, μελετήθηκαν αναδρομικά ως προς τις ίδιες παραμέτρους.

Η ομάδα ελέγχου περιελάβανε τους ασθενείς που στην ταχεία βιοψία του ΛΦ και σε περίπτωση θετικού λεμφαδένα ακολούθησε ΛΚΜ σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία/ορμονοθεραπεία. Η ομάδα ασθενών περιελάβε τους ασθενείς που είχαν ≤ 3 θετικούς ΛΦ στην ταχεία βιοψία και διεγχειρητικά δεν προχώρησαν σε ΛΚΜ αλλά ακολούθησαν το πρωτόκολλο μετεγχειρητικής ακτινοβολίας με σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία/ορμονοθεραπεία. Οι ασθενείς που παρατηρήθηκαν αναδρομικά χωρίστηκαν με τον ίδιο τρόπο σε δύο ομάδες (ομάδα ΛΚΜ και ομάδα ΛΦ) και μελετήθηκαν ως προς τις ίδιες παραμέτρους. Συμπεριλήφθηκαν επίσης και οι ασθενείς εκείνοι, που ενώ η ταχεία βιοψία ήταν αρνητική ή μη ξεκάθαρη, στην ιστολογική εξέταση ο ΛΦ χαρακτηρίστηκε ως θετικός.

Η σήμανση του ΛΦ έγινε σε όλους ανεξαιρέτως τους ασθενείς διεγχειρητικά, αποκλειστικά με τη μέθοδο Blue Pattern (BP) χωρίς ραδιοϊσότοπα, τακτική που εφαρμόζεται με μεγάλη επιτυχία (Ακρίβεια 97%) στη χειρουργική κλινική τα τελευταία 7 έτη. Όλοι οι ασθενείς με αρνητικούς ΛΦ αυτόματα εξαιρέθηκαν από την μελέτη.

Στα πλαίσια της συνδυασμένης θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών, όλοι οι ασθενείς της μελέτης μας έλαβαν πρώτα μετεγχειρητική Χημειοθεραπεία(+στοχευμένη HER2 θεραπεία αν ήταν HER2 θετικοί) και ύστερα Ακτινοθεραπεία. Αναλόγως την παρουσία θετικών ή μη ορμονικών υποδοχέων, ορισμένοι κατόπιν έλαβαν και Ορμονοθεραπεία, βάσει των παγκόσμιων οδηγιών.

Συγκεκριμένα, αναλόγως του είδους του χειρουργείου: για τις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε Ευρεία Τοπική Εκτομή, έλαβαν Ακτινοβολία ολόκληρου του μαστού (WBRT) και αναλόγως του αριθμού των θετικών Λεμφαδένων φρουρών (πχ 2-3 θετικοί) και τα χαρακτηριστικά του όγκου (luminal B, τριπλά αρνητικοί) έλαβαν συνδυαστικά boost δόση(=ενισχυτική δόση:10 Gy) και επιπλέον ακτινοβολία στην υπερ/υποκλείδια χώρα. Για τις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε Ολική Μαστεκτομή, έλαβαν ακτινοβολία θωρακικού τοιχώματος συνδυαστικά με ακτινοβόληση της υπερ/υποκλείδιας χώρας καθώς και κατά μήκος των έσω μαστικών λεμφαδένων ή του σύστοιχου μασχαλιαίου βόθρου, αναλόγως του κίνδυνου υποτροπής. Ουσιαστικά δηλαδή, ανάλογα με το στάδιο και την τοπολογία της νόσου επιλέχθηκε και η ακτινοβόληση των λεμφαδενικών ομάδων, είτε επρόκειτο για το επίπεδο I-III των μασχαλιαίων λεμφαδένων, είτε για τους

υπερκλείδιους ή τους έσω μαστικούς. Στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΛΚΜ, δεν πραγματοποιήθηκε η ενισχυτική δόση/ακτινοβολήση μασχαλιαίας χώρας, στην πλειονότητα των περιπτώσεων.

Το κύριο πεδίο ακτινοβολήσης αποτελούνταν από εφαιπόμενα πεδία που εκτείνονταν ακριβώς κάτω από το βραχιόνιο πλέγμα. Αυτό διασφάλισε την κάλυψη του επιπέδου I και στην πλειοψηφία των ασθενών, ένα μέρος του επιπέδου II της μασχάλης ιδίως σε ασθενείς με ευνοϊκά χαρακτηριστικά όγκου οι οποίοι δεν έλαβαν επιπλέον ακτινοβολήση της σύστοιχης μασχάλης. Στο σημείο αυτό να τονισθεί ότι σε κάθε ασθενή υπήρξε εξατομίκευση της Ακτινοθεραπείας αναλόγως του είδους του χειρουργείου και των χαρακτηριστικών του όγκου του.

Το κλασικό σχήμα κλασματοποίησης που χρησιμοποιήθηκε, ήταν αυτό όπου χορηγήθηκε είτε συνολική δόση 50 Gy σε 25 συνεδρίες των 2 Gy, είτε 40-42.5 Gy διαιρεμένο σε 15-16 συνεδρίες. Ενισχυτικές δόσεις, όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, χορηγήθηκαν σε ασθενείς με μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής. Συνήθως αυτές ήταν 10- 16 Gy χωρισμένες σε 4-8 συνεδρίες.

Για όλα τα περιστατικά καταγράφηκαν τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά (ηλικία, φύλο), το είδος της επέμβασης, τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του όγκου, οι κατάσταση των ορμονικών υποδοχέων ER/PR και HER-2, καθώς και αναλυτικές μετεγχειρητικές επιπλοκές στην σύστοιχη μασχαλιαία χώρα: παρουσία λεμφοιδήματος (>3εκ), μετεγχειρητικός πόνος με παραισθησίες/αιμωδίες άνω άκρου, περιορισμός κινητικότητας ώμου και τοπική υποτροπή της σύστοιχης μασχάλης. Κατά την μετεγχειρητική παρακολούθηση, όλοι οι ασθενείς εξετάσθηκαν και ελέγχθηκαν για τυχόν παρουσία λεμφοιδήματος >3εκ, κατάσταση της κινητικότητας του σύστοιχου ώμου, αναφερόμενο άλγος άνω άκρου καθώς και παρουσία ή μη τοπικής υποτροπής της νόσου. Οι ασθενείς που μελετήθηκαν αναδρομικά, εξετάσθηκαν με τον ίδιο ακριβώς τρόπο.

Πιο συγκεκριμένα, για τον ακριβή υπολογισμό του περιορισμού του εύρους της κινητικότητας του ώμου, της περιγραφής του άλγους και του βαθμού διαφοράς του λεμφοιδήματος του άνω άκρου συγκριτικά με το έτερο άνω άκρο, χρησιμοποιήσαμε το

διεθνώς αναγνωρισμένο σύστημα μέτρησης FACT-B+4¹⁶⁸. Το συγκεκριμένο σύστημα μέτρησης, που εξελίσσεται διαρκώς από το 1987, ξεκίνησε με τη δημιουργία ενός γενικού βασικού μέτρου που ονομάζεται Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B). Το FACT-B (στην έκδοση 4 από το 1997) είναι λειτουργική αξιολόγηση της θεραπείας του καρκίνου του μαστού μέσω μιας συλλογής ερωτήσεων προκειμένου να αξιολογηθεί η σωματική και λειτουργική ευεξία των ασθενών αυτών. Το ερωτηματολόγιο είναι τόσο συγκεκριμένο όσο χρειάζεται για να καταγράψει τα κλινικά σημαντικά προβλήματα που σχετίζονται με μια δεδομένη κατάσταση ή σύμπτωμα, όπως παράδειγμα το λεμφοίδημα >3εκ ή ο περιορισμός της κινητικότητας του ώμου.

Οι ασθενείς που μελετήθηκαν αναδρομικά από το χρονικό διάστημα Δεκέμβριος 2015 έως και Δεκέμβριος 2017 εντοπίστηκαν από βάση δεδομένων και αναζήτηση φακέλων και ιστορικού. Στην μελέτη εντάχθηκαν εκείνοι που είχαν πρώιμο καρκίνο μαστού (T I-II) και στο αποτέλεσμα της ιστολογικής εξέτασης ο ΛΦ περιγράφονταν ως 'ταχεία θετική' και στους οποίους εκτελέσθηκε είτε ΛΚΜ είτε μόνο βιοψία ΛΦ. Εντάχθηκαν επίσης και οι ασθενείς που ενώ αρχικά η ταχεία βιοψία χαρακτηρίστηκε ως 'αρνητική' ή 'αμφίβολη', η μετέπειτα ιστολογική εξέταση κατέδειξε θετικό/ούς (≤ 3) ΛΦ. Καταγράφηκαν επίσης αναδρομικά όλα τα κλινικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά του όγκου τους. Όλοι αυτοί οι ασθενείς εξετάστηκαν μία μόνο φορά για τις ίδιες παραμέτρους (λεμφοίδημα, κινητικότητα ώμου, τοπική υποτροπή μασχάλης και νευροπαθητικό άλγος) με το ίδιο ερωτηματολόγιο.

FACT-B + 4 (Version 4)

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

ADDITIONAL CONCERNS		Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much
Q11	I have been short of breath.....	0	1	2	3	4
Q12	I am self-conscious about the way I dress.....	0	1	2	3	4
Q13	One or both of my arms are swollen or tender.....	0	1	2	3	4
Q14	I feel sexually attractive.....	0	1	2	3	4
Q15	I am bothered by hair loss.....	0	1	2	3	4
Q16	I worry that other members of my family might someday get the same illness I have.....	0	1	2	3	4
Q17	I worry about the effect of stress on my illness.....	0	1	2	3	4
Q18	I am bothered by a change in weight.....	0	1	2	3	4
Q19	I am able to feel like a woman.....	0	1	2	3	4
Q20	I have certain parts of my body where I experience pain....	0	1	2	3	4
Q26	On which side was your breast operation? Left Right (please circle one)					
Q10	Movement of my arm on this side is painful.....	0	1	2	3	4
Q11	I have a poor range of arm movements on this side.....	0	1	2	3	4
Q12	My arm on this side feels numb.....	0	1	2	3	4
Q13	I have stiffness of my arm on this side.....	0	1	2	3	4

(Πηγή: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphedema, <https://www.facit.org/measures/FACT-B%2B4>)

Λόγω του ατομικού περιορισμού εξαιτίας της πανδημίας από τον ιό COVID-19, από τον Μάρτιο 2019 έως και τον Μάιο του 2021, η παρακολούθηση των ασθενών τροποποιήθηκε και έγινε εξ αποστάσεως.

Στατιστική ανάλυση^{169,170}

Για την περιγραφή των συνεχών μετρήσεων όπως η ηλικία και ο αριθμός των θετικών λεμφαδένων χρησιμοποιήθηκαν μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις, ενώ για την περιγραφή των κατηγορικών παραμέτρων όπως οι κύριες εκβάσεις χρησιμοποιήθηκαν πλήθη και ποσοστά. Πραγματοποιήθηκαν έλεγχοι Mann Whitney για δύο ανεξάρτητα δείγματα για την διαφοροποίηση των συνεχών μετρήσεων ανάλογα με την κάθε έκβαση μετά από ελέγχους κανονικότητας με το κριτήριο Shapiro Wilk. Για την εξέταση των σχέσεων μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο Έλεγχος ανεξαρτησίας Pearson Chi Square αλλά και ο έλεγχος Fisher's Exact σε περιπτώσεις μη πλήρωσης των προϋποθέσεων του πρώτου. Για την στάθμιση των αποτελεσμάτων της επίδρασης του είδους επέμβασης στις κύριες εκβάσεις εφαρμόστηκαν μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό SPSS v26.0 και το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε ίσο με 0,05 σε όλες τις περιπτώσεις.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη που διεξάχθηκε καταγράφηκαν συνολικά 99 ασθενείς με πρώιμο καρκίνο μαστού T1-2 και ≤ 3 μεταστάσεις στο ΛΦ, που χειρουργήθηκαν στη σύστοιχη μασχάλη είτε με ΛΚΜ ή βιοψία ΛΦ σε αναλογία 43,4% (n=43) και 56,6% (n=56).

Ως Κύριες εκβάσεις προσδιορίστηκαν τα εξής:

- ΤΟΠΙΚΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΜΑΣΧΑΛΗΣ
- ΛΕΜΦΟΙΔΗΜΑ (>3εκ)

Και ως Δευτερεύουσες εκβάσεις:

- ΑΛΓΟΣ ΑΝΩ ΑΚΡΟΥ
- ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ ΩΜΟΥ

ενώ καταγράφηκαν δημογραφικά χαρακτηριστικά και συγκεκριμένα το φύλο και η ηλικία.

Παράλληλα καταγράφηκαν τα χαρακτηριστικά των όγκων του κάθε ασθενή:

- ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ
- GRADE
- ΠΟΛΥΕΣΤΙΑΚΟΣ ΟΓΚΟΣ ή ΟΧΙ
- ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΕΣ ΕΣΤΙΕΣ
- INSITU ΕΣΤΙΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ
- ER/PR ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ
- HER2 ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ
- ΜΕΓΕΘΟΣ ΟΓΚΟΥ
- TNM stage

Και τα χαρακτηριστικά του χειρουργείου:

- Αριστερό / δεξί άνω άκρο
- Είδος επέμβασης στο μαστό (Ολική Μαστεκτομή ή Ευρεία Τοπική Εκτομή)
- Θετικοί λεμφαδένες φρουροί στο σύνολο αυτών που εξετάστηκαν με την ταχεία βιοψία

Καταγράφηκαν επίσης για τις επεμβάσεις ΛΚΜ ο αριθμός των θετικών λεμφαδένων επί του συνόλου, καθώς και το σύνολο των εξαιρεθέντων λεμφαδένων ενώ για τις επεμβάσεις ΛΦ η μικροσκοπική (εστιακή) διήθηση του λεμφαδένα φρουρού στο πέριξ λίπος, η παρουσία μικρομετάστασης των λεμφαδένων φρουρών και η παρουσία μεμονωμένων καρκινικών κυττάρων στον ΛΦ.

Οι ασθενείς ήταν κυρίως γυναίκες, με καταγραφή μόλις 2 ανδρών, ενώ η μέση ηλικία τους ήταν 61,9 έτη. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των επεμβάσεων και των όγκων ανεξάρτητα από το είδος της επέμβασης της μασχάλης(ΛΚΜ ή ΛΦ). Ο συχνότερα καταγεγραμμένος ιστολογικός τύπος είναι ο NST που αφορά σε 73 ασθενείς, ενώ οι περισσότεροι όγκοι είναι GRADE 2 (63,6%). Από το σύνολο μόνο 7 ήταν πολυεστιακοί. Συνολικά εντοπίστηκαν επίσης νεοπλασματικές εστίες περινευρικής ή περιαγγειακής διήθησης σε 42 ασθενείς (42,4%) και εκτεταμένες εστίες in situ καρκινώματος (είτε DCIS ή LCIS) σε 61 (61,6%). Ως προς τους ER/PR υποδοχείς καθώς και τον HER2 υποδοχέα, οι ασθενείς ήταν θετικοί σε 75 και 31 περιπτώσεις αντίστοιχα.

		N	%
AP / ΔΕ	AP	47	47,5%
	ΔΕ	52	52,5%
Είδος χειρουργείου	ΕΤΕ	51	51,5%
	ΟΜ	48	48,5%
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΤΑΧΕΙΑΣ ΒΙΟΨΙΑΣ	Αρνητική	23	23,2%
	Θετική	76	76,8%
ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ	NST	73	73,7%
	Θηλώδες	3	3,0%
	Λοβιακό	15	15,2%
	Μεικτό	8	8,1%
GRADE	1	14	14,1%
	2	63	63,6%
	3	22	22,2%
ΠΟΛΥΕΣΤΙΑΚΟΣ ΟΓΚΟΣ	Όχι	92	92,9%
	Ναι	7	7,1%
ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΕΣ ΕΣΤΙΕΣ ΠΕΡΙΝΕΥΡΙΚΗΣ Ή ΠΕΡΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗΣ	Όχι	57	57,6%
	Ναι	42	42,4%
ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΝ ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΕΣ ΕΣΤΙΕΣ IN SITU ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ	Όχι	38	38,4%
	Ναι	61	61,6%
ER/ PR (+)	Όχι	24	24,2%
	Ναι	75	75,8%
HER-2 (+)	Όχι	68	68,7%
	Ναι	31	31,3%

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των επεμβάσεων και των όγκων στο σύνολο των ασθενών

Στον πίνακα 2 παρουσιάζεται η ταξινόμηση των ασθενών σύμφωνα με το TNM stage για το σύνολό τους, ενώ στον πίνακα 3 που ακολουθεί φαίνεται ότι η μέση τιμή του μεγέθους των όγκων που καταγράφηκαν (σε εκατοστά) είναι 2,2 με τυπική απόκλιση 1,18, ενώ το ελάχιστο και μέγιστο μέγεθος ήταν 0,7 και 7,5 εκατοστά αντίστοιχα.

TNMStage		
	Συχνότητα	%
T1bN1a	7	7,1
T1cN0(i+)	2	2,0
T1cN1a	41	41,4
T2N0(i+)	3	3,0
T2N1a	38	38,4
T3N0(i+)	2	2,0
T3N1a	5	5,1
T4N1a	1	1,0
Total	99	100,0

Πίνακας 2. Ταξινόμηση TNM για το σύνολο των ασθενών

ΜΕΓΕΘΟΣ ΟΓΚΟΥ	
Mean	2,200
Std. Deviation	1,18
Minimum	,7
Maximum	7,5

Πίνακας 3. Μέγεθος των όγκων για το σύνολο των ασθενών

Επιπλέον χαρακτηριστικά επεμβάσεων ΛΦ

Στον πίνακα 4 φαίνονται τα χαρακτηριστικά των ασθενών με επέμβαση ΛΦ όπου μικροσκοπική (εστιακή) επέκταση της διήθησης στο περίξ λίπος εντοπίστηκε σε 10 ασθενείς, ενώ μικρομετάσταση σε 15. Παρουσία μεμονομένων καρκινικών κυττάρων (i+) καταγράφηκε σε 7 ασθενείς σύμφωνα με τα στοιχεία που παρουσιάζονται στον πίνακα 4.

		N	%
ΛΦ: ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ (ΕΣΤΙΑΚΗ) ΕΠΕΚΤΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗΣ ΣΤΟ ΠΕΡΙΞ ΛΙΠΟΣ	Όχι	46	82,14
	Ναι	10	17,86
ΜΙΚΡΟΜΕΤΑΣΤΑΣΗ ΛΦ	Όχι	41	73,21
	Ναι	15	26,79
ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΩΝ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΛΦ	Όχι	49	87,50
	Ναι	7	12,50

Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά των ασθενών με επέμβαση ΛΦ

Επιπλέον χαρακτηριστικά ΛΚΜ

Σχετικά με τους ασθενείς με επέμβαση ΛΚΜ ο μέσος αριθμός των θετικών λεμφαδένων επί του συνόλου ΛΚΜ ήταν 1,86 με τυπική απόκλιση 0,941 ενώ το σύνολο των εξαιρεθέντων λεμφαδένων ήταν κατά μέσο όρο 11,86 με τυπική απόκλιση 3,76

Descriptive Statistics					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
ΑΡΙΘΜΟΣ (+) ΛΕΜΦΑΔΕΝΩΝ ΕΠΙ ΤΟΥ ΣΥΝΟΛΟΥ ΛΚΜ	43	1	5	1,86	,941
ΣΥΝΟΛΟ ΕΞΑΙΡΕΘΕΝΤΩΝ ΛΕΜΦΑΔΕΝΩΝ	43	8	30	11,86	3,76

Πίνακας 5. Χαρακτηριστικά των ασθενών με επέμβαση ΛΚΜ

Διαφοροποίηση των χαρακτηριστικών των ασθενών ανάλογα με το χειρουργείο.

Στη συνέχεια εξετάζονται διαφοροποιήσεις των ασθενών ανάλογα με τα δημογραφικά και άλλα χαρακτηριστικά των ασθενών και των επεμβάσεων.

Από την ανάλυση, και σύμφωνα με τα στοιχεία του πίνακα 6, δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφοροποιήσεις και η μέση ηλικία των ασθενών των δύο ομάδων είναι κοντά στα 62 έτη ($p=0,800$).

Group Statistics						
	Είδος χειρουργείου	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	p-value
Ηλικία	ΛΚΜ	43	61,51	13,698	2,089	0,800
	ΛΦ	56	62,21	13,564	1,813	

Πίνακας 6. Διαφορές στην ηλικία ανάλογα με την επέμβαση

Στον πίνακα 7 φαίνονται τα ποσοστά των απαντήσεων για τα χαρακτηριστικά του όγκου και η διαφοροποίησή τους ανάλογα με το είδος του χειρουργείου. Από τους ελέγχους ανεξαρτησίας που διεξάχθηκαν προκύπτει ότι για κανένα από τα χαρακτηριστικά αυτά δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο χειρουργείων. Τα p-values για κάθε ένα από αυτά παρουσιάζονται στην τελευταία στήλη του πίνακα 7.

		Είδος χειρουργείου				p
		ΛΚΜ		ΛΦ		
		N	%	N	%	
AP / ΔΕ	AP	23	53,5	24	42,9	0,294
	ΔΕ	20	46,5	32	57,1	
ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ	NST	33	76,7	40	71,4	0,628 ^F
	Θηλώδες	2	4,7	1	1,8	
	Λοβιακό	6	14,0	9	16,1	
	Μεικτό	2	4,7	6	10,7	
GRADE	1	7	16,3	7	12,5	0,818
	2	26	60,5	37	66,1	
	3	10	23,3	12	21,4	
ΠΟΛΥΕΣΤΙΑΚΟΣ ΟΓΚΟΣ	Όχι	40	93,0	52	92,9	1,000 ^F
	Ναι	3	7,0	4	7,1	
ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΕΣ ΕΣΤΙΕΣ ΠΕΡΙΝΕΥΡΙΚΗΣ Ή ΠΕΡΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗΣ	Όχι	22	51,2	35	62,5	0,307
	Ναι	21	48,8	21	37,5	
ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΝ ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΕΣ ΕΣΤΙΕΣ IN SITU ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ	Όχι	15	34,9	23	41,1	0,530
	Ναι	28	65,1	33	58,9	
ER/ PR (+)	Όχι	13	30,2	11	19,6	0,223
	Ναι	30	69,8	45	80,4	
HER-2 (+)	Όχι	28	65,1	40	71,4	0,502
	Ναι	15	34,9	16	28,6	

Πίνακας 7. Χαρακτηριστικών των όγκων ανά επέμβαση ^FFisher's exact test

Εξετάζονται στη συνέχεια οι διαφοροποιήσεις στο TNM stage. Από τα ποσοστά του πίνακα 8 φαίνεται ότι τα στάδια των ασθενών είναι παρόμοια στις δύο επεμβάσεις. Ο έλεγχος ανεξαρτησίας επαληθεύει ότι η διαφορά στην κατανομή των σταδίων δεν είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,290$).

TNM stage * Είδος χειρουργείου Crosstabulation								
		Είδος χειρουργείου				Total		p
		ΛΚΜ		ΛΦ				
TNM stage		N	%	N	%	N	%	
	T1bN1a	4	9,3%	3	5,4%	7	7,1%	
	T1cN0(i+)	0	0,0%	2	3,6%	2	2,0%	
	T1cN1a	20	46,5%	21	37,5%	41	41,4%	
	T2N0(i+)	0	0,0%	3	5,4%	3	3,0%	
	T2N1a	18	41,9%	20	35,7%	38	38,4%	0,290
	T3N0(i+)	0	0,0%	2	3,6%	2	2,0%	
	T3N1a	1	2,3%	4	7,1%	5	5,1%	
	T4N1a	0	0,0%	1	1,8%	1	1,0%	
		43	100,0%	56	100,0%	99	100,0%	

Πίνακας 8. TNM stage ανάλογα με το είδος της επέμβασης

Ούτε και σχετικά με το μέγεθος των όγκων υπάρχουν διαφορές μεταξύ των δύο ειδών επεμβάσεων ($p=0,071$, Πίνακας 9).

Group Statistics							
ΜΕΓΕΘΟΣ ΟΓΚΟΥ	Είδος χειρουργείου	N	Mean	Std. Deviation	Median	IQR	p
	ΛΚΜ	43	1,933	,8747	1,8	1,4 – 2,2	0,071 ^{MW}
	ΛΦ	56	2,405	1,3474	2,15	1,43 – 2,78	

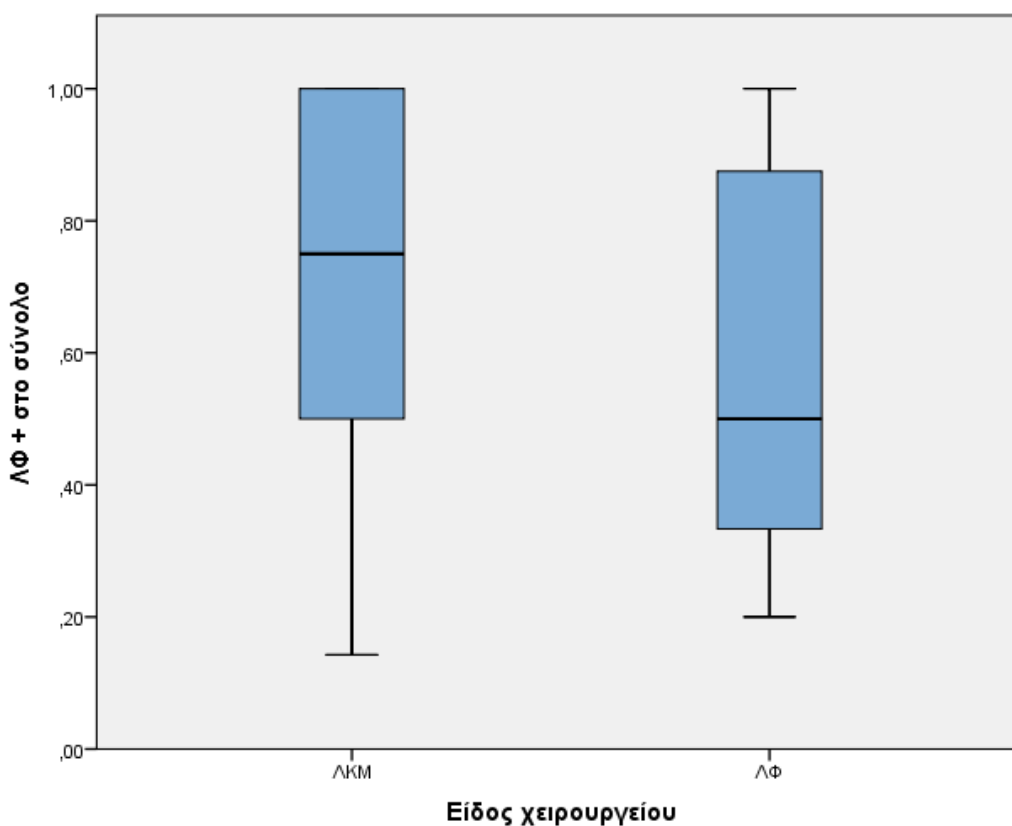
Πίνακας 9. Διαφορές στο μέγεθος του όγκου ανάλογα με το είδος της επέμβασης ^{MW} Mann Whitney test

Σχετικά με το πλήθος των θετικών λεμφαδένων, επι του συνόλου που εξετάστηκαν και του ποσοστού των θετικών στο σύνολο που εντοπίστηκαν, στατιστικά σημαντικές διαφορές βρέθηκαν στα ποσοστά των θετικών μόνο ($p=0,015$) μεταξύ των δυο επεμβάσεων, ενώ η διαφορά στο πλήθος των θετικών ήταν οριακά μη σημαντική ($p=0,054$)

	Είδος χειρουργείου	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	p- value
ΛΦ (+)	ΛΚΜ	43	1,74	,819	,125	0,054 ^{MW}
	ΛΦ	56	1,43	,628	,084	
ΛΦ total	ΛΚΜ	43	2,77	1,342	,205	0,340 ^{MW}
	ΛΦ	56	2,95	1,257	,168	
ΛΦ + στο σύνολο	ΛΚΜ	43	,7068	,29281	,04465	0,015 ^{MW}
	ΛΦ	56	,5634	,28456	,03803	

Πίνακας 10. Διαφορές στο πλήθος και το ποσοστό των θετικών λεμφαδένων ανάλογα με το είδος της επέμβασης^{MW} Mann Whitney test

Η διαφορά στο πλήθος των θετικών λεμφαδένων αποδίδεται σχηματικά από το Γράφημα 1.



Γράφημα 1. Διαφορές στο ποσοστό των θετικών λεμφαδένων ανάλογα με το είδος της επέμβασης

Εκβάσεις

Οι κύριες εκβάσεις που καταγράφηκαν αποδίδονται από τον πίνακα 11. Συγκεκριμένα φαίνεται ότι οι ασθενείς με λεμφοίδημα μεγαλύτερο των 3 εκατοστών ήταν συνολικά 30 (30,3%), με μειωμένη κινητικότητα ώμου 26 (26,3%), με τοπική υποτροπή μασχάλης μόλις 1, και 43 με άλγος άνω άκρου. Ενδεχομένως να υπάρχει πιθανή υπερέτιμηση του συνόλου των ασθενών με λεμφοίδημα, λόγω του γεγονότος ότι σε ορισμένους η εξέταση έγινε μέσω τηλεφωνικής συνομιλίας και όχι δια ζώσης.

		N	%
ΛΕΜΦΟΙΔΗΜΑ (>3εκ)	Όχι	69	69,7%
	Ναι	30	30,3%
ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ ΩΜΟΥ	ΚΦ	73	73,7%
	Μειωμένη	26	26,3%
ΤΟΠΙΚΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΜΑΣΧΑΛΗΣ	Όχι	98	99,0%
	Ναι	1	1,0%
ΑΛΓΟΣ ΑΝΩ ΑΚΡΟΥ	Όχι	56	56,6%
	Ναι	43	43,4%

Πίνακας 11. Κύριες εκβάσεις

Εκβάσεις ανά χειρουργείο

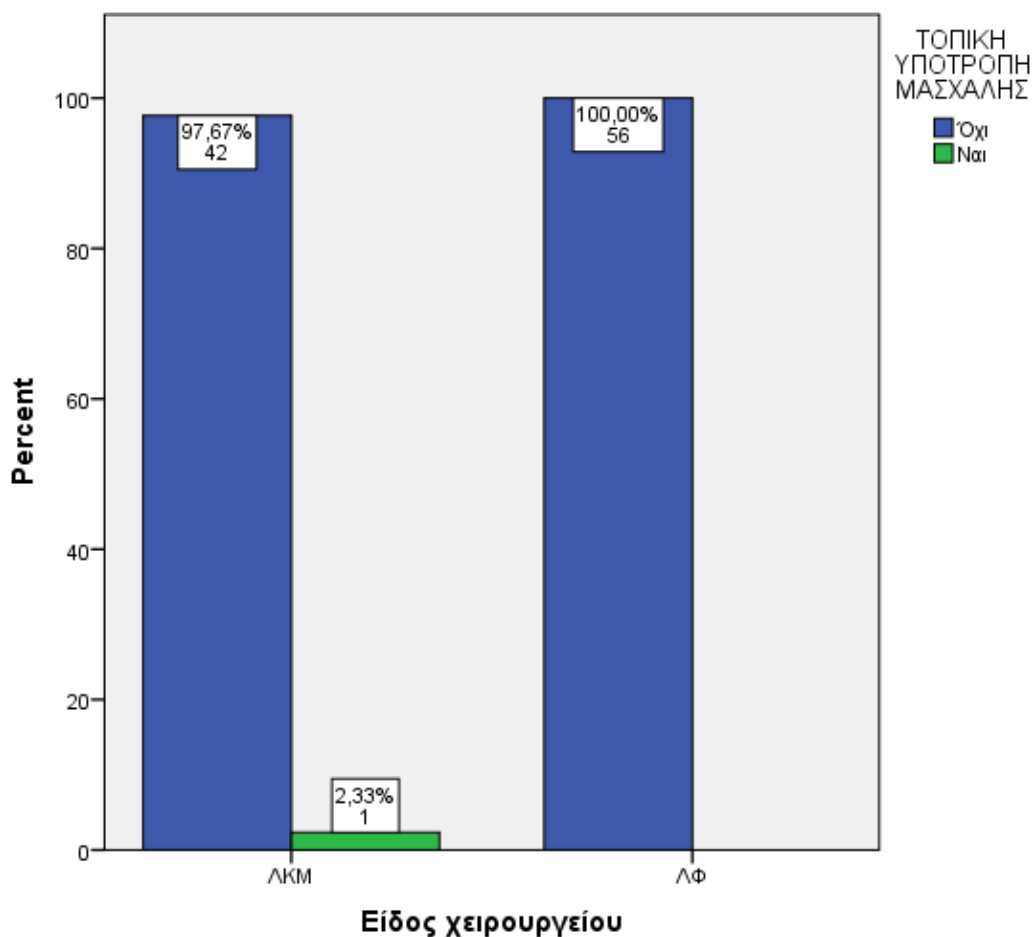
Κύριος στόχος της μελέτης είναι η εξέταση των διαφοροποιήσεων των κύριων εκβάσεων μεταξύ των δύο ειδών επέμβασης και η στάθμιση των διαφορών αυτών ανάλογα με τις παραμέτρους ER/PR και HER2.

ΤΟΠΙΚΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΜΑΣΧΑΛΗΣ

Από τον πίνακα 12 φαίνεται ότι από το σύνολο των 43 επεμβάσεων που πραγματοποιήθηκαν με ΛΚΜ, σε 1 ασθενή (2,3%) εμφανίστηκε τοπική υποτροπή μασχάλης στο πρώτο έτος και σε κανένα (0%) στο σύνολο των 56 ΛΦ επεμβάσεων. Η διαφορά αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική ($p= 0,195$) και όπως φαίνεται από το συγκριτικό ραβδόγραμμα του γραφήματος 4, η πιθανότητα τοπικής υποτροπής της σύστοιχης μασχάλης είναι ισότιμα ανάλογη στα δύο είδη επεμβάσεων

		Είδος χειρουργείου			
		ΛΚΜ	ΛΦ	Total	
ΤΟΠΙΚΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΜΑΣΧΑΛΗΣ	Όχι	N	42	56	98
		%	97,7%	100,0%	99,0%
	Ναι	N	1	0	1
		%	2,3%	0,0%	1,0%
Total		N	43	56	99
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Πίνακας 12. Πίνακας συνάφειας για την τοπική υποτροπή μασχάλης στο πρώτο έτος στα είδη χειρουργείου



Γράφημα 2. Τοπική υποτροπή μασχάλης στα είδη χειρουργείου

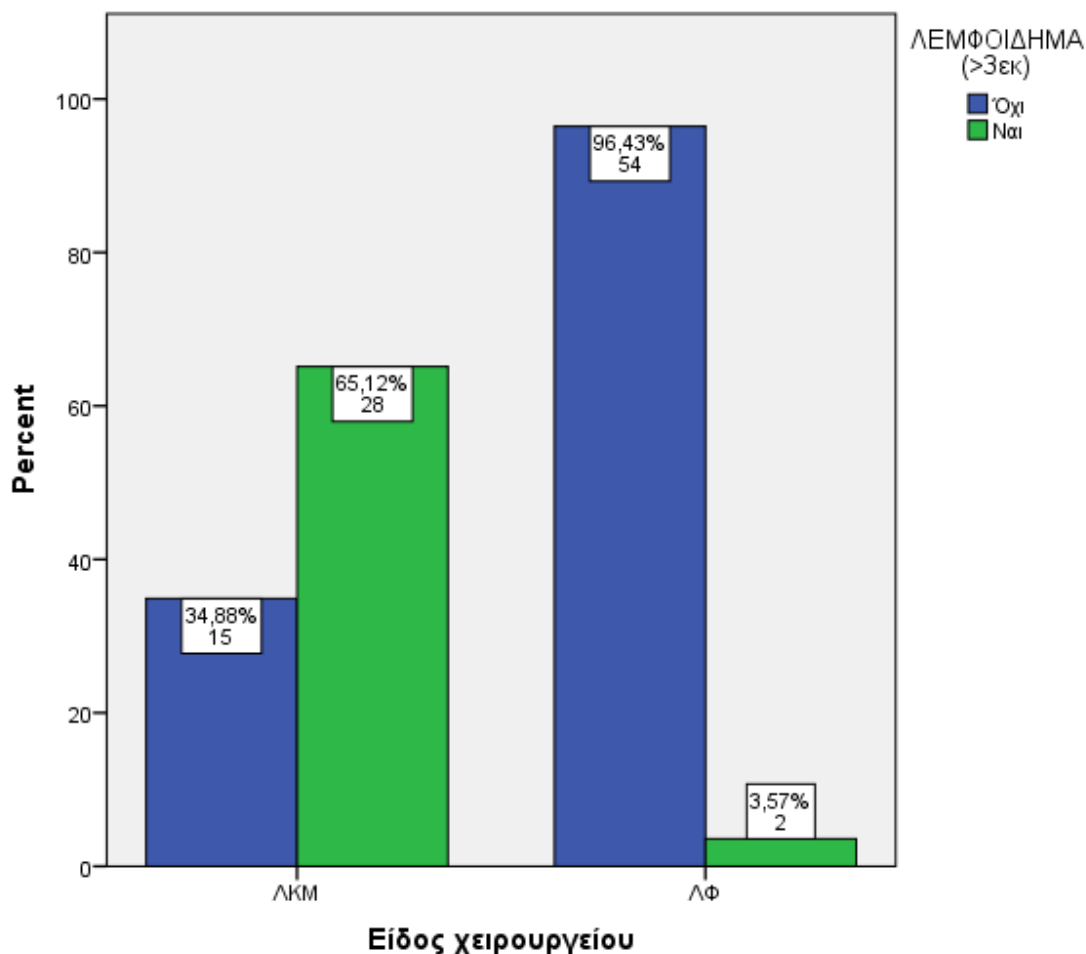
ΛΕΜΦΟΙΔΗΜΑ (>3εκ)

Από τον πίνακα 13 φαίνεται ότι από το σύνολο των 43 επεμβάσεων που πραγματοποιήθηκαν με ΛΚΜ, στις 28 (65,1%) εμφανίστηκε λεμφοίδημα >3 εκατοστών σε αντίθεση με τις 2 (3,6%) περιπτώσεις ασθενών που εμφάνισαν λεμφοίδημα >3 εκατοστών στο σύνολο των 56 ΛΦ επεμβάσεων. Η διαφορά αυτή είναι στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$) και όπως φαίνεται από το συγκριτικό ραβδόγραμμα του γραφήματος 2, η πιθανότητα λεμφοιδήματος > 3 εκατοστών είναι σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με επέμβαση ΛΚΜ.

			Είδος χειρουργείου		
			ΛΚΜ	ΛΦ	Total
ΛΕΜΦΟΙΔΗΜΑ (>3εκ)	Όχι	N	15	54	69
		%	34,9%	96,4%	69,7%
	Ναι	N	28	2	30
		%	65,1%	3,6%	30,3%
Total		N	43	56	99
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Πίνακας 13. Πίνακας συνάφειας για την εμφάνιση λεμφοιδήματος στα είδη χειρουργείου

Συγκεκριμένα το odds ratio (OR) για την εκτίμηση αυτή είναι 50 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 10,75 – 250. Η πιθανότητα εμφάνισης / μη εμφάνισης λεμφοιδήματος > 3 εκατοστών εκτιμάται δηλαδή ότι είναι 50 φορές μεγαλύτερη στους ασθενείς που έκαναν ΛΚΜ συγκριτικά με τους ασθενείς που έκαναν ΛΦ.



Γράφημα 3. Εμφάνιση λεμφοιδήματος στα είδη χειρουργείου

Ελέγχοντας για την επίδραση των παραμέτρων ER/PR και HER2 στην εκτίμηση αυτή μέσα από τον έλεγχο της λογιστικής παλινδρόμησης προκύπτει ότι οι επιδράσεις τους στην εμφάνιση λεμφοιδήματος > 3 εκατοστών δεν είναι στατιστικά σημαντικές με $p=0,431$ και $0,728$ αντίστοιχα. Σημειώνεται ότι το Cox & Snell R Square του μοντέλου είναι $0,392$ και ο έλεγχος καλής προσαρμογής Hosmer and Lemeshow δεν απορρίπτεται ($p=0,154$). Η πρόβλεψη για την έκβαση βελτιώνεται από 0% σε $93,3\%$ για τις περιπτώσεις των ασθενών που εμφάνισαν λεμφοίδημα. Η σταθμισμένη εκτίμηση του OR είναι $49,825$ με 95% διάστημα εμπιστοσύνης $10,565 - 234,969$. Τα συμπεράσματα αυτά αποδίδονται αναλυτικά στον πίνακα 14.

Λεμφοίδημα > 3 εκατοστών

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
ΛΚΜ vs ΛΦ	3,909	,791	24,397	1	,000	49,825	10,565	234,969
ER/PR+	-,533	,676	,621	1	,431	,587	,156	2,207
HER2+	-,219	,632	,121	1	,728	,803	,233	2,770
Constant	-2,826	,907	9,714	1	,002	,059		

Πίνακας 14. Λογιστική παλινδρόμηση για την επίδραση του είδους χειρουργείου, του ER/PR και του HER2 στο λεμφοίδημα > 3 εκατοστών

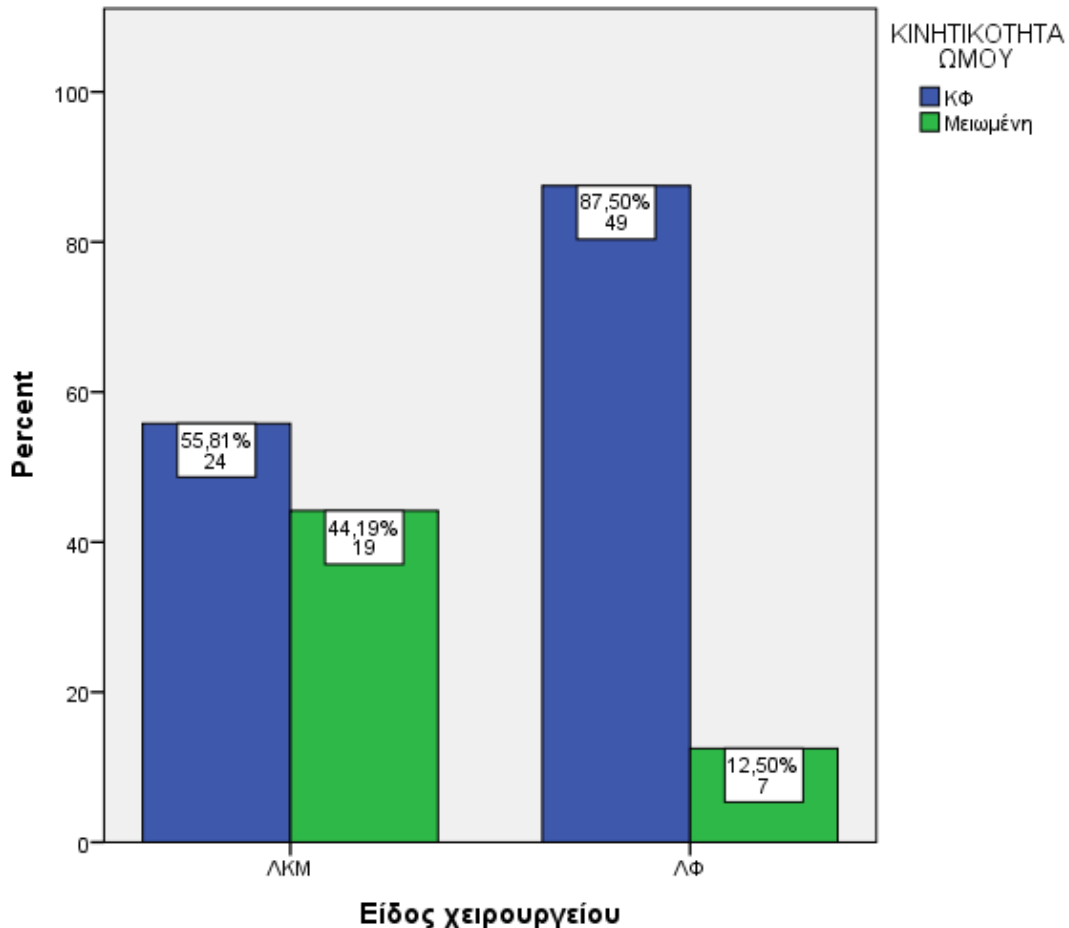
ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ ΩΜΟΥ

Από τον πίνακα 15 φαίνεται ότι από το σύνολο των 43 επεμβάσεων που πραγματοποιήθηκε ΛΚΜ, στις 19 (44,2%) εμφανίστηκε μειωμένη κινητικότητα του ώμου σε αντίθεση με τις 7 (12,5%) περιπτώσεις ασθενών που εμφάνισαν μειωμένη κινητικότητα του ώμου στο σύνολο των 56 βιοψιών ΛΦ επεμβάσεων. Η διαφορά αυτή είναι στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$) και όπως φαίνεται από το συγκριτικό ραβδόγραμμα του γραφήματος 3, η πιθανότητα μειωμένης κινητικότητας του ώμου είναι σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με επέμβαση ΛΚΜ.

			Είδος χειρουργείου		
			ΛΚΜ	ΛΦ	Total
ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ ΩΜΟΥ	ΚΦ	N	24	49	73
		%	55,8%	87,5%	73,7%
	Μειωμένη	N	19	7	26
		%	44,2%	12,5%	26,3%
Total		N	43	56	99
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Πίνακας 15. Πίνακας συνάφειας για την κινητικότητα του ώμου στα είδη χειρουργείου. ΚΦ=κατά φύσιν

Συγκεκριμένα το odds ratio (OR) για την εκτίμηση αυτή είναι 5,56 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 2,049 – 14,925. Η πιθανότητα εμφάνισης / μη εμφάνισης μειωμένης κινητικότητας του ώμου εκτιμάται δηλαδή ότι είναι 5,56 φορές μεγαλύτερη στους ασθενείς που έκαναν ΛΚΜ συγκριτικά με τους ασθενείς που έκαναν ΛΦ.



Γράφημα 4. Κινητικότητα ώμου στα είδη χειρουργείου

Ελέγχοντας για την επίδραση των παραμέτρων ER/PR και HER2 στην εκτίμηση αυτή μέσα από τον έλεγχο της λογιστικής παλινδρόμησης προκύπτει ότι οι επιδράσεις τους στην εμφάνιση μειωμένης κινητικότητας του ώμου δεν είναι στατιστικά σημαντικές με $p=0,645$ και $0,921$ αντίστοιχα. Σημειώνεται ότι το Cox & Snell R Square του μοντέλου είναι $0,123$ και ο έλεγχος καλής προσαρμογής Hosmer and Lemeshow δεν απορρίπτεται ($p=0,402$). Η πρόβλεψη για την έκβαση μεταβάλλεται από $26,3\%$ στο $73,1\%$ για τις περιπτώσεις των

ασθενών που εμφάνισαν μειωμένη κινητικότητα του ώμου. Η σταθμισμένη εκτίμηση του OR είναι 5,396 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,985 – 14,665. Τα συμπεράσματα αυτά αποδίδονται αναλυτικά στον πίνακα 16.

ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ ΩΜΟΥ

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
ΛΚΜ vs ΛΦ	1,686	,510	10,919	1	,001	5,396	1,985	14,665
ER/PR+	-,258	,559	,213	1	,645	,773	,258	2,312
HER2+	,052	,531	,010	1	,921	1,054	,372	2,983
Constant	-1,758	,635	7,666	1	,006	,172		

Πίνακας 126. Λογιστική παλινδρόμηση για την επίδραση του είδους χειρουργείου, του ER/PR και του HER2 στη μειωμένη κινητικότητα του ώμου

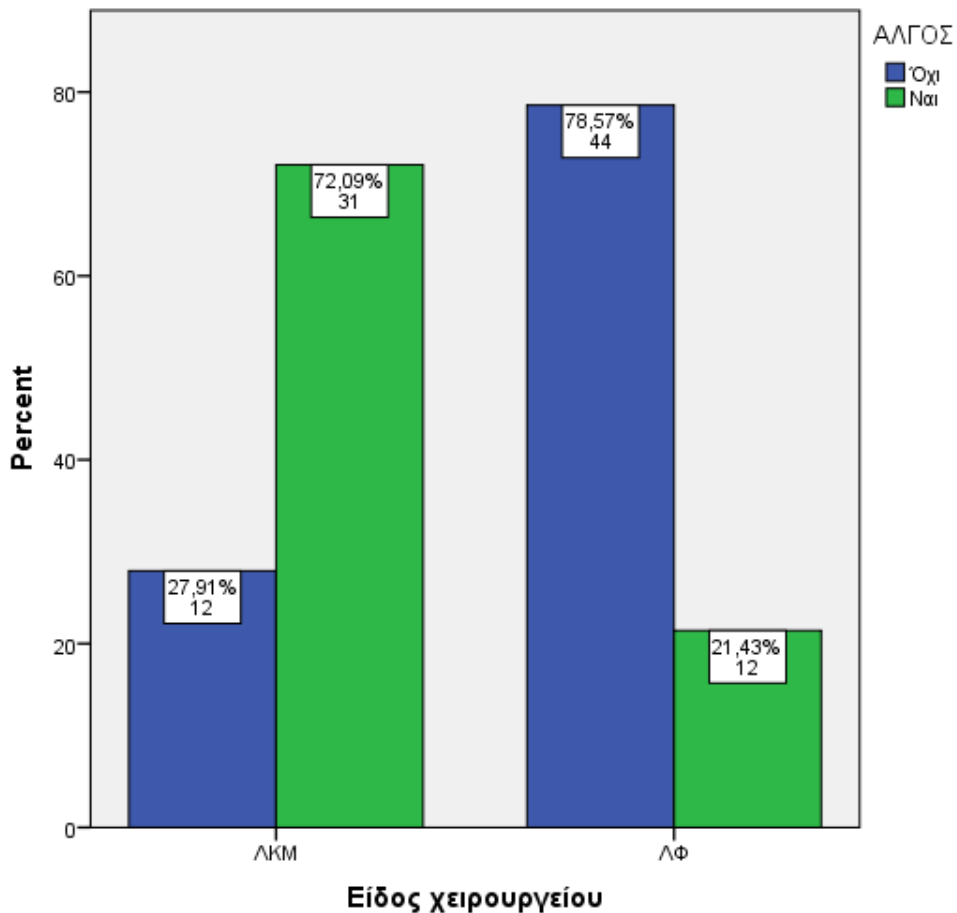
ΑΛΓΟΣ ΣΥΣΤΟΙΧΟΥ ΑΝΩ ΑΚΡΟΥ

Από τον πίνακα 17 φαίνεται ότι από το σύνολο των 43 επεμβάσεων που πραγματοποιήθηκαν με ΛΚΜ, στις 31 (72,1%) εμφανίστηκε άλγος στο σύστοιχο άνω άκρο σε αντίθεση με τις 12 (21,4%) περιπτώσεις ασθενών που εμφάνισαν άλγος στο σύνολο των 56 ΛΦ επεμβάσεων. Η διαφορά αυτή είναι στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$) και όπως φαίνεται από το συγκριτικό ραβδόγραμμα του γραφήματος 5, η πιθανότητα άλγους σύστοιχου άνω άκρου είναι σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με επέμβαση ΛΚΜ.

		Είδος χειρουργείου			
		ΛΚΜ	ΛΦ	Total	
ΑΛΓΟΣ	Όχι	N	12	44	56
		%	27,9%	78,6%	56,6%
	Ναι	N	31	12	43
		%	72,1%	21,4%	43,4%
Total		N	43	56	99
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Πίνακας 13. Πίνακας συνάφειας για το άλγος στα είδη χειρουργείου.

Συγκεκριμένα το odds ratio (OR) για την εκτίμηση αυτή είναι 9,433 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 3,759 – 23,809. Η πιθανότητα εμφάνισης / μη εμφάνισης άλγους εκτιμάται δηλαδή ότι είναι 9,43 φορές μεγαλύτερη στους ασθενείς που έκαναν ΛΚΜ συγκριτικά με τους ασθενείς που έκαναν ΛΦ.



Γράφημα 2. Άλγος Άνω Άκρου στα είδη χειρουργείου

Ελέγχοντας για την επίδραση των παραμέτρων ER/PR και HER2 στην εκτίμηση αυτή μέσα από τον έλεγχο της λογιστικής παλινδρόμησης προκύπτει ότι οι επιδράσεις τους στην εμφάνιση άλγους δεν είναι στατιστικά σημαντικές με $p=0,956$ και $0,114$ αντίστοιχα. Σημειώνεται ότι το Cox & Snell R Square του μοντέλου είναι $0,255$ και ο έλεγχος καλής προσαρμογής Hosmer and Lemeshow δεν απορρίπτεται ($p=0,862$). Η πρόβλεψη για την έκβαση βελτιώνεται από 0% στο 72,1% για τις περιπτώσεις των ασθενών που εμφάνισαν άλγους. Η σταθμισμένη εκτίμηση του OR είναι $10,889$ με 95% διάστημα εμπιστοσύνης $4,093$ – $28,970$. Τα συμπεράσματα αυτά αποδίδονται αναλυτικά στον πίνακα 18.

ΑΛΓΟΣ

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
ΛKM vs ΛΦ	2,388	,499	22,872	1	,000	10,889	4,093	28,970
ER/PR+	,032	,579	,003	1	,956	1,033	,332	3,214
HER2+	-,869	,550	2,496	1	,114	,419	,143	1,233
Constant	-1,121	,608	3,399	1	,065	,326		

Πίνακας 14. Λογιστική παλινδρόμηση για την επίδραση του είδους χειρουργείου, του ER/PR και του HER2 στο άλγος

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN 2021 και του St. Gallen/Βιέννης το 2019,^{40,131} η κατάλληλη θεραπεία σε πολλές περιπτώσεις θετικού λεμφαδένα φρουρού στον πρώιμο καρκίνο μαστού εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενη. Παραμένει η διαμάχη σχετικά με τη διαχείριση της μασχάλης των ασθενών με cT1-2 N0 που υποβάλλονται σε ολική μαστεκτομή ή σε γυναίκες που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού και έχουν όγκους με ιδιαίτερα δυσμενή πρόγνωση (π. χ. τριπλά αρνητικούς κ. λπ.). Ο κύριος σκοπός μας ήταν να εξετάσουμε αν η βιοψία ΛΦ/Ακτινοθεραπεία αποτελεί ασφαλή εναλλακτική λύση για τις περισσότερες ασθενείς με καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου και λιγότερους από 3 θετικούς ΛΦ στην Ελλάδα.

Ως εκ τούτου, στα πλαίσια της εκπόνησης της παρούσης διατριβής, εξετάσαμε προοπτικά και αναδρομικά, συνολικά 99 ασθενείς που επιλέχθηκαν με βάσει τα κριτήρια ένταξης που αναφέρθηκαν ανωτέρω προκειμένου να αξιολογήσουμε περαιτέρω την αναγκαιότητα λεμφαδενικού καθαρισμού σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού και περιορισμένες μεταστάσεις στους μασχαλιαίους λεμφαδένες. Ο κύριος σκοπός μας ήταν να προσδιορίσουμε τα συγκριτικά οφέλη και τους κινδύνους αυτών των δύο χειρουργικών προσεγγίσεων.

Η μελέτη μας εξέτασε διεξοδικά και τα αποτελέσματα πέντε μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών του εξωτερικού οι οποίες συνέκριναν ανάλογες παραμέτρους και αξιολόγησαν τα αποτελέσματα της βιοψίας ΛΦ/ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο μαστού αρχικού σταδίου και περιορισμένη μετάσταση σε λεμφαδένες φρουρούς, σε σύγκριση με τον ΛΚΜ. Τα αποτελέσματά της παρούσης μελέτης, δείχνουν λιγότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές με παρόμοια επιβίωση ελεύθερης νόσου μεταξύ των γυναικών με λιγότερους από τρεις θετικούς λεμφαδένες φρουρούς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βιοψία ΛΦ/Ακτινοθεραπεία έναντι του ΛΚΜ. Επιπλέον, σε σύγκριση με τη βιοψία ΛΦ/Ακτινοθεραπεία, ο ΛΚΜ δεν προσφέρει χαμηλότερο ποσοστό τοπικής υποτροπής στους ασθενείς με πρώιμο καρκίνο μαστού και περιορισμένους θετικούς ΛΦ είτε έχουν μικρομεταστάσεις ή μακρομεταστάσεις.

Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι οι ασθενείς με έως και 3 θετικούς ΛΦ μπορούν να αντιμετωπιστούν με ασφάλεια χωρίς την ολοκλήρωση ΛΚΜ. Αν και αρκετές μεμονωμένες μελέτες έχουν ήδη δείξει βελτιωμένη επιβίωση και επιβίωση ελεύθερης νόσου με μόνο τη

βιοψία ΛΦ/Ακτινοθεραπεία σε σύγκριση με ΛΚΜ σε καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου, καμία από αυτές δεν έχει δείξει στην Ελλάδα, σε ανάλυση πρόθεσης-για-θεραπεία (intention-to-treat), ότι η βιοψία ΛΦ/Ακτινοθεραπεία μπορεί να γίνει η βασική θεραπευτική διαχείριση της μασχάλης.

Η απόφαση να προχωρήσει ο χειρουργός σε ολοκλήρωση του ΛΚΜ μετά την ταχεία βιοψία του ΛΦ βασίζεται κυρίως στα αποτελέσματα της ταχείας και στο κατά πόσον ο ασθενής είναι "επιλέξιμος για τη Z-0011" (όπως ορίζεται ο ασθενής με κλινικά αρνητικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες, με πρώιμο σταδίου [T1/T2, ≤5 cm] καρκίνο του μαστού και με μετάσταση σε ≤3 φρουρούς λεμφαδένες που υποβάλλεται σε χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού ή σε ολική μαστεκτομή, ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία). Συνοψίζοντας, τα αποτελέσματα μας, επιβεβαιώνουν την παρουσία σημαντικά περισσότερων ανεπιθύμητων ενεργειών και αυξημένης μετεγχειρητικής νοσηρότητας σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΛΚΜ από ό,τι σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε βιοψία του ΛΦ συν ακτινοθεραπεία.

Έτσι, συστήνουμε τα εξής:

-Για τους ασθενείς που έχουν κλινικά αρνητικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες και έχουν βιοψία ΛΦ που είναι αρνητική ή δείχνει μόνο απομονωμένα καρκινικά κύτταρα, προτείνουμε να μην εκτελείται πλήρης ΛΚΜ.

-Για τους ασθενείς που έχουν βιοψία ΛΦ με ≤3 θετικούς φρουρούς λεμφαδένες και είναι "επιλέξιμοι για Z-0011", συνιστούμε να μην εκτελείται πλήρης ΛΚΜ. Εάν σχεδιάζεται μόνο μερική ή καθόλου ακτινοβολία του μαστού, θα πρέπει να διενεργείται ολοκληρωμένος ΛΚΜ.

-Για τους ασθενείς με περισσότερους από τρεις θετικούς φρουρούς λεμφαδένες, συνιστούμε την εκτέλεση πλήρους ΛΚΜ, καθώς ο κίνδυνος να υπάρχουν επιπλέον θετικοί λεμφαδένες αυξάνει σημαντικά.

-Μετά από κάθε χειρουργική επέμβαση στη μασχάλη και ιδιαίτερα μετά από Λεμφαδενικό Καθαρισμό της μασχάλης, οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν ειδικές ασκήσεις προς αποφυγή πιθανών συμπτωμάτων που σχετίζονται με αυτή.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έρχονται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα τόσο της ACOSOG Z0011 όσο και των άλλων 4 μελετών που εξέτασαν την ίδια ομάδα ασθενών και είχαν τις ίδιες ή παρόμοιες εκβάσεις.

Αναλυτικότερα, η μελέτη ACOSOG Z0011^{107,168} ήταν η πρώτη που απέδειξε ότι η περιορισμένη μεταστατική συμμετοχή των λεμφαδένων φρουρών θα μπορούσε να παραμείνει χωρίς θεραπεία, με ασφάλεια, εάν οι ασθενείς λάμβαναν ακτινοβολία ολόκληρου του μαστού ή/και συστηματική θεραπεία. Τα αποτελέσματα της 10ετούς παρακολούθησης των ασθενών αυτών της μελέτης Z0011 επιβεβαίωσαν τα αρχικά αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν: δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην τοπική υποτροπή, στην επιβίωση χωρίς νόσο ή στη συνολική επιβίωση μεταξύ της ομάδας που υποβλήθηκε σε ΛΚΜ και της ομάδας χωρίς μασχαλιαία λεμφαδενεκτομή. Η μελέτη ACOSOG Z0011, αφορούσε σε ασθενείς με μέγεθος καρκίνου μαστού <5 cm και μετάσταση σε ΛΦ <3 και δεν συμπεριέλαβε ασθενείς με ολική μαστεκτομή. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά ήταν αμφιλεγόμενα, πρώτον, επειδή η μελέτη Z0011 δεν κατάφερε να συμπεριλάβει το αρχικά εκτιμώμενο μέγεθος δείγματος για την επίτευξη του πρωταρχικού στόχου και, δεύτερον, λόγω του γεγονότος ότι συμπεριέλαβε μεγάλο ποσοστό όγκων T1 με θετικούς υποδοχείς ER/PR και HER2 αρνητικούς, δηλαδή όγκους με ιδιαίτερα ευνοϊκή πρόγνωση (Luminal A) που μπορεί να είχαν καθυστερημένη υποτροπή. Δεν παρείχε επίσης καθόλου πληροφορίες σχετικά με την επικουρική χημειοθεραπεία.

Η μελέτη EORTC 10981-22023 AMAROS¹⁰⁸, συνέκρινε τη μασχαλιαία λεμφαδενεκτομή (ΛΚΜ) με τη μασχαλιαία ακτινοθεραπεία σε 1425 γυναίκες με καρκίνο του μαστού T1-2, κλινικά αρνητική μασχάλη προεγχειρητικά και θετικό φρουρό λεμφαδένα. Η μελέτη αυτή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τόσο ο ΛΚΜ όσο και η μασχαλιαία ακτινοθεραπεία παρείχαν παρόμοιο τοπικό έλεγχο της νόσου στη μασχάλη αλλά η ομάδα που έλαβε ακτινοθεραπεία/βιοψία του ΛΦ εμφάνισε σημαντικά λιγότερη νοσηρότητα. Ωστόσο, δεν προσδιορίστηκε ο αριθμός των ΛΦ που αποτελούσαν το όριο για την παράλειψη του ΛΚΜ. Υπήρξε επίσης σύντομος χρόνος παρακολούθησης και περιορισμένα περιστατικά υποτροπής. Η αναθεωρημένη μελέτη AMAROS περιελάμβανε ασθενείς με μέγεθος όγκου μαστού μικρότερο από 5 cm, τουλάχιστον έναν θετικό λεμφαδένα φρουρό και ποσοστό υποτροπής κατά τη δεκαετή παρακολούθηση ως πρωταρχικό σημείο μελέτης.

Η μονοκεντρική μελέτη ΟΤΟASOR των Sánolt et al.¹⁰⁹, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι σε ασθενείς με κλινικά αρνητική μασχάλη προεγχειρητικά και μόνο 1-2 θετικούς ΛΦ, η εφαρμογή του ΛΚΜ δεν δικαιολογείται. Η ΟΤΟASOR περιελάμβανε όμως μόνο μια υποομάδα όγκων T1-2 (μέγεθος όγκου μαστού μικρότερο από 3 cm) και είχε μικρό αριθμό ασθενών που συμμετείχαν στη δοκιμή. Αυτή η μελέτη είχε επίσης ορισμένες ελλείψεις και ανισότητες σε διάφορα προγνωστικά χαρακτηριστικά μεταξύ των δύο ομάδων. Επιπλέον, η εν λόγω δοκιμή δεν ανέφερε καθόλου ποσοστά νοσηρότητας. Πρωταρχικό τελικό σημείο ήταν η μασχαλιαία υποτροπή. Η ΟΤΟASOR, όπως και η μελέτη AMAROS, σε αντίθεση με τη μελέτη ACOSOG Z0011, συμπεριέλαβε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική μαστεκτομή.

Δύο μελέτες, η AATRM 048/13/2000¹¹⁵ και η IBCSG 23-01^{121,122}, συμπεριέλαβαν ασθενείς με καρκίνο του μαστού με μία ή περισσότερες μικρομεταστάσεις στο λεμφαδένα φρουρό (μεγέθους 2 mm ή μικρότερου και χωρίς εξωκαψική επέκταση). Η μελέτη AATRM 048/13/2000¹¹⁵ περιλάμβανε ασθενείς με όγκο μαστού μεγέθους μικρότερου από 3,5 cm και μικρομεταστάσεις στο φρουρό λεμφαδένα (μέγεθος 0,2-2 mm). Τα δεδομένα επιβίωσης χωρίς νόσο σε αυτούς τους ασθενείς ήταν παρόμοια με εκείνα που αναφέρθηκαν στο ACOSOG Z0011. Ωστόσο, η μελέτη αυτή είχε αρκετά χαμηλότερο από το αναμενόμενο ποσοστό συμμετοχής.

Ομοίως, η IBCSG 23-01¹²², μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη, συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με μία ή περισσότερες μικρομεταστάσεις στους λεμφαδένες φρουρούς και κατέληξε στο ίδιο συμπέρασμα με το ACOSOG Z0011 αλλά πάλι με μικρό αριθμό ασθενών. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων δεν έγινε με τυφλό τρόπο, πράγμα που σημαίνει ότι τα αποτελέσματά τους διατρέχουν υψηλό κίνδυνο μεροληψίας ανίχνευσης και στατιστικών λαθών.

Στην παρούσα μελέτη η αξιολόγηση μεγάλου μέρους των ασθενών (προοπτική μελέτη) έγινε με τυχαιοποίηση μέσω συγκεκριμένης εφαρμογής στατιστικής ανάλυσης, προκειμένου να εξαλειφθεί η οιαδήποτε μεροληψία των αποτελεσμάτων. Για το λόγο αυτό και στις δύο ομάδες ασθενών συμπεριλαμβάνονται παρόμοια χαρακτηριστικά όγκου, όπως και είδος επέμβασης. Επίσης στην μελέτη μας συμπεριλάβαμε τόσο ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ολική μαστεκτομή, όσο και αυτούς που πραγματοποιήθηκε

Ευρεία Τοπική Εκτομή. Ένα σημαντικό μειονέκτημα της παρούσας μελέτης, είναι ο χρόνος παρακολούθησης των ασθενών. Αναγνωρίζουμε ότι το ένα έτος παρακολούθησης (11-16 μήνες μετεγχειρητικά) στην προοπτική ομάδα ασθενών είναι σημαντικά μικρό χρονικό διάστημα κυρίως για την εμφάνιση τοπικής υποτροπής, παρόλα αυτά θα μπορούσε να είναι ενδεικτικό για την εμφάνιση πρώιμης υποτροπής. Στο σημείο όμως αυτό, αξίζει να τονισθεί πως η υποτροπή της μασχαλιαίας χώρας, είναι συνήθως ένα πρώιμο συμβάν, που εμφανίζεται κατά μέσο όρο στους 12-14 μήνες¹⁷². Όσον αφορά στις λοιπές μας εκβάσεις, θεωρούμε ότι ήταν απόλυτα αντιπροσωπευτικό και επαρκές για την κατάδειξη ουσιαστικών αποτελεσμάτων. Τέλος, το συνολικό δείγμα ασθενών ήταν επίσης επαρκές και αντιπροσωπευτικό, δεδομένου του μικρού χρονικού διαστήματος παρακολούθησης.

Κατά την άποψή μας, παραμένουν διάφορα ζητήματα που χρήζουν περαιτέρω έρευνας. Ένα από αυτά αφορά στις περιπτώσεις με τρεις ή περισσότερους από τρεις θετικούς λεμφαδένες φρουρούς. Δύο τρέχουσες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες φάσης III κλινικές μελέτες πιστεύουμε πως θα συνεισφέρουν περαιτέρω δεδομένα σε αυτόν τον τομέα (NCT01796444 Wang-China, POSNOC)^{124,125}. Ένα άλλο δυνητικό πρόβλημα σχετικά με τη θεραπεία στη μασχάλη αφορά σε ασθενείς με υποτύπους με κακή πρόγνωση, όπως ο τριπλά αρνητικός καρκίνος, για τον οποίο η αντιμετώπιση της μασχάλης σε περίπτωση θετικών ΛΦ δεν είναι ξεκάθαρη. Επίσης, απαιτούνται μεγαλύτερα διαστήματα παρακολούθησης προκειμένου να προσδιοριστεί το μακροπρόθεσμο όφελος της Ακτινοθεραπείας σε δεύτερους πρωτοπαθείς καρκίνους του μαστού, οι οποίοι είναι και συχνότεροι, σύμφωνα με την μελέτη AMAROS, αν και όχι στατιστικά σημαντικοί.

Τρεις από τις μελέτες (IBCSG-23-01, ACOSOG Z0011, AMAROS) ανέφεραν μακροπρόθεσμες επιπλοκές και διαπίστωσαν ότι το λεμφοίδημα έτεινε να είναι υψηλότερο στις ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ΑΚΜ, με στατιστικά σημαντικά (AMAROS) ή αριθμητικά αποτελέσματα (IBCSG-23-01, ACOSOG Z0011). Επιπλέον, τα αποτελέσματα από την δική μας προοπτική και αναδρομική μελέτη έδειξαν ότι η πιθανότητα περιορισμένου εύρους κίνησης, νευροπαθητικού πόνου και λεμφοιδήματος>3εκ σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΑΚΜ είναι 50 φορές μεγαλύτερη συγκριτικά με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν μόνο σε βιοψία ΛΦ. Κατά γενικό κανόνα, ο κίνδυνος επιπλοκών και νοσηρότητας μετά το χειρουργείο, όπως λεμφοίδημα, περιορισμός της κίνησης ή επηρεασμένη ποιότητα ζωής

σχετίζονταν με την έκταση της χειρουργικής επέμβασης στη σύστοιχη μασχάλη και εμφανίζονταν συχνότερα στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πλήρη ΛΚΜ από ό,τι σε βιοψία ΛΦ/Ακτινοθεραπεία.

Συμπερασματικά, συνιστούμε τη βιοψία ΛΦ σε συνδυασμό με Ακτινοθεραπεία ως την προτιμώμενη θεραπευτική διαχείριση σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού με λιγότερους από τρεις θετικούς ΛΦ (είτε μικρομεταστάσεις ή μακρομεταστάσεις). Η παράλειψη του ΛΚΜ είναι επί του παρόντος η καλύτερη δυνατή επιλογή, δεδομένου ότι οι ασθενείς μπορούν εναλλακτικά και με ασφάλεια να λάβουν ακτινοθεραπεία της σύστοιχης μασχάλης, κατάλληλη συστηματική χημειοθεραπεία ή/και ορμονική θεραπεία. Αυτή η ανασκόπηση μπορεί να προσφέρει χρήσιμη επιβεβαίωση της καταλληλότητας της τρέχουσας πρακτικής. Ενδεχομένως η επεμβατική χειρουργική προσέγγιση της μασχάλης στο εγγύς μέλλον να έχει όλο και λιγότερες ενδείξεις.

6. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο μασχαλιαίος λεμφαδένικός καθαρισμός (ΛΚΜ) αποτελεί ουσιαστικό μέρος της χειρουργικής θεραπείας για τον πρώιμο διηθητικό καρκίνο του μαστού σε περιπτώσεις 3 ή περισσότερων θετικών λεμφαδένων φρουρών(ΛΦ) ή σε κλινικά θετική εξέταση της μασχάλης προεγχειρητικά. Συμβάλλει σημαντικά όχι μόνο στη σταδιοποίηση της νόσου, αλλά και στον ογκολογικό έλεγχο της σύστοιχης μασχάλιαίας χώρας. Παρόλα αυτά, σύμφωνα με πρόσφατες διεθνείς μελέτες, ο ΛΚΜ δεν φαίνεται να υπερτερεί συγκριτικά με την απλή βιοψία των φρουρών λεμφαδένων σε ασθενείς με περιορισμένες ≤ 3 μεταστάσεις στους λεμφαδένες αυτούς. Για τον λόγο αυτό δεν πρέπει να θεωρείται ως πρώτη γραμμή θεραπείας στο συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών.

Σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν μελετήσει την υπεροχή ή όχι (non-inferiority) του ΛΚΜ ως προς την επίπτωση λεμφοιδήματος, άλγους άνω άκρου, διαταραχών κινητικότητας του ώμου καθώς και πιθανότητας τοπικής υποτροπής της σύστοιχης μασχάλης συγκριτικά με την απλή βιοψία του λεμφαδένα φρουρού σε ασθενείς με T1-2 καρκίνο μαστού που έχουν ≤3 θετικούς ΛΦ και που υποβάλλονται είτε σε Ευρεία Τοπική Εκτομή (ΕΤΕ) ή Ολική Μαστεκτομή (ΟΜ) και Ακτινοθεραπεία.

Υλικό-Μέθοδοι: Η μελέτη παρατήρησης συμπεριέλαβε συνολικά 99 ασθενείς, για το χρονικό διάστημα από Δεκέμβριο 2015- Μάιο 2021. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν όλοι οι ασθενείς με καρκίνο μαστού σταδίου T1-II (cT<5cm) με κλινικά μη ψηλαφητούς μασχαλιαίους λεμφαδένες (cN0) οι οποίοι υποβλήθηκαν είτε σε ΕΤΕ ή ΟΜ και διεγχειρητική βιοψία ΛΦ. Χωρίσθηκαν σε δυο ομάδες ΛΦ-ΛΚΜ. Η ομάδα ελέγχου περιλάμβανε τις ασθενείς που στην ταχεία βιοψία του ΛΦ και σε περίπτωση θετικού λεμφαδένα ακολούθησε ΛΚΜ σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία/ορμονοθεραπεία. Η ομάδα ασθενών περιέλαβε τις ασθενείς που είχαν ≤3 θετικούς ΛΦ στην ταχεία βιοψία και διεγχειρητικά δεν προχώρησαν σε ΛΚΜ αλλά ακολούθησαν το πρωτόκολλο μετεγχειρητικής ακτινοβολίας σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία/ορμονοθεραπεία.

Αποτελέσματα: Η πιθανότητα λεμφοιδήματος > 3 εκατοστών είναι σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με επέμβαση ΛΚΜ (OR=50 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 10,75 – 250). Η πιθανότητα μειωμένης κινητικότητας του ώμου είναι σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με επέμβαση ΛΚΜ (OR=5,56 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 2,049 – 14,925),

όπως επίσης και η πιθανότητα άλγους σύστοιχου άνω άκρου είναι σημαντικά υψηλότερη στην ίδια ομάδα ασθενών (OR=9,433 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 3,759 – 23,809). Τέλος, η πιθανότητα τοπικής υποτροπής της σύστοιχης μασχάλης είναι ισότιμα ανάλογη και στα δύο είδη επεμβάσεων.

Συμπέρασμα: Συνιστούμε την αποφυγή του ΛΚΜ σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού T1-2, με λιγότερους από τρεις θετικούς ΛΦ (είτε μικρομεταστάσεις ή μακρομεταστάσεις). Η παράλειψη του ΛΚΜ είναι επί του παρόντος η καλύτερη δυνατή θεραπευτική επιλογή, δεδομένου ότι οι ασθενείς μπορούν εναλλακτικά και με ασφάλεια να λάβουν ακτινοθεραπεία, κατάλληλη συστηματική χημειοθεραπεία ή/και ορμονική θεραπεία με σημαντικά μειωμένη νοσηρότητα και χωρίς επιπλέον κίνδυνο τοπικής υποτροπής.

7. ABSTRACT

Axillary lymph node dissection (ALND) is an integral part of the surgical management of the axilla in early-stage breast cancer in cases of 3 or more positive sentinel lymph nodes (SLNs) or in clinically positive axilla preoperatively. It significantly contributes not only to the staging of the disease, but also to the oncological control of the axillary region. However, according to recent RCTs, ALND is considered not superior to sentinel lymph node biopsy (SLND) plus Radiotherapy in patients with early-stage breast cancer and limited ≤ 3 metastases to sentinel lymph nodes. For this reason, it should not be considered as a first line treatment in this specific population.

Aim of this thesis was to study the non-inferiority of ALND in terms of Lymphedema's incidence, post-operative upper limb pain, shoulder mobility disorders and the likelihood of local recurrence of the axilla compared to sentinel lymph node biopsy (SLND) alone in women with T1-2 breast cancer who have ≤ 3 positive SLNs and who underwent either Breast Conserving Surgery (BCS) or Total Mastectomy (TM) plus Radiotherapy.

Material-Methods: the observational study included a total of 99 patients, from December 2015 to May 2021. All included patients had a stage T1-II breast cancer (cT <5 cm) with clinically non-palpable axillary lymph nodes (cN0) and had undergone either BCS or TM with intraoperative SLN biopsy. They were divided into two groups SLND-ALND. The control group included patients who had a positive SLN biopsy and underwent ALND in combination with chemotherapy/monotherapy. The patient group included patients who had ≤ 3 positive SLNs and did not proceed to ALND but followed the postoperative radiation protocol.

Results: The probability of lymphedema >3 cm was significantly higher in patients who underwent ALND (OR=50 with 95% CI 10,75-250). The probability of impaired shoulder mobility was also found higher in patients with ALND surgery (OR=5.56 with 95% CI 2,049 – 14,925), as well as the probability of upper limb pain was significantly higher in the same group of patients (OR=9.433 with 95% CI 3,759 – 23,809). Finally, the likelihood of local recurrence of the axilla was equally proportional in both groups.

Conclusion: We recommend SLN biopsy alone as the preferred surgical management in patients with early stage T1-2 breast cancer and less than three positive SLNs (either micrometastases or macrometastases). Omission of ALND is currently the best possible treatment option, as patients can alternatively and safely receive radiotherapy in conjunction with appropriate systemic chemotherapy and/or hormonal therapy with significantly reduced morbidity and without additional risk of local recurrence.

8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gusterson BA, Stein T. Human breast development. *Seminars in cell & developmental biology*. 2012;23(5):567-573. doi:10.1016/j.semcdb.2012.03.013
2. Hennighausen L, Robinson GW. Information networks in the mammary gland. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2005;6(9):715-725. doi:10.1038/nrm1714
3. Hassiotou F, Geddes D. Anatomy of the human mammary gland: Current status of knowledge. *Clinical Anatomy*. 2013;26(1):29-48. doi:10.1002/ca.22165
4. Qiu SQ, Zhang GJ, Jansen L, et al. Evolution in sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2018;123:83-94. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.09.010
5. Joshi PA, di Grappa MA, Khokha R. Active allies: Hormones, stem cells and the niche in adult mammopoiesis. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2012;23(6):299-309. doi:10.1016/j.tem.2012.04.002
6. King RJB. Biology of female sex hormone action in relation to contraceptive agents and neoplasia. *Contraception*. 1991;43(6):527-542. doi:10.1016/0010-7824(91)90002-W
7. Slepicka PF, Cyrill SL, dos Santos CO. Pregnancy and Breast Cancer: Pathways to Understand Risk and Prevention. *Trends in Molecular Medicine*. 2019;25(10):866-881. doi:10.1016/j.molmed.2019.06.003
8. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: Structure, function, and regulation of secretion. *Physiological Reviews*. 2000;80(4):1523-1631. doi:10.1152/physrev.2000.80.4.1523
9. Alex A, Bhandary E, McGuire KP. Anatomy and physiology of the breast during pregnancy and lactation. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol 1252. Springer; 2020:3-7. doi:10.1007/978-3-030-41596-9_1
10. Watson CJ. Post-lactational mammary gland regression: Molecular basis and implications for breast cancer. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2006;8(32):1-15. doi:10.1017/S1462399406000196

11. Merino Bonilla JA, Torres Tabanera M, Ros Mendoza LH. Breast cancer in the 21st century: from early detection to new therapies. *Radiologia*. 2017;59(5):368-379. doi:10.1016/j.rx.2017.06.003
12. Li S, Yang J, Shen Y, et al. Clinicopathological features, survival and risk in breast cancer survivors with thyroid cancer: An analysis of the SEER database. *BMC Public Health*. 2019;19(1). doi:10.1186/s12889-019-7947-y
13. Fahad Ullah M. Breast Cancer: Current Perspectives on the Disease Status. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol 1152. Springer New York LLC; 2019:51-64. doi:10.1007/978-3-030-20301-6_4
14. Kolak A, Kamińska M, Sygit K, et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2017;24(4):549-553. doi:10.26444/aaem/75943
15. Society for Medical Oncology E. *Early Breast Cancer ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up.*; 2019.
16. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019;30(8):1194-1220. doi:10.1093/annonc/mdz173
17. Pike MC, Spicer D v., Dahmouh L, Press MF. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiologic Reviews*. 1993;15(1):17-30. doi:10.1093/oxfordjournals.epirev.a036102
18. Kwa M, Makris A, Esteva FJ. Clinical utility of gene-expression signatures in early stage breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2017;14(10):595-610. doi:10.1038/nrclinonc.2017.74
19. Filippini SE, Vega A. Breast cancer genes: Beyond BRCA1 and BRCA2. *Frontiers in Bioscience*. 2013;18(4):1358-1372. doi:10.2741/4185
20. Narod SA, Salmena L. BRCA1 and BRCA2 mutations and breast cancer. *Discovery medicine*. 2011;12(66):445-453.

21. Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer Therapy Meets p53. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(1):49-50. doi:10.1056/nejm199407073310113
22. Bennett IC, Gattas M, Teh BT. The genetic basis of breast cancer and its clinical implications. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*. 1999;69(2):95-105. doi:10.1046/j.1440-1622.1999.01515.x
23. Bennett IC, Muller J, Cockburn L, et al. Outcomes of multimodality breast screening for women at increased risk of familial breast cancer. *World Journal of Surgery*. 2010;34(5):979-986. doi:10.1007/s00268-010-0409-4
24. Baretta Z, Mocellin S, Goldin E, Olopade OI, Huo D. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)*. 2016;95(40). doi:10.1097/MD.0000000000004975
25. Cutuli B. Ductal carcinoma in situ in 2019: Diagnosis, treatment, prognosis. *Presse Medicale*. 2019;48(10):1112-1122. doi:10.1016/j.lpm.2019.08.018
26. Badve SS, Gökmen-Polar Y. Ductal carcinoma in situ of breast: update 2019. *Pathology*. 2019;51(6):563-569. doi:10.1016/j.pathol.2019.07.005
27. Provenzano E, Brown JP, Pinder SE. Pathological Controversies in Breast Cancer: Classification of Ductal Carcinoma In Situ, Sentinel Lymph Nodes and Low Volume Metastatic Disease and Reporting of Neoadjuvant Chemotherapy Specimens. *Clinical Oncology*. 2013;25(2):80-92. doi:10.1016/j.clon.2012.10.008
28. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(5). doi:10.1093/jnci/dju055
29. Bahl M. Management of High-Risk Breast Lesions. *Radiologic Clinics of North America*. 2021;59(1):29-40. doi:10.1016/j.rcl.2020.08.005
30. Lopes Filho LL, Lopes IMRS, Lopes LRS, Enokihara MMSS, Michalany AO, Matsunaga N. Mammary and extramammary Paget's disease. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2015;90(2):219-231. doi:10.1590/abd1806-4841.20153189

31. Sandoval-Leon AC, Drews-Elger K, Gomez-Fernandez CR, Yepes MM, Lippman ME. Paget's disease of the nipple. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2013;141(1):1-12. doi:10.1007/s10549-013-2661-4
32. van Uden DJP, van Laarhoven HWM, Westenberg AH, de Wilt JHW, Blanken-Peeters CFJM. Inflammatory breast cancer: An overview. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2015;93(2):116-126. doi:10.1016/j.critrevonc.2014.09.003
33. Rosenbluth JM, Overmoyer BA. Inflammatory Breast Cancer: a Separate Entity. *Current Oncology Reports*. 2019;21(10). doi:10.1007/s11912-019-0842-y
34. Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. *Surgical Pathology Clinics*. 2018;11(1):123-145. doi:10.1016/j.path.2017.09.009
35. Thomas M, Kelly ED, Abraham J, Kruse M. Invasive lobular breast cancer: A review of pathogenesis, diagnosis, management, and future directions of early stage disease. *Seminars in Oncology*. 2019;46(2):121-132. doi:10.1053/j.seminoncol.2019.03.002
36. Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Archiv*. 2018;472(5):697-703. doi:10.1007/s00428-018-2301-9
37. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017;67(4):290-303. doi:10.3322/caac.21393
38. Chen MY, Gillanders WE. Staging of the Axilla in Breast Cancer and the Evolving Role of Axillary Ultrasound. *Breast cancer (Dove Medical Press)*. 2021;13:311-323. doi:10.2147/BCTT.S273039
39. Kummerow KL, Du L, Penson DF, Shyr Y, Hooks MA. Nationwide trends in mastectomy for early-stage breast cancer. *JAMA Surgery*. 2015;150(1):9-16. doi:10.1001/jamasurg.2014.2895
40. Abraham J, Aft R, Agnese D, et al. *NCCN Guidelines Version 4.2021 Breast Cancer*; 2021.
41. Wörmann B. Breast cancer: basics, screening, diagnostics and treatment. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*. 2017;40(2):55-64. Accessed June 25, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29952495>

42. Sawaki M, Shien T, Iwata H. TNM classification of malignant tumors (Breast Cancer Study Group). *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2019;49(3):228-231. doi:10.1093/jjco/hyy182
43. 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*. 2002;41(3A):154-161. Accessed June 26, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12405947>
44. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: Comparison of clinicopathologic features and survival. *Clinical Medicine and Research*. 2009;7(1-2):4-13. doi:10.3121/cm.2008.825
45. Pike MC, Spicer D v., Dahmouch L, Press MF. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiologic Reviews*. 1993;15(1):17-30. doi:10.1093/oxfordjournals.epirev.a036102
46. Nicolini A, Ferrari P, Duffy MJ. Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future. *Seminars in Cancer Biology*. 2018;52:56-73. doi:10.1016/j.semcancer.2017.08.010
47. Duffy MJ, Synnott NC, Crown J. Mutant p53 as a target for cancer treatment. *European Journal of Cancer*. 2017;83:258-265. doi:10.1016/j.ejca.2017.06.023
48. Addou-Klouche L, Adélaïde J, Finetti P, et al. Loss, mutation and deregulation of L3MBTL4 in breast cancers. *Molecular Cancer*. 2010;9. doi:10.1186/1476-4598-9-213
49. Sircoulomb F, Bekhouche I, Finetti P, et al. Genome profiling of ERBB2-amplified breast cancers. *BMC Cancer*. 2010;10. doi:10.1186/1471-2407-10-539
50. Köninki K, Tanner M, Auvinen A, Isola J. Open Access HER-2 positive breast cancer: decreasing proportion but stable incidence in Finnish population from 1982 to 2005. Published online 2009. doi:10.1186/bcr2322
51. Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer. *Nature*. 2007;449(7163):682-688. doi:10.1038/nature06174

52. Kogawa T, Fujii T, Wu J, et al. Prognostic Value of HER2 to CEP17 Ratio on Fluorescence In Situ Hybridization Ratio in Patients with Nonmetastatic HER2-Positive Inflammatory and Noninflammatory Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy with or without Trastuzumab. *The Oncologist*. 2020;25(6). doi:10.1634/theoncologist.2018-0611
53. Lee HJ, Seo AN, Kim EJ, et al. HER2 heterogeneity affects trastuzumab responses and survival in patients with her2-positive metastatic breast cancer. *American Journal of Clinical Pathology*. 2014;142(6):755-766. doi:10.1309/AJCPIRL4GUVGK3YX
54. Dawkins HJS, Robbins PD, Smith KL, et al. What's New in Breast Cancer? Molecular Perspectives of Cancer Development and the Role of the Oncogene c-erbB-2 in Prognosis and Disease. *Pathology Research and Practice*. 1993;189(10):1233-1252. doi:10.1016/S0344-0338(11)80853-8
55. Li J, Chen Z, Su K, Zeng J. Clinicopathological classification and traditional prognostic indicators of breast cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2015;8(7):8500-8505.
56. Pusztai L, Foldi J, Dhawan A, DiGiovanna MP, Mamounas EP. Changing frameworks in treatment sequencing of triple-negative and HER2-positive, early-stage breast cancers. *The Lancet Oncology*. 2019;20(7):e390-e396. doi:10.1016/S1470-2045(19)30158-5
57. Osborne C, Wilson P, Tripathy D. Oncogenes and Tumor Suppressor Genes in Breast Cancer: Potential Diagnostic and Therapeutic Applications. *The Oncologist*. 2004;9(4):361-377. doi:10.1634/theoncologist.9-4-361
58. Kurebayashi J, Kanomata N, Shimo T, et al. Marked lymphovascular invasion, progesterone receptor negativity, and high Ki67 labeling index predict poor outcome in breast cancer patients treated with endocrine therapy alone. *Breast Cancer*. 2014;21(2):214-222. doi:10.1007/s12282-012-0380-z
59. Bustreo S, Osella-Abate S, Cassoni P, et al. Optimal Ki67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: a large case series study with a long-term follow-up. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2016;157(2):363-371. doi:10.1007/s10549-016-3817-9

60. Muftah AA, Aleskandarany M, Sonbul SN, et al. Further evidence to support bimodality of oestrogen receptor expression in breast cancer. *Histopathology*. 2017;70(3):456-465. doi:10.1111/his.13089
61. Petrelli F, Viale G, Cabiddu M, Barni S. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2015;153(3):477-491. doi:10.1007/s10549-015-3559-0
62. Erices-Leclercq M, Lubig S, Förster F, et al. Prognostic relevance of Ki67 expression in primary male breast cancer: determination of cut-off points by different evaluation methods and statistical examinations. *Journal of cancer research and clinical oncology*. Published online May 15, 2021. doi:10.1007/s00432-021-03623-5
63. Nitz UA, Gluz O, Christgen M, et al. De-escalation strategies in HER2-positive early breast cancer (EBC): Final analysis of the WSG-ADAPT HER2+/HR- phase II trial: Efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab and pertuzumab ± weekly paclitaxel. *Annals of Oncology*. 2017;28(11):2768-2772. doi:10.1093/annonc/mdx494
64. Patel TA, Ensor JE, Creamer SL, et al. A randomized, controlled phase II trial of neoadjuvant ado-trastuzumab emtansine, lapatinib, and nab-paclitaxel versus trastuzumab, pertuzumab, and paclitaxel in HER2-positive breast cancer (TEAL study). *Breast Cancer Research*. 2019;21(1). doi:10.1186/s13058-019-1186-0
65. Cabrera-Galeana P, Muñoz-Montaño W, Lara-Medina F, et al. Ki67 Changes Identify Worse Outcomes in Residual Breast Cancer Tumors After Neoadjuvant Chemotherapy. *The Oncologist*. 2018;23(6):670-678. doi:10.1634/theoncologist.2017-0396
66. Peairs KS, Choi Y, Stewart RW, Sateia HF. Screening for breast cancer. *Seminars in Oncology*. 2017;44(1):60-72. doi:10.1053/j.seminoncol.2017.02.004
67. Fiorica J v. Breast Cancer Screening, Mammography, and Other Modalities. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2016;59(4):688-709. doi:10.1097/GRF.0000000000000246

68. Jacobs L, Bevers TB, Helvie M, et al. Breast cancer screening and diagnosis, version 3.2018. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2018;16(11). doi:10.6004/jnccn.2018.0083
69. Wang M, He X, Chang Y, Sun G, Thabane L. A sensitivity and specificity comparison of fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in evaluation of suspicious breast lesions: A systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2017;31:157-166. doi:10.1016/j.breast.2016.11.009
70. Lund PS, Saltvig I, Oldenburg MH, Matzen SH. Diagnostics, treatment and prognosis in breast cancer during pregnancy. *Ugeskrift for laeger*. 2018;180(27).
71. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2019;321(3):316. doi:10.1001/jama.2018.20751
72. Donepudi MS, Kondapalli K, Amos SJ, Venkanteshan P. Breast cancer statistics and markers. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2014;10(3):506-511. doi:10.4103/0973-1482.137927
73. Fisher B, Anderson S, Bryant J, 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. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(16):1233-1241. doi:10.1056/nejmoa022152
74. Asselain B, Barlow W, Bartlett J, et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *The Lancet Oncology*. 2018;19(1):27-39. doi:10.1016/S1470-2045(17)30777-5
75. Home. Accessed June 26, 2021. <https://www.ibcsg.org/en/>
76. Abderrahman B, Jordan VC. Telling details of breast-cancer recurrence. *Nature*. 2018;553(7687):155. doi:10.1038/d41586-018-00399-6
77. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *British Journal of Cancer*. 2005;93(9):1046-1052. doi:10.1038/sj.bjc.6602787

78. Caldarella A, Buzzoni C, Crocetti E, et al. Invasive breast cancer: A significant correlation between histological types and molecular subgroups. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2013;139(4):617-623. doi:10.1007/s00432-012-1365-1
79. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Findings from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15(7):2483-2493. doi:10.1200/JCO.1997.15.7.2483
80. Caparica R, Brandão M, Piccart M. Systemic treatment of patients with early breast cancer: recent updates and state of the art. *Breast*. 2019;48:S7-S20. doi:10.1016/S0960-9776(19)31115-4
81. Albain K, Anderson S, Arriagada R, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *The Lancet*. 2012;379(9814):432-444. doi:10.1016/S0140-6736(11)61625-5
82. Pondé NF, Zardavas D, Piccart M. Progress in adjuvant systemic therapy for breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2019;16(1):27-44. doi:10.1038/s41571-018-0089-9
83. Azamjah N, Soltan-Zadeh Y, Zayeri F. Global trend of breast cancer mortality rate: A 25-year study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2019;20(7):2015-2020. doi:10.31557/APJCP.2019.20.7.2015
84. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1). doi:10.1038/s41572-019-0111-2
85. Mannu GS, Bhalerao A. A century of breast surgery: From radical to minimal. *Canadian Journal of Surgery*. 2014;57(4). doi:10.1503/cjs.005814
86. Sakorafas GH, Safioleas M. Breast cancer surgery: An historical narrative. Part I. from prehistoric times to Renaissance. *European Journal of Cancer Care*. 2009;18(6):530-544. doi:10.1111/j.1365-2354.2008.01059.x

87. Sierink JC, de Castro SMM, Russell NS, Geenen MM, Steller EP, Vrouwenraets BC. Treatment strategies in elderly breast cancer patients: Is there a need for surgery? *Breast*. 2014;23(6):793-798. doi:10.1016/j.breast.2014.08.006
88. Gusztáv G, Zoltán M, Csaba K, Pál P, Zoltán D, Miklós K. Modern breast surgery. *Orvosi Hetilap*. 2012;153(1):31-38. doi:10.1556/OH.2012.29255
89. Zurrida S, Veronesi U. Milestones in breast cancer treatment. *Breast Journal*. 2015;21(1):3-12. doi:10.1111/tbj.12361
90. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, et al. Breast cancer, version 3.2020. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2020;18(4):452-478. doi:10.6004/jnccn.2020.0016
91. Chetty U, Jack W, Prescott RJ, Tyler C, Rodger A. *Management of the Axilla in Operable Breast Cancer Treated by Breast Conservation: A Randomized Clinical Trial*. Vol 87.; 1999. www.bjs.co.uk
92. Bromham N, Schmidt-Hansen M, Astin M, Hasler E, Reed MW. Axillary treatment for operable primary breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;2017(1). doi:10.1002/14651858.CD004561.pub3
93. Magnoni F, Galimberti V, Corso G, Intra M, Sacchini V, Veronesi P. Axillary surgery in breast cancer: An updated historical perspective. *Seminars in Oncology*. 2020;47(6):341-352. doi:10.1053/j.seminoncol.2020.09.001
94. Okur O, Sagioglu J, Kir G, Bulut N, Alimoglu O. Diagnostic accuracy of sentinel lymph node biopsy in determining the axillary lymph node metastasis. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2020;16(6):1265-1268. doi:10.4103/jcrt.JCRT_1122_19
95. Hennigs A, Köpke M, Feißt M, et al. Which patients with sentinel node-positive breast cancer after breast conservation still receive completion axillary lymph node dissection in routine clinical practice? *Breast Cancer Research and Treatment*. 2019;173(2):429-438. doi:10.1007/s10549-018-5009-2
96. Huang TW, Kuo KN, Chen KH, et al. Recommendation for axillary lymph node dissection in women with early breast cancer and sentinel node metastasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using the GRADE system. *International Journal of Surgery*. 2016;34:73-80. doi:10.1016/j.ijssu.2016.08.022

97. Hu J, Xia X, Yang H, Yu Y. Dissection of level iii axillary lymph nodes in breast cancer. *Cancer Management and Research*. 2021;13:2041-2046. doi:10.2147/CMAR.S290345
98. Distribution of axillary node metastases by level of invasion. An analysis of 539 cases - PubMed. Accessed June 27, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3802027/>
99. Danforth DN, Findlay PA, McDonald HD, et al. Complete axillary lymph node dissection for stage I-II carcinoma of the breast. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1986;4(5):655-662. doi:10.1200/JCO.1986.4.5.655
100. Chang JM, Leung JWT, Moy L, Ha SM, Moon WK. Axillary nodal evaluation in breast cancer: State of the art. *Radiology*. 2020;295(3):500-515. doi:10.1148/radiol.2020192534
101. Fisher CS. To Perform an Axillary Lymph Node Dissection or Not? That Is (Still) the Question. *Annals of Surgical Oncology*. 2020;27(10):3565-3566. doi:10.1245/s10434-020-08692-3
102. Chang DW, Bressel M, Hansen C, Blinman P, Schofield P, Chua BH. Axillary dissection in sentinel lymph node positive breast cancer: Is the staging information worthwhile for patients? *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2021;17(2):e27-e34. doi:10.1111/ajco.13238
103. Sener SF. Advances in axillary surgery for breast cancer 2019. *Journal of Surgical Oncology*. 2020;121(1):20-24. doi:10.1002/jso.25591
104. Fisher B, Wolmark N, Redmond C, Deutsch M, Fisher ER. Findings from NSABP protocol no. b-04: Comparison of radical mastectomy with alternative treatments. II. The clinical and biologic significance of medial-central breast cancers. *Cancer*. 1981;48(8):1863-1872. doi:10.1002/1097-0142(19811015)48:8<1863::AID-CNCR2820480825>3.0.CO;2-U
105. Chang JM, Leung JWT, Moy L, Ha SM, Moon WK. Axillary nodal evaluation in breast cancer: State of the art. *Radiology*. 2020;295(3):500-515. doi:10.1148/radiol.2020192534

106. Galimberti V, Cole BF, Viale G, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(10):1385-1393. doi:10.1016/S1470-2045(18)30380-2
107. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman K v., et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: A randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2011;305(6):569-575. doi:10.1001/jama.2011.90
108. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(12):1303-1310. doi:10.1016/S1470-2045(14)70460-7
109. Sávolt, Péley G, Polgár C, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla – Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *European Journal of Surgical Oncology*. 2017;43(4):672-679. doi:10.1016/j.ejso.2016.12.011
110. Manca G, Rubello D, Tardelli E, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: Indications, Contraindications, and Controversies. *Clinical Nuclear Medicine*. 2016;41(2):126-133. doi:10.1097/RLU.0000000000000985
111. Veronesi P, Corso G. Standard and controversies in sentinel node in breast cancer patients. *Breast*. 2019;48:S53-S56. doi:10.1016/S0960-9776(19)31124-5
112. van der Noordaa MEM, Vrancken Peeters MTFD, Rutgers EJT. The intraoperative assessment of sentinel nodes – Standards and controversies. *Breast*. 2017;34:S64-S69. doi:10.1016/j.breast.2017.06.031
113. Özdemir A, Mayir B, Demirbakan K, Oygür N. Efficacy of Methylene Blue in Sentinel Lymph Node Biopsy for Early Breast Cancer. *The journal of breast health*. 2014;10(2):88-91. doi:10.5152/tjbh.2014.1914

114. Mok CW, Tan SM, Zheng Q, Shi L. Network meta-analysis of novel and conventional sentinel lymph node biopsy techniques in breast cancer. *BJS open*. 2019;3(4):445-452. doi:10.1002/bjs5.50157
115. Kedrzycki MS, Leiloglou M, Ashrafian H, et al. Meta-analysis Comparing Fluorescence Imaging with Radioisotope and Blue Dye-Guided Sentinel Node Identification for Breast Cancer Surgery. *Annals of Surgical Oncology*. 2021;28(7):3738-3748. doi:10.1245/s10434-020-09288-7
116. Eser M, Kement M, Kaptanoglu L, et al. A prospective comparative study to assess the contribution of radioisotope tracer method to dye-only method in the detection of sentinel lymph node in breast cancer. *BMC Surgery*. 2013;13(1). doi:10.1186/1471-2482-13-13
117. Evaluation of the gamma probe guided sentinel lymph node biopsy and the blue dye technique in the management of breast cancer - PubMed. Accessed July 1, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20411168/>
118. Li J, Chen X, Qi M, Li Y. Sentinel lymph node biopsy mapped with methylene blue dye alone in patients with breast cancer: A systematic review and metaanalysis. *PLoS ONE*. 2018;13(9). doi:10.1371/journal.pone.0204364
119. Ishikawa T, Momiyama N, Hamaguchi Y, et al. Blue-dye technique complements four-node sampling for early breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 2005;31(10):1119-1124. doi:10.1016/j.ejso.2005.04.013
120. Zhang C, Li Y, Wang X, Zhang M, Jiang W, Ou J. Clinical study of combined application of indocyanine green and methylene blue for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Medicine*. 2021;100(15):e25365. doi:10.1097/MD.00000000000025365
121. Solá M, Alberro JA, Fraile M, et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: Final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. *Annals of Surgical Oncology*. 2013;20(1):120-127. doi:10.1245/s10434-012-2569-y

122. Galimberti V, Cole BF, Zurrída S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): A phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(4):297-305. doi:10.1016/S1470-2045(13)70035-4
123. Hennigs A, Riedel F, Feißt M, et al. Evolution of the Use of Completion Axillary Lymph Node Dissection in Patients with T1/2N0M0 Breast Cancer and Tumour-Involved Sentinel Lymph Nodes Undergoing Mastectomy: A Cohort Study. *Annals of Surgical Oncology*. 2019;26(8):2435-2443. doi:10.1245/s10434-019-07388-7
124. Goyal A, Mann B, Thompson AM. POSNOC: Positive Sentinel Node—Adjuvant therapy alone versus adjuvant therapy plus clearance or axillary radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15_suppl): TPS600-TPS600. doi:10.1200/jco.2018.36.15_suppl.tps600
125. Houvenaeghel G, Cohen M, Raro P, et al. Overview of the pathological results and treatment characteristics in the first 1000 patients randomized in the SERC trial: Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with involved sentinel node. *BMC Cancer*. 2018;18(1). doi:10.1186/s12885-018-5053-7
126. Derossis AM, Fey J v., Cody HS, Borgen PI. Obesity influences outcome of sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *Journal of the American College of Surgeons*. 2003;197(6):896-901. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2003.08.005
127. Balaya V, Bonsang-Kitzis H, Ngo C, et al. What about sentinel lymph node biopsy for early breast cancer during pregnancy? *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2018;47(5):205-207. doi:10.1016/j.jogoh.2018.03.003
128. Keleher A, Wendt R, Delpassand E, Stachowiak AM, Kuerer HM. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast Journal*. 2004;10(6):492-495. doi:10.1111/j.1075-122X.2004.21503.x
129. Zeitoun J, Babin G, Lebrun JF. Sentinel node and breast cancer: A state-of-the-art in 2019. *Gynecologie Obstetrique Fertilité et Senologie*. 2019;47(6):522-526. doi:10.1016/j.gofs.2019.04.002

130. Costaz H, Rouffiac M, Boulle D, et al. Strategies in case of metastatic sentinel lymph node in breast cancer. *Bulletin du Cancer*. 2020;107(6):672-685. doi:10.1016/j.bulcan.2019.09.005
131. Balic M, Thomssen C, Würstlein R, Gnant M, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2019: A brief summary of the consensus discussion on the optimal primary breast cancer treatment. *Breast Care*. 2019;14(2):103-110. doi:10.1159/000499931
132. Arnedos M, Gligorov J. St Gallen International Consensus Guidelines in early breast cancer: Experts to prevent patients' overtreatment and breaking the bank? *Annals of Oncology*. 2019;30(10):1533-1535. doi:10.1093/annonc/mdz292
133. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2016;66(1):43-73. doi:10.3322/caac.21319
134. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman K v., et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: A randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2011;305(6):569-575. doi:10.1001/jama.2011.90
135. Peristeri D v., Harissis H v. Axillary lymph node dissection vs sentinel biopsy only among women with early-stage breast cancer and sentinel node metastasis: A systematic review and meta-analysis. *Breast Journal*. 2021;27(2):158-164. doi:10.1111/tbj.14140
136. Krug D, Loibl S. Neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *The Lancet Oncology*. 2018;19(3):e129. doi:10.1016/S1470-2045(18)30118-9
137. Charalampoudis P, Karakatsanis A. Neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *The Lancet Oncology*. 2018;19(3):e128. doi:10.1016/S1470-2045(18)30115-3
138. Denduluri N, Somerfield MR, Chavez-MacGregor M, et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2021;39(6):685-693. doi:10.1200/JCO.20.02510

139. McArthur HL, Hudis CA. Adjuvant Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2007;21(2):207-222. doi:10.1016/j.hoc.2007.03.008
140. McGale P, Taylor C, Correa C, et al. 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. *The Lancet*. 2014;383(9935):2127-2135. doi:10.1016/S0140-6736(14)60488-8
141. Jatoi I. Postmastectomy radiotherapy in patients with breast cancer. *The Lancet*. 2014;384(9957):1844-1845. doi:10.1016/S0140-6736(14)62237-6
142. Figueroa-Magalhães MC, Jelovac D, Connolly RM, Wolff AC. Treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast*. 2014;23(2):128-136. doi:10.1016/j.breast.2013.11.011
143. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(16):1659-1672. doi:10.1056/nejmoa052306
144. Adjuvant systemic therapy for HER2-positive breast cancer - UpToDate. Accessed June 25, 2021. https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-systemic-therapy-for-her2-positive-breast-cancer?search=early%20stage%20breast%20cancer%20management&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5
145. Baselga J, Perez EA, Pienkowski T, Bell R. Adjuvant Trastuzumab: A Milestone in the Treatment of HER-2-Positive Early Breast Cancer. *The Oncologist*. 2006;11(S1):4-12. doi:10.1634/theoncologist.11-90001-4
146. Poortmans P. Postmastectomy radiation in breast cancer with one to three involved lymph nodes: Ending the debate. *The Lancet*. 2014;383(9935):2104-2106. doi:10.1016/S0140-6736(14)60192-6
147. Poortmans PM, Collette L, Bartelink H, et al. The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of EORTC 22881-10882 “boost versus no boost” trial. *Cancer/Radiotherapie*. 2008;12(6-7):565-570. doi:10.1016/j.canrad.2008.07.014

148. Bourgier C, Vozenin-Brotons MC, Arriagada R. Enhanced local control by radiation boost in breast cancer: Back side of the coin? [9]. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(36):5841-5843. doi:10.1200/JCO.2007.14.6035
149. Corradini S, Reitz D, Pazos M, et al. Mastectomy or breast-conserving therapy for early breast cancer in real-life clinical practice: outcome comparison of 7565 cases. *Cancers*. 2019;11(2). doi:10.3390/cancers11020160
150. S D, P M, C C, et al. 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 (London, England)*. 2011;378(9804):1707-1716. doi:10.1016/S0140-6736(11)61629-2
151. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(19):2382-2387. doi:10.1200/JCO.2012.45.2615
152. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(4):307-316. doi:10.1056/nejmoa1415340
153. Borm KJ, Oechsner M, Düsberg M, et al. Irradiation of regional lymph node areas in breast cancer – Dose evaluation according to the Z0011, AMAROS, EORTC 10981-22023 and MA-20 field design. *Radiotherapy and Oncology*. 2020;142:195-201. doi:10.1016/j.radonc.2019.08.021
154. Xie L, Higginson DS, Marks LB. Elective Regional Nodal Irradiation in Patients With Early-Stage Breast Cancer. *Seminars in Radiation Oncology*. 2011;21(1):66-78. doi:10.1016/j.semradonc.2010.08.006
155. Abe O, Abe R, Enomoto K, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2011;378(9793):771-784. doi:10.1016/S0140-6736(11)60993-8

156. Mao D, Hachem H, Chang H, et al. Treatment interruption and discontinuation of hormonal therapy in hormone receptor-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2020;184(3):665-674. doi:10.1007/s10549-020-05892-z
157. Grady D, Sawaya GF. Discontinuation of postmenopausal hormone therapy. In: *American Journal of Medicine*. Vol 118. Elsevier Inc.; 2005:163-165. doi:10.1016/j.amjmed.2005.09.051
158. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: Overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(10):927-933. doi:10.1016/S1470-2045(10)70207-2
159. Budach W, Kammers K, Boelke E, Matuschek C. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials. *Radiation Oncology*. 2013;8(1). doi:10.1186/1748-717X-8-267
160. Speers C, Pierce LJ. Postoperative radiotherapy after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer a review. *JAMA Oncology*. 2016;2(8):1075-1082. doi:10.1001/jamaoncol.2015.5805
161. Bing AU, Kerr GR, Jack W, et al. Pooled long-term outcomes from two randomized trials of axillary node sampling with axillary radiotherapy versus axillary node clearance in patients with operable node-positive breast cancer. *British Journal of Surgery*. 2016;103(1):81-87. doi:10.1002/bjs.9952
162. Su J, Miao LF, Ye XH, Cui MS, He XF. Development of prognostic signature and nomogram for patients with breast cancer. *Medicine (United States)*. 2019;98(11). doi:10.1097/MD.00000000000014617
163. Jagsi R, Chadha M, Moni J, et al. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(32):3600-3606. doi:10.1200/JCO.2014.56.5838

164. Overview of sentinel lymph node biopsy in breast cancer - UpToDate. Accessed June 25, 2021. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-sentinel-lymph-node-biopsy-in-breast-cancer?sectionName=MANAGEMENT%20AFTER%20SENTINEL%20LYMPH%20NODE%20BIOPSY&search=early%20stage%20breast%20cancer%20&topicRef=739&anchor=H164839&source=see_link#H164839
165. Management of the regional lymph nodes in breast cancer - UpToDate. Accessed June 25, 2021. https://www.uptodate.com/contents/management-of-the-regional-lymph-nodes-in-breast-cancer?sectionName=RT%20versus%20ALND&search=early%20stage%20breast%20cancer%20&topicRef=739&anchor=H20&source=see_link#H20
166. FACT-B English Downloads. Accessed July 8, 2021. <https://www.facit.org/measure-english-downloads/fact-b-english-downloads>
167. Agresti A. An Introduction to Categorical Data Analysis Second Edition.
168. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. *Applied Logistic Regression*. Published online January 28, 2005. doi:10.1002/0471722146
169. Giuliano AE, Ballman K v., McCall L, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2017;318(10):918-926. doi:10.1001/jama.2017.11470
170. B F, JH J, S A, J B, ER F, N W. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *The New England journal of medicine*. 2002;347(8):567-575. doi:10.1056/NEJMOA020128