



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟΣ - ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Η ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΙΚΗ Ι. ΑΓΝΑΝΤΗ

**«ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΑΙ
ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ
ΤΟΥ ΠΟΡΟΓΕΝΟΥΣ (ΜΗ ΕΙΔΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ)
ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ»**

ΜΟΥΝΔΕΡ ΑΝΤΩΝΙΟΥ ΝΑΧΑΤ
ΟΓΚΟΛΟΓΟΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2005



ΣΥΝΕΤΗΡΗΤΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΟΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΟΝ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΟΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΟΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΟΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΟΝ

ΜΑΡΙΝΤΑΙΑ ΗΜΙΟΥΤΗΣ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα. Ν. 5343/ 32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).



Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Επαμεινώνδας Τσιάνος, Καθηγητής Παθολογίας

Ημερομηνία αίτησης: 18-11-93

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: συν. Αριθμός 249α/25-1-94

Συγκρότηση Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

1. **Παναγιώτης Κυπαρισσιάδης: Αναπληρωτής Καθηγητής Ακτινοθεραπείας**
2. **Νίκη Αγνάντη: Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής**
3. **Ιωάννης Δημολιάτης: Λέκτορας Υγιεινής**

Ανασυγκρότηση Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: συν. Αριθμός 298α/7-5-96

1. **Νίκη Αγνάντη: Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής**
2. **Τζων Καλέφ Εζρά: Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής**
3. **Ιωάννης Δημολιάτης: Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής**

Διορισμός 7μελούς Εξεταστικής Επιτροπής: συνεδ. Αριθμός 435α/13/3/2001

1. **Αγνάντη Νίκη: Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής**
2. **Βαράκης Ιωάννης: Καθηγητής Ανατομίας Ιστολογίας Εμβρυολογίας**
3. **Εφραιμίδης Σταύρος: Καθηγητής Ακτινολογίας**
4. **Καλέφ Εζρα Τζων: Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής**
5. **Μαλάμου – Μήτση Βασιλική: Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής**
6. **Στεφάνου Δημήτριος: Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής**
7. **Δημολιάτης Ιωάννης: Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής**

Βαθμός Διδακτορικής Διατριβής: Λίαν Καλώς

Ημερομηνία κατάθεσης Διδακτορικής Διατριβής: Ιωάννινα 1/12/2004

Γραμματέας Ιατρικής Σχολής : Ευαγγελία Τσαγγαλά



**...στη Βάσω,
στη Μαριέμμα
και στην Αντωνία ...**



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο καρκίνος του μαστού είναι μια κακοήθης νεοπλασία για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της οποίας μπορούν να χρησιμοποιηθούν όλοι οι υπάρχοντες τρόποι θεραπείας των συγκεκριμένων νεοπλασιών δηλαδή η χειρουργική, η ακτινοθεραπεία, η χημειοθεραπεία, η ορμονοθεραπεία και σε πολύ μικρότερο βαθμό η ανοσοθεραπεία.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση εξαρτάται από ορισμένες παραμέτρους, όπως το στάδιο της νόσου, την ηλικία της ασθενούς και την ορμονική της κατάσταση, αν δηλαδή η ασθενής είναι προεμμηνοπαυσιακή ή μετεμμηνοπαυσιακή. Η προσεκτική επιλογή της θεραπευτικής μεθόδου που θα εφαρμοστεί συνιστά το σημαντικότερο παράγοντα για την τελική έκβαση της νόσου, χαρακτηριστική εν προκειμένω η άποψη του Ιπποκράτη στους Αφορισμούς «Ες δε τα έσχατα νοσήματα αι έσχαται θεραπείαι ες ακριβίειν κράτισται». Ιδιαίτερα όμως για τις βαριές ασθένειες οι πλέον σχολαστικές και ακριβείς θεραπευτικές αγωγές είναι οι άριστες.

Ειδικότερα, η χειρουργική επέμβαση εφαρμόζεται στα αρχικά στάδια της νόσου, μόνη της ή συχνότερα σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία, τη χημειοθεραπεία ή την ορμονοθεραπεία. Η ακτινοθεραπεία ακολουθεί πάντοτε τη χειρουργική επέμβαση με εξαίρεση ελάχιστες περιπτώσεις που αφορούν πολύ πρώιμα στάδια της νόσου για τα οποία η χειρουργική αρκεί για την ίασή τους.

Όσον αφορά τη χημειοθεραπεία και την ορμονοθεραπεία παλαιότερα εφαρμόζονταν μόνο στα προχωρημένα στάδια της νόσου, δηλαδή σε ασθενείς που παρουσίαζαν ψηλαφητούς μασχαλιαίους ή υπερκλειδίους λεμφαδένες ή ακόμα απομακρυσμένες μεταστάσεις. Σήμερα όμως, επειδή μεγάλο ποσοστό των ασθενών με φαινομενικά νόσο αρχικού σταδίου έχουν ήδη μικροσκοπικές μεταστάσεις τόσο στους επιχώριους λεμφαδένες όσο και σε απομακρυσμένα όργανα με αποτέλεσμα την κακή έκβαση της νόσου παρά την εφαρμογή της κατάλληλης χειρουργικής και ακτινοθεραπευτικής αγωγής με μεθόδους τοπικής θεραπείας, επιλέγεται η συστηματική χημειοθεραπεία ή η ορμονοθεραπεία για την αντιμετώπισή τους. Αξίζει να σημειωθεί ότι η εφαρμογή αυτών των αγωγών εξαρτάται από την ορμονική κατάσταση των ασθενών.

Υπάρχουν, βέβαια, πολλά θεραπευτικά σχήματα ή συνδυασμοί σχημάτων τα οποία εφαρμόζονται στις περιπτώσεις του καρκίνου του μαστού, αλλά η περιγραφή τους δεν αφορά στο σκοπό της συγκεκριμένης εργασίας. Είναι δε διαπιστωμένο ότι η προσεκτική επιλογή της θεραπείας θα διασφαλίσει το καλύτερο αποτέλεσμα.

Η παρούσα μελέτη έγινε με την άμεση επίβλεψη της προέδρου της Ιατρικής Σχολής και Καθηγήτη της Παθολογικής Ανατομίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Νίκη Αγνάντη.

Την Καθηγήτη κ. Νίκη Αγνάντη ευχαριστώ θερμά, για την ανάθεση του θέματος για την προώθηση της παρούσας μελέτης ως διατριβής, για την γόνιμη βοήθειά της και την ενθάρρυνσή της στην παρούσα έρευνα.

Επιθυμώ να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στα μέλη της Επταμελούς Επιτροπής για τις χρήσιμες και καίριες υποδείξεις τους στην παρούσα έρευνα.



Ευχαριστώ ιδιαίτερας τον δάσκαλό μου στην ακτινοθεραπεία Ομότιμο Καθηγητή Π. Κυπαρισσιάδη.

Τέλος, θα ήθελα να απευθύνω θερμές ευχαριστίες στους συναδέλφους του Παθολογοανατομικού Τμήματος του Νοσοκομείου «Άγιος Σάββας», Διευθυντή Δ. Αποστολικά για την παροχή του υλικού.

Μούνδερ Αντωνίου Ναχάτ



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

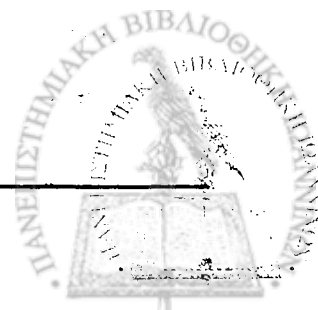
- Πρόλογος

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή.....	11
• Σκοπός της μελέτης	13
• Στοιχεία ανατομικής του μαστού	14
• Ιστοπαθολογία των όγκων του μαστού	17
• Σταδιοποίηση του διηθητικού καρκίνου του μαστού	19

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

• Υλικό και Μέθοδος μελέτης	
Επιδημιολογικά στοιχεία των ασθενών	21
Θεραπευτική αντιμετώπιση	24
• Αποτελέσματα	
Ανάλυση των περιστατικών ανάλογα με την επιβίωση ...	32
• Στατιστική μεθοδολογία	35
Πίνακες – Διαγράμματα	36
• Συζήτηση	47
• Περίληψη	51
• Summary	53
• Βιβλιογραφία	55



ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

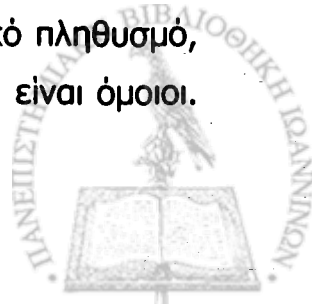
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο κάρκινος του μαστού είναι το συχνότερο κακόηθες νεόπλασμα στη γυναίκα.

Στις Η.Π.Α. το 1991 διαγνώστηκαν 176.000 περίπου νέες ασθενείς με καρκίνο του μαστού από τις οποίες 44.800 πέθαναν.¹ Υπολογίζεται ότι μία σε κάθε 14 γυναίκες (7%) έχει πιθανότητα να αναπτύξει καρκίνο του μαστού κατά τη διάρκεια της ζωής της και μία σε κάθε 4 γυναίκες, που πάσχουν από καρκίνο, έχει καρκίνο του μαστού² (25%). Στις γυναίκες ηλικίας 35-54 ετών ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου ενώ στις γυναίκες μεγαλύτερων ηλικιών έρχεται δεύτερος αμέσως μετά τις παθήσεις του κυκλοφορικού συστήματος.²

Όλες οι μελέτες συμφωνούν ότι η πρώιμη διάγνωση, η γνώση της φυσικής ιστορίας της νόσου και η εφαρμογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής μπορούν να αυξήσουν τα ποσοστά 5ετούς επιβίωσης, να συμβάλουν στην επιμήκυνση της ηλικίας των ασθενών και, το σημαντικότερο, να προσφέρουν καλύτερη ποιότητα ζωής, επειδή αυξάνουν το χρονικό διάστημα μεταξύ του τέλους της θεραπείας και της εμφάνισης της πρώτης μετάστασης ή της υποτροπής της νόσου. Πολλοί συγγραφείς μάλιστα αναφέρουν ότι ο καρκίνος του μαστού είναι από την αρχή νόσος συστηματική και επομένως η εφαρμοζόμενη τοπική θεραπευτική αγωγή μπορεί να αυξήσει το ελεύθερο από τη νόσο χρονικό διάστημα, όχι όμως και να επηρεάσει σημαντικά την ολική επιβίωση της ασθενούς.³

Στην πρώιμη διάγνωση της νόσου συνέβαλε σημαντικά η μαστογραφία και τελευταία η αναγνώριση των ομάδων γυναικών «υψηλού κινδύνου» με τη μελέτη των ογκογονιδίων BRCA 1 και BRCA 2. Το γονίδιο BRCA 1 εδράζεται στο μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 17 και ενοχοποιείται σε μεγάλο βαθμό για τον καρκίνο των ωθηκών και του μαστού στην γυναίκα ενώ το BRCA2, το οποίο εδράζεται στο μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 13, για τον καρκίνο του μαστού στη γυναίκα και στον άνδρα. Στην ομάδα υψηλού κινδύνου υπάγονται επίσης γυναίκες των οποίων συγγενείς πρώτου βαθμού (μητέρα, αδερφή) έπασχαν ή πάσχουν από τη νόσο αυτή. Οι γυναίκες αυτές έχουν 6-8 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, όταν οι άλλοι παράγοντες ορμονικοί, περιβαλλοντικοί, διατροφικοί κ.α. είναι όμοιοι.



Αν ο καρκίνος του μαστού εμφανίστηκε στο συγγενικό πρόσωπο πριν την εμμηνόπαυση ο κίνδυνος είναι μόνο 1.5 φορές μεγαλύτερος.⁴

Επίσης, η έμμηνος ρύση καθώς και ο πρώτος τοκετός είναι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για την εμφάνιση της νόσου. Η πρώιμη έναρξη της έμμηνου ρύσης, πριν το δέκατο έτος της ηλικίας και η καθυστερημένη παύση της πέραν των πενήντα - πενήντα πέντε ετών, συνιστούν επιβαρυντικούς παράγοντες, προφανώς της μακροχρόνιας δράσης των οιστρογόνων. Αντίθετα, ο πρώτος τοκετός σε ηλικία κάτω των 24 ετών δρα ως ανασταλτικός παράγοντας στην εμφάνιση της νόσου.⁴

Εξάλλου, οι γυναίκες που εμφάνισαν καρκίνο στον ένα μαστό έχουν πιθανότητα ανάπτυξης της ασθένειας και στον άλλο σε ποσοστό 15-30%. Από τα καλοήθη νεοπλασμάτα του μαστού αναφέρεται το ινοαδένωμα το οποίο μπορεί, σπανίως, να υποστεί κακοήθη εξαλλαγή, συνήθως παίρνει τη μορφή λοβιακού *in situ* ή διηθητικού καρκίνου.⁵

Επιβαρυντικός παράγοντας θεωρείται και η ύπαρξη καρκίνου του ενδομητρίου. Αυξημένη προδιάθεση παρουσιάζουν παχύσαρκες γυναίκες με μεγάλη κατανάλωση λίπους ακόμα και κατά την παιδική ηλικία. Εδώ ενοχοποιείται η αυξημένη παραγωγή οιστρογόνων κατά το μεταβολισμό των αρωματικών ενώσεων που βρίσκονται στις αποθήκες λίπους.

Τέλος, φάρμακα, όπως οι ορμόνες καθώς και οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες δημιουργούν θετικό κλίμα για την εμφάνιση του καρκίνου του μαστού. Συγκεκριμένα, γυναίκες που ακολούθησαν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης για περισσότερο από πέντε χρόνια έχουν 1.15 έως 3.3 μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης της ασθένειας. Πολλές μελέτες, επίσης που αφορούν γυναίκες οι οποίες δέχθηκαν ιοντίζουσες ακτινοβολίες είτε τυχαία (γυναίκες κάτοικοι της Χιροσίμα και του Ναγκασάκι) είτε για διαγνωστικούς ή θεραπευτικούς σκοπούς αποκαλύπτουν τη σχέση της ασθένειας με τις συγκεκριμένες ακτινοβολίες. Στην τελευταία κατηγορία υπάγεται ένας μεγάλος αριθμός γυναικών που έπασχαν από φυματίωση των πνευμόνων, οι οποίες υποβάλλονταν σε συχνές ακτινοσκοπήσεις (παρακολούθηση τεχνητού πνευμονοθώρακα). Σημαντικό ποσοστό των γυναικών αυτών ανέπτυξε, μετά την πάροδο πολλών ετών, καρκίνο του μαστού σε ποσοστό μεγαλύτερο του αναμενόμενου.⁶



ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας αναδρομικής μελέτης είναι να παρουσιαστεί η κλινική συμπεριφορά του συχνότερου τύπου του καρκίνου του μαστού στη γυναίκα, του πορογενούς διηθητικού, όσον αφορά την επιβίωση των ασθενών σε σχέση με διάφορες επιδημιολογικές, κλινικές και θεραπευτικές παραμέτρους.

Για την καλύτερη μελέτη και εξαγωγή συμπερασμάτων όσον αφορά την επίδραση της ορμονικής κατάστασης των ασθενών γυναικών σχετικά με το τελικό αποτέλεσμα, οι ασθενείς που μελετήθηκαν διαιρέθηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα, «Ομάδα Α», περιλαμβάνει γυναίκες προεμμηνόπαυσιακές και η δεύτερη, «Ομάδα Β», γυναίκες μετεμμηνόπαυσιακές. Κάθε μία από τις παραπάνω ομάδες διαιρέθηκε σε υποομάδες ανάλογα με την θεραπευτική αγωγή που εφαρμόστηκε, την κατάσταση των μασχαλιαίων λεμφαδένων, διηθημένων ή μη, τον αριθμό των διηθημένων λεμφαδένων και το στάδιο της νόσου.

Περαιτέρω διαίρεση, όπως ανάλογα με την οικογενειακή κατάσταση, τη χορήγηση οιστρογόνων για θεραπευτικούς σκοπούς, την κληρονομικότητα κ.α., δε θεωρήθηκε σκόπιμη διότι, λόγω του σχετικά μικρού αριθμού των ασθενών που θα αποτελούσε την κάθε υποομάδα, δεν θα ήταν δυνατή η εξαγωγή στατιστικά σημαντικών συμπερασμάτων. Ακόμα, σημαντικοί επιβαρυντικοί παράγοντες, όπως η ύπαρξη ή μη γονιδίων BRCA 1 και BRCA 2, σε ευρεία χρήση σήμερα, σε πολλά κέντρα της Ελλάδας και του εξωτερικού, δεν ήταν γνωστά την εποχή που οι ασθενείς της παρούσας μελέτης υποβλήθηκαν σε θεραπεία.

Η όλη μελέτη διαιρείται σε δύο μέρη: το γενικό και το ειδικό.

Στο πρώτο μέρος αναφέρονται:

Ο σκοπός της μελέτης.

Η στατιστική μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε.

Στοιχεία ανατομικής του μαστού.

Η ιστοπαθολογία των όγκων του μαστού.

Η σταδιοποίηση του διηθητικού καρκίνου του μαστού.

Τα επιδημιολογικά στοιχεία των ασθενών.

Στο δεύτερο αναφέρονται:

Η θεραπευτική αντιμετώπιση.

Η ανάλυση των περιστατικών ανάλογα με την επιβίωση.

Η σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των ομάδων Α και Β και των διεθνών δεδομένων.



ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Οι μαστοί, είναι δύο και σχηματίζουν στη νεαρά ενήλικη γυναίκα ημισφαιρικές προεξοχές καλυπτόμενες από δέρμα. Βρίσκονται μεταξύ του πλαγίου χείλους του στέρνου και της πρόσθιας μασχालιαίας γραμμής και από το ύψος της 2ης μέχρι και της 6ης πλευράς. Το άνω έξω τμήμα κάθε μαστού επιμηκύνεται προς τη μασχालιαία κοιλότητα και σχηματίζει την ουρά του μαστού ή ουρά του Spense η οποία επεκτεινόμενη κατά μήκος του κάτω χείλους του μείζονα θωρακικού μυός μπορεί να φθάσει μέχρι τη θωρακική ομάδα των σύστοιχων μασχालιαίων λεμφαδένων.⁷

Η εν τω βάθει επιφάνεια του μαστού είναι ελαφρώς κοίλη και έρχεται σε σχέση με το μείζονα θωρακικό, πρόσθιο οδοντωτό και έξω κοιλιακό μυ. Ο μαστός χωρίζεται από τους παραπάνω μυς με την εν των βάθει περιτονία. Μεταξύ της τελευταίας και του μαστού υπάρχει χαλαρός συνδετικός ιστός ο οποίος επιτρέπει στο μαστό να κινείται ελεύθερα. Επίσης, μικρές προεκτάσεις του μαζικού αδενικού ιστού είναι δυνατόν να φθάσουν μέχρι τα επιπολή τμήματα του μείζονα θωρακικού μυός.

Η θηλή είναι μια κυλινδρική ή κωνική προεξοχή κείμενη ακριβώς κάτω από το κέντρο της πρόσθιας επιφάνειας του μαστού και συνήθως αντιστοιχεί στο ύψος του 4^{ου} μεσοπλευρίου διαστήματος. Έχει χρώμα ροζ ή ελαφρώς καφετί και διαπερνάται από τους γαλακτοφόρους πόρους, 10-15 τον αριθμό, οι οποίοι εκβάλλουν με μικρά στόμια στη κορυφή της. Η θηλή περιέχει πολυάριθμες λείες μυϊκές ίνες οι περισσότερες των οποίων είναι διευθετημένες κυκλικά και η συστολή τους π.χ. κατά το θηλασμό, προκαλεί ανόρθωση της θηλής. Άλλες μυϊκές ίνες είναι διευθετημένες κατά μήκος της θηλής και η σύσπασή τους προκαλεί τη ρίκνωσή της. Η βάση της θηλής περιβάλλεται από μια χρωματισμένη, κυκλική περιοχή του δέρματος, τη θηλαία άλω. πάνω σ' αυτήν παρατηρούνται 10-15 μικρά επάρματα γνωστά ως αδένες ή σωματία του Montgomery.

Ο μαστός αποτελείται εκ των έξω προς τα έσω από το δέρμα, το περιμαστικό λίπος και τον μαζικό αδένα. Ο τελευταίος διαιρείται σε 10-15 λοβούς οι οποίοι είναι διατεταγμένοι ακτινοειδώς γύρω από τη θηλή και τη θηλαία άλω. Κάθε λοβός έχει δικό του γαλακτοφόρο πόρο ο οποίος καταλήγει στη θηλή αφού προηγουμένως σχηματίσει ένα ανεύρυσμα, το γαλακτοφόρο πόρο. Οι γαλακτοφόροι πόροι διακλαδίζονται μέσα στο λοβό, σε μικρότερους πόρους κάθε ένας των οποίων καταλήγει σε μια αδενοκυψέλη. Όλοι οι μικροί πόροι επενδύονται από δίστιβο



επιθήλιο το οποίο είναι κυβοειδές στους μικρούς ενώ στους μεγαλύτερους η εσωτερική στιβάδα αποτελείται από κυλινδρικά κύτταρα. Οι μεγαλύτεροι πόροι επενδύονται από ένα στοίχο κυβοειδών κυττάρων κάτω από τα οποία υπάρχουν μυοεπιθηλιακά κύτταρα. Οι πόροι, όσο πλησιάζουν προς τη θέση εκβολής στη θηλή επενδύονται από πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο. Το στρώμα κάθε λοβού αποτελείται από μεσολόβιο συνδετικό ιστό που βρίσκεται ανάμεσα στις διακλαδώσεις των πόρων και περιέχει λιποκύτταρα και από το ενδολόβιο στρώμα που αποτελεί το υπόστρωμα του αδενικού ιστού .

Ο μαζικός αδένας έχει χρώμα ωχρό ερυθρωπό και σύσταση στερεά. Η σύνθεσή του ποικίλλει με την ηλικία, την εγκυμοσύνη και το θηλασμό. Κατά τη γέννηση αποτελείται σχεδόν εξ ολοκλήρου από γαλακτοφόρους πόρους. Η σύσταση αυτή παραμένει μέχρι την ήβη με εμφάνιση μικρής διακλάδωσης των πόρων. Η ελαφρά διόγκωση του μαστού κατά την περίοδο αυτή οφείλεται στην εναπόθεση λίπους και την αύξηση του ινώδους στρώματος. Μετά την ήβη, υπό τη διεγερτική επίδραση των οιστρογόνων οι κλάδοι των πόρων κατά τα πέρατά τους σχηματίζουν μικρές συμπαγείς σφαιρικές μάζες από αδενικά πολυεδρικά κύτταρα, οι οποίες είναι δυνητικά λόβια. Αληθινά εκκριτικά λόβια σχηματίζονται μόνο κατά την εγκυμοσύνη.

Οι αρτηρίες του μαστού προέρχονται από τους θωρακικούς κλάδους της μασχαλιαίας αρτηρίας, από την έσω θωρακική και από τις μεσοπλευρίες.

Οι φλέβες ακολουθούν την πορεία των αρτηριών και γύρω από τη βάση της θηλής διαγράφουν έναν αναστομωτικό κύκλο, τον φλεβικό κύκλο.

Τα νεύρα προέρχονται από τους πρόσθιους κλάδους των 4^{ου}, 5^{ου} και 6^{ου} θωρακικών νεύρων.

Τα λεμφαγγεία σχηματίζουν τέσσερα πλέγματα, το δερματικό θηλαίο, το δερματικό υποθηλαίο, το δερματικό διάμεσο και το εν τω βάθει πλέγμα. Ο μαζικός αδένας βρίσκεται μεταξύ των δύο τελευταίων πλεγμάτων. Από τα λεμφικά πλέγματα εξορμούνται τα απαγωγά λεμφαγγεία του μαστού τα οποία πορεύονται προς τα πίσω μέσα από τους θωρακικούς μυς, στην ομάδα των κορυφαίων μασχαλιαίων λεμφαδένων και προς τα έξω στους μασχαλιαίους λεμφαδένες. Προς τα έσω πορεύονται δια των έσω μαστικών αγγείων προς τους έσω μαστικούς λεμφαδένες και με απ' ευθείας αναστομώσεις στον άλλο μαστό. Προς τα κάτω και έσω αναστομώνονται κάτω από την ξιφοειδή απόφυση με τα λεμφαγγεία της κοιλίας στην περιοχή του διαφράγματος. Προς τα άνω καταλήγουν στους υπερκλειδίους



λεμφαδένες. Τέλος, υπάρχουν μεμονωμένα λεμφικά αγγεία που πορεύονται κατά μήκος των μεσοπλευρίων αγγείων, φερόμενα προς τη σπονδυλική στήλη.

Οι λεμφαδένες του μαστού χωρίζονται, ανατομικά, σε τρεις ομάδες: στους υπερκλείδιους, στους μασχαλιαίους και στους αδένες της έσω μαστικής αρτηρίας ή παραστερνικούς.^{7,8,53}

Χειρουργικά οι λεμφαδένες του μαστού χωρίζονται σε τρία επίπεδα ανάλογα με τη σχέση τους με τον ελάσσονα θωρακικό μυ. Στο τρίτο επίπεδο (III ή κορυφαίοι λεμφαδένες) υπάγονται οι λεμφαδένες που βρίσκονται πάνω από το έσω χείλος του ελάσσονα θωρακικού, στο δεύτερο επίπεδο (II ή αδένες της μασχαλιαίας φλέβας) όσοι βρίσκονται ακριβώς κάτω από τον ελάσσονα θωρακικό και στο πρώτο επίπεδο (I, ή μασχαλιαίοι λεμφαδένες) όσοι βρίσκονται έξω από το έξω χείλος του μυός. Επίσης, μεταξύ του μείζονος και του ελάσσονος θωρακικού μυός βρίσκεται μια μικρή ομάδα λεμφαδένων οι οποίοι αποτελούν την ομάδα του Rotter.

Η καλή γνώση του λεμφικού συστήματος του μαστού και των ομάδων των λεμφαδένων είναι απαραίτητη για τη σωστή αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού, χειρουργική ή ακτινοθεραπευτική, γιατί οι λεμφαδένες αυτοί διηθούνται πολλές φορές επί καρκίνου του μαστού και η εφαρμοζόμενη τεχνική ακτινοθεραπείας θα εξαρτηθεί σημαντικά από τη διήθηση ή όχι των λεμφαδένων αυτών ακόμη δε και από τον αριθμό των διηθημένων λεμφαδένων.

Μέχρι πρόσφατα, κατά τη χειρουργική αντιμετώπιση αφαιρούντο όλοι οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες μονοπαγώς μαζί με το μαστό ή με το τεταρτημόριο στο οποίο είχε αναπτυχθεί ο όγκος.^{3-5,46-47} Σήμερα, σε πολλά κέντρα, προ της επέμβασης ενίεται ειδική χρωστική (κυανούν του μεθυλενίου) γύρω από την πρωτοπαθή εστία η οποία μέσω των λεμφαγγείων μεταφέρεται στους μασχαλιαίους λεμφαδένες. Ο πρώτος λεμφαδένας ο οποίος θα προσλάβει την χρωστική λέγεται «φρουρός λεμφαδένας».^{8,10,13-18} Ο αδένας αυτός αφαιρείται και αν αποδειχθεί, κατά την ταχεία βιοψία, ότι είναι νεοπλασματικά διηθημένος γίνεται, στη συνέχεια, λεμφαδενικός καθαρισμός της μασχαλιαίας κοιλότητας. Αν ο φρουρός λεμφαδένας είναι ελεύθερος διήθησης η πιθανότητα να είναι διηθημένοι οι άλλοι λεμφαδένες είναι πολύ μικρή και δεν γίνεται λεμφαδενικός καθαρισμός.



ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Στο μαστό αναπτύσσονται τόσο καλοήθεις όσο και κακοήθεις όγκοι.⁵³ Οι κακοήθεις διακρίνονται σε μη διηθητικούς και σε διηθητικούς όγκους: Η πλειονότητα των κακοήθων όγκων είναι επιθηλιακής προέλευσης (αδενοκαρκινώματα). Οι μη επιθηλιακής προέλευσης (σαρκώματα και μελανώματα) είναι σπανιότεροι.

Από τους όγκους επιθηλιακής προέλευσης οι συχνότεροι είναι τα πορογενή και τα λοβιακά αδενοκαρκινώματα.

Τα πορογενή καρκινώματα είναι τα συχνότερα (80%) και προέρχονται από το επιθήλιο των πόρων. Τα λοβιακά καρκινώματα είναι σπανιότερα, αποτελούν το 9-10% και προέρχονται από το κυψελιδικό επιθήλιο των λοβίων. Περίπου το ήμισυ των όγκων αυτών αναπτύσσεται στο άνω έξω τεταρτημόριο του μαστού.

Λοβιακό καρκίνωμα *in situ*

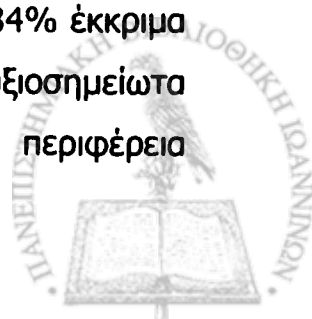
Συνήθως είναι τυχαίο εύρημα και θεωρείται ότι είναι όγκος των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Αποτελεί το 0.3%-0.8% όλων των βιοψιών του μαστού. Σχεδόν ποτέ δεν παρουσιάζει λεμφαδενικές μεταστάσεις. Η πιθανότητα ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου στον ίδιο ή στον άλλο μαστό είναι συχνή, ανερχόμενη από 38% μέχρι και 67% εντός 25 ετών από τη βιοψία. Η πολυκεντρική και η αμφοτερόπλευρη ανάπτυξη είναι επίσης συχνές.^{10,53}

Διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα.

Είναι ο δεύτερος κατά σειρά συχνότητας διηθητικός καρκίνος του μαστού. Χαρακτηρίζεται από μονόμορφα νεοπλασματικά κύτταρα με ωχρά χρωματιζόμενο κυτταρόπλασμα και από στρογγύλους σκοτεινά χρωματιζόμενους πυρήνες. Τα κύτταρα είναι διευθετημένα σε δοκίδες χωριζόμενες μεταξύ τους με ινώδη ιστό. Σπανιότερα τα κύτταρα μπορεί να σχηματίζουν κυψελιδώδεις δομές απαρτιζόμενες από 20 ή περισσότερα κύτταρα ή ακόμη μεγάλες συμπαγείς αθροίσεις.

Πορογενές καρκίνωμα *in situ*

Η μέση ηλικία των ασθενών με πορογενές *in situ* καρκίνωμα κυμαίνεται από 50.7-58.6 ετών. Το 33%-48% παρουσιάζει μια μάζα και πάνω από το 34% έκκριμα από τη θηλή. Μικροσκοπικά, οι προσβεβλημένοι πόροι είναι αξιοσημείωτα διογκωμένοι και ανώμαλοι αλλά έχουν καλώς διαγραφόμενη περιφέρεια



περιβάλλονται δε από βασική μεμβράνη. Οι πόροι επενδύονται με νεοπλασματικά κύτταρα.

Η συχνότητα της πολυκεντρικότητας στον ίδιο μαστό κυμαίνεται από 30%-38%. Καρκίνωμα στον άλλο μαστό, *in situ*, ή διηθητικό ανευρίσκεται σε ποσοστό 10-19%.

Ένα άλλο πρόβλημα που υπάρχει στο πορογενές *in situ* καρκίνωμα είναι, εκτός από την πολυκεντρικότητα, η ύπαρξη λανθάνοντος διηθητικού πορογενούς καρκίνου. Σε μερικές σειρές το ποσοστό του λανθάνοντος διηθητικού πορογενούς καρκίνου φθάνει και μέχρι 20%. Στα στοιχεία αυτά οφείλεται και η πιθανότητα διήθησης των μασχαλιαίων λεμφογαγγλίων που ανέρχεται σε ποσοστό 2%.

Η πολυκεντρικότητα και η ύπαρξη λανθάνοντος διηθητικού καρκίνου ενοχοποιούνται για το υψηλό ποσοστό υποτροπής μετά από περιορισμένη μόνο χειρουργική επέμβαση.⁹⁻¹⁰

Πορογενές διηθητικό καρκίνωμα μη ειδικού τύπου

Είναι ο συχνότερος ιστολογικός τύπος. Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι διευθετημένα σε ομάδες διαφόρων μεγεθών και σχημάτων και μπορεί να σχηματίζουν αδενικές δομές, χωριζόμενες από ποικίλο ποσό συνδετικού ιστού.

Περίπου το 48% των διηθητικών πορογενών καρκινωμάτων περιέχει εστίες πορογενούς *in situ* καρκινώματος που συνήθως εντοπίζονται στις άκρες του διηθητικού καρκίνου. Πιστεύεται ότι στις περιπτώσεις αυτές η πιθανότητα λεμφαδενικών μεταστάσεων είναι μικρότερη και η πρόγνωση καλύτερη. Από την άλλη μεριά, όγκοι που περιέχουν εκτεταμένα *in situ* στοιχεία που αποτελούν το 25% και πάνω του όγκου παρουσιάζουν υψηλότερη συχνότητα τοπικής υποτροπής μετά από αντιμετώπιση με ογκεκτομή και ακτινοθεραπεία παρά όγκοι χωρίς *in situ* στοιχεία (24% έναντι 2% υποτροπή στα 5 χρόνια).¹¹

Άλλοι σπάνιοι διηθητικοί όγκοι είναι το μυελοειδές καρκίνωμα, το βλεννώδες (κολλοειδές) καρκίνωμα, το σωληνώδες καρκίνωμα, το αδενοκυστικό καρκίνωμα, το θηλώδες καρκίνωμα, το μεταπλαστικό καρκίνωμα, η νόσος του Paget της θηλής, το φλεγμονώδες καρκίνωμα κ.α.



ΣΤΑΔΙΟΠΟΗΣΗ ΤΟΥ ΔΙΗΘΗΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Για τη σταδιοποίηση των ασθενών χρησιμοποιήθηκε το διεθνές σύστημα T.N.M. το οποίο εξετάζει το μέγεθος του όγκου και τη σχέση του με τους γύρω φυσιολογικούς ιστούς (T = Tumor), την κατάσταση, τον αριθμό των επιχωρίων λεμφαδένων (N = Nodes) και την ύπαρξη ή όχι απομακρυσμένων μεταστάσεων (M = Μεταστάσεις).¹²

Στις περιπτώσεις, όπου υπήρχε και καρκίνωμα in situ ο όγκος σταδιοποιήθηκε σύμφωνα με το μέγεθος του διηθητικού καρκίνου.

Όσον αφορά το T έχουμε:

- Tx Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εκτιμηθεί
- To Απουσία πρωτοπαθούς όγκου.
- Tis Καρκίνωμα in situ, πορογενές ή λοβιακό, ή νόσος του Paget χωρίς υποκείμενο όγκο
- T1 Όγκος μέχρι 2 εκ. κατά τη μεγαλύτερη διάμετρό του χωρίς καθήλωση στην υποκείμενη θωρακική περιτονία και/ή μυ
- T1a Διάμετρος όγκου μέχρι 0.5 εκ.
- T1b Διάμετρος όγκου μεγαλύτερη από 0,5 εκ. αλλά μικρότερη από 1.0 εκ.
- T1c Διάμετρος όγκου μεγαλύτερη από 1.0 εκ. αλλά μικρότερη από 2.0 εκ.
- T2 Όγκος μεγίστης διαμέτρου μεγαλύτερης από 2.0 εκ. αλλά μικρότερης από 5.0 εκ.
- T2a Χωρίς καθήλωση στην υποκείμενη θωρακική περιτονία και/ή μυ
- T2b Με καθήλωση στην υποκείμενη θωρακική περιτονία και/ή μυ
- T3 Όγκος μεγαλύτερος από 5.0 εκ. κατά τη μεγαλύτερη διάμετρό του
- T3a Χωρίς καθήλωση στην υποκείμενη θωρακική περιτονία και/ή μυ
- T3b Με καθήλωση στην υποκείμενη θωρακική περιτονία και/ή μυ
- T4 Όγκος οποιουδήποτε μεγέθους με απευθείας επέκταση στο θωρακικό τοίχωμα ή δέρμα.
- T 4a Με καθήλωση στο θωρακικό τοίχωμα.
- T4b Με οίδημα, διήθηση ή εξέλκωση του δέρματος του μαστού ή με δορυφόρα δερματικά οζίδια εντοπιζόμενα στον ίδιο μαστό
- T4c Ύπαρξη και των δύο παραπάνω



Όσον αφορά το N έχουμε:

- Nx Οι επιχώριοι λεμφαδένες δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθούν.
 N0 Δεν υπάρχουν μεταστάσεις στους λεμφαδένες
 N1 Κινητοί σύστοιχοι μασχαλιαίοι λεμφαδένες
 N1a Πιστεύεται ότι οι λεμφαδένες δεν περιέχουν όγκο.
 N1b Πιστεύεται ότι οι λεμφαδένες περιέχουν όγκο
 N2 Μετάσταση σε ένα ή περισσότερους λεμφαδένες στη σύστοιχη μασχαλιαία κοιλότητα, οι οποίοι όμως είναι συνδεδεμένοι μεταξύ τους (block λεμφαδένων)
 N3 Μεταστάσεις στους σύστοιχους υπερκλειδίου λεμφαδένες

Όσον αφορά το M έχουμε:

- Mx Η παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί
 M0 Δεν υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις
 M1 Υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις

Πίνακας 1: Κλινική σταδιοποίηση-ομαδοποίηση του καρκίνου του μαστού

Στάδιο	Κλινικά ευρήματα
0	Tis N0,M0
I	T1, N0, M0
IIA	T0,N1,M0 T1, N1, M0 T2, N0, M0
IIB	T2, N1, M0 T3, N0, M0
IIIA	T0, N2, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0
IIIB	T4, κάθε N, M0 Κάθε T, N3, M0
IV	Κάθε, N, M1



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Μελετήθηκαν τα ιστορικά 1080 γυναικών, οι οποίες νοσηλεύτηκαν στο Περιφερειακό Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ» από τον Οκτώβριο του 1977 μέχρι και τον Ιούνιο του 1980. Όλες έπασχαν από διηθητικό ή μη διηθητικό καρκίνο του μαστού. Απ' αυτές οι 202 που έπασχαν από πορογενές διηθητικό καρκίνο και ήσαν ηλικίας μεταξύ 41 και 60 ετών αποτελούν το υλικό της παρούσης μελέτης.

Οι 202 αυτές ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με την έμμηνο ρύση. Η μία ομάδα, «Ομάδα Α», περιλαμβάνει 115 ασθενείς ήτοι ποσοστό 57%, οι οποίες ήταν προεμμηνοπαυσιακές, και η άλλη ομάδα, η «Ομάδα Β», περιλαμβάνει 87 ασθενείς, ποσοστό 43%, οι οποίες ήταν μετεμμηνοπαυσιακές.

Μέσος όρος ηλικίας Ομάδας Α : 47,96

Μέσος όρος ηλικίας ομάδας Β : 55,98

Υπάρχει μια μικρή αριθμητική υπεροχή των ασθενών της Ομάδας Α αλλά δεν νομίζουμε ότι η διαφορά αυτή επηρέασε την εξαγωγή των συμπερασμάτων μας. Δύο ασθενείς, δηλαδή ποσοστό μόλις 1%, αποκλείστηκαν από τη μελέτη μας διότι δεν κατέστη δυνατή η παρακολούθησή τους. Επίσης, επειδή κατά τις επιμέρους αναλύσεις των ασθενών μας έλειπαν από τα ιστορικά τους ορισμένες πληροφορίες οι οποίες, κατά τη γνώμη μας, δεν αλλοίωναν το τελικό αποτέλεσμα, το σύνολο των ασθενών μας πολλές φορές υπολείπεται του αριθμού των διακοσίων. Έτσι κατά την ταξινόμησή τους κατά το διεθνές σύστημα T.N.M. αναλύθηκαν μόνο 190 ασθενείς.

Στους παρακάτω πίνακες αναφέρεται η κατανομή των ασθενών ανάλογα με T, το N, και το M.

Πίνακας 2: Κατάταξη των ασθενών ανάλογα με το T

	Ομάδα Α (n= 109)	Ομάδα Β (n=81)	p
T1	5/4.6%	3/3.7%	0.87
T2	75/68.8%	53/65.4%	0.62
T3	27/24.8%	22/27.2%	0.71
T4	2/1.8%	3/3.7%	0.43



Πίνακας 3: Κατάταξη των ασθενών ανάλογα με το N

	Ομάδα A (n=109)	Ομάδα B (n=81)	p
N0	41/37.6%	30/37.0%	0.94
N1	41/37.6%	32/39.5%	0.79
N2	19/17.4%	15/18.5%	0.85
N3	8/7.3%	4/4.9%	0.50

Πίνακας 4: Κατάταξη των ασθενών ανάλογα με την ύπαρξη ή μη απομακρυσμένων μεταστάσεων

	Ομάδα A (n= 109)	Ομάδα B (n=81)	p
M0	92/84.4%	69/85.2%	
M1	17.15.6%	12/14.8%	0.88

Ο πίνακας 5 αναφέρεται στην κατάταξη των ασθενών ανάλογα με το T.N.M.

Πίνακας 5: Κατάταξη των ασθενών ανάλογα με το στάδιο. Σύστημα TNM.

Στάδιο	Ομάδα A (n= 113)	Ομάδα B (n=86)	p
I	33/29.2%	25/29.0%	0.99
II	32/28.3%	22/25.6%	0.70
III	27/23.9%	22/25.6%	0.76
IV	21/18.6%	17/19.8%	0.81



Ο πίνακας 6 αναφέρεται στην κατάταξη των ασθενών ανάλογα με την κατάσταση των μασχαλιαίων λεμφαδένων

Πίνακας 6: Κατάταξη των ασθενών ανάλογα με την κατάσταση των μασχαλιαίων λεμφαδένων.

Λεμφαδένες	Ομάδα A (n= 109)	Ομάδα B (n=81)	p
N/A-	41/37.6%	30/37.0%	0.98
N/A+	41/37.6%	32/39.5%	0.78
Block	27/24.8%	19/23.5%	0.82

Ο πίνακας 7 αναφέρεται στην κατάταξη των ασθενών ανάλογα με τον βαθμό κακοήθειας (Grade).

Πίνακας 7: Κατάταξη των ασθενών ανάλογα με τον βαθμό κακοήθειας (Grade).

Grade	Ομάδα A (n=88)	Ομάδα B (n=76)	p
1	3/3.4%	3/3.9%	0.86
2	56/63.8%	44/57.9%	0.45
3	29/33.0%	29/38.2%	0.49



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Από τις 202 ασθενείς της παρούσας μελέτης οι 184 υποβλήθηκαν αρχικά σε χειρουργική επέμβαση και στη συνέχεια σε ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία. Οι υπόλοιπες 18 δεν υποβλήθηκαν σε άλλη θεραπεία, εκτός από τη χειρουργική επέμβαση.

Χειρουργική επέμβαση

Οι περισσότερες από τις ασθενείς υποβλήθηκαν σε τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή με καθαρισμό της σύστοιχης μασχαλιαίας κοιλότητας. Αυτή η χειρουργική μέθοδος περιγράφηκε το 1948 από τους Patey και Duson και συνίσταται στην αφαίρεση του μαστού, των λεμφαδένων της σύστοιχης μασχαλιαίας κοιλότητας και του ελάσσονος θωρακικού μυός με διατήρηση του μείζονος. Η μέθοδος αυτή προτιμήθηκε αντί της ριζικής μαστεκτομής διότι, όπως απέδειξαν αργότερα οι Patey και Hadley, το αποτέλεσμα της επέμβασης αυτής είναι εξίσου καλό με εκείνο της ριζικής μαστεκτομής ενώ συγχρόνως το αισθητικό και το λειτουργικό αποτέλεσμα, λόγω της διατήρησης του μείζονος θωρακικού μυός, είναι πολύ καλύτερο.

Εξάλλου, ένας μικρός αριθμός ασθενών μας υποβλήθηκε, κυρίως στα πρώτα χρόνια, σε ριζική μαστεκτομή. Η μέθοδος αυτή περιγράφηκε το 1894 από τον Halsted και από τον Meyer και συνιστάται στη μονοπαγή (en block) εξαίρεση του μαστού, των δύο θωρακικών μυών - μείζονος και ελάσσονος - και των λεμφαδένων της μασχάλης. Η μέθοδος αυτή ήταν σε ευρεία χρήση μέχρι το 1970. Τότε άρχισε να αντικαθίσταται βαθμιαία από την τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή, λόγω του κακού αισθητικού και λειτουργικού αποτελέσματος της πρώτης.

Ένας άλλος μικρός αριθμός των ασθενών μας, κυρίως τα τελευταία χρόνια, υποβλήθηκε σε συντηρητική επέμβαση με σκοπό τη διατήρηση του μεγαλύτερου μέρους του μαστού.

Η μέθοδος αυτή διακρίνεται σε :

α) ογκεκτομή, δηλαδή αφαίρεση του όγκου με ένα περιθώριο υγιών ιστών 1 εκ. γύρω από αυτόν



β) τμηματεκτομή, εξαίρεση του όγκου με περιθώριο υγιών ιστών γύρω απ' αυτόν τουλάχιστον 2 εκ.

γ) τεταρτεκτομή, εξαίρεση ολόκληρου του τεταρτημορίου στο οποίο έχει εντοπιστεί ο όγκος.

Και στις τρεις αυτές επεμβάσεις ακολουθεί πλήρης λεμφαδενικός καθαρισμός της μασχαλιαίας κοιλότητας, δηλαδή αφαίρεση των λεμφογαγγλίων και των τριών επιπέδων Ι, ΙΙ και ΙΙΙ.

Πατέρας των συντηρητικών επεμβάσεων θεωρείται ο Geoffrey Keynes ο οποίος ήδη από την δεκαετία του 1930 εφήρμοζε τοπική εξαίρεση του όγκου και στη συνέχεια ακολουθούσε ακτινοθεραπεία με ενδοιστική εμφύτευση βελονών ραδίου σε πολλά επίπεδα. Σύγκριση, τότε, των αποτελεσμάτων μεταξύ ριζικής μαστεκτομής μόνης και συντηρητικής επέμβασης σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία έδειξε ότι όχι μόνο τα αποτελέσματα ήταν ίδια αλλά ήσαν ελαφρά καλύτερα στην ομάδα των συντηρητικών επεμβάσεων. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στην καλύτερη επιλογή των ασθενών που υποβάλλοντο σε συντηρητική επέμβαση, επειδή ήταν γυναίκες σχετικά με μεγάλο μαστό και μικρό νεοπλασματικό όγκο στην περιφέρεια.

Στον πίνακα 2 αναφέρονται οι αντενδείξεις, απόλυτες και σχετικές για την εφαρμογή συντηρητικών επεμβάσεων.



Πίνακας 2: Αντενδείξεις, απόλυτες και σχετικές για την εφαρμογή συντηρητικών χειρουργικών επεμβάσεων σε καρκίνο του μαστού.

α) Απόλυτες αντενδείξεις

Όγκος μεγαλύτερος από 5 εκ.
 Συνύπαρξη κύησης
 Προηγηθείσα ακτινοθεραπεία στον ίδιο μαστό.
 Καρκίνος αναπτυχθείς σε μαστό ανδρός.
 Αποτυχούσα προηγηθείσα συντηρητική θεραπεία
 Διάχυτος ενδοπορικός καρκίνος
 Φλεγμονώδης καρκίνος μαστού
 Δύο ξεχωριστοί καρκίνοι στον ίδιο μαστό
 Ύπαρξη διάχυτων αποτιτανώσεων στη μαστογραφία
 Αδυναμία να επιτευχθούν ελεύθερα όγκου χειρουργικά όρια.

β) Σχετικές αντενδείξεις

Όγκος μεγέθους 3-5 εκ.
 Ογκώδης μασχαλιαία λεμφαδενίτιδα
 Πορογενές και λοβιακό καρκίνωμα in situ.
 Διθητικό λοβιακό καρκίνωμα
 Λανθάνων καρκίνος του μαστού εμφανισθείς ως μασχαλιαία λεμφαδενίτιδα
 Αδυναμία τακτικής παρακολούθησης της ασθενούς.

Λόγω του μικρού σχετικά αριθμού των ασθενών μας και επειδή το 80% περίπου αυτών υποβλήθηκε σε τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή δεν θεωρήσαμε σκόπιμη την κατάταξη των ασθενών μας σε υποομάδες ανάλογα με την χειρουργική μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε.



Ακτινοθεραπεία

α) Μετά από τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή

Υπάρχουν πολλές μεγάλες σειρές, οι οποίες αποδεικνύουν ότι η μετεγχειρητική ακτινοβόληση του θωρακικού τοιχώματος και των μασχαλιαίων λεμφαδένων μετά από ριζική μαστεκτομή, ενώ ελαττώνει τη συχνότητα της τοπικής υποτροπής στο θωρακικό τοίχωμα από 10%-20% σε 5% και την επιχώρια υποτροπή από 10% σε 2%, δεν φαίνεται να προσφέρει τίποτα το στατιστικά σημαντικό όσον αφορά την επιβίωση των ασθενών. Σε ασθενείς με θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες και με εντόπιση του όγκου στο έσω ημιμόριο, φαίνεται ότι η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία επηρεάζει την επιβίωση των ασθενών αλλά σε ποσοστό όχι στατιστικά σημαντικό.

Σε ασθενείς με αρνητικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες, οι οποίες ως εκ τούτου έχουν μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης, η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία ίσως να αυξάνει το ποσοστό των θανάτων, μετά τη δεκαετία, ιδίως όταν η νόσος εντοπίζεται στον αριστερό μαστό και χρησιμοποιηθεί ένα κάθετο πεδίο για την ακτινοβόληση των παραστερνικών λεμφαδένων. Στην περίπτωση αυτή ο θάνατος οφείλεται σε καρδιακή νόσο λόγω της ακτινοβόλησης του μυοκαρδίου.

Από τα παραπάνω συνάγεται ότι η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία μετά από ριζική μαστεκτομή ενώ παίζει πολύ σημαντικό ρόλο όσον αφορά την τοπική και επιχώρια υποτροπή και επομένως προσφέρει καλύτερη ποιότητα ζωής στις ασθενείς αυτές, ελάχιστα προσφέρει στην ολική επιβίωση και επιπλέον ενέχει τον κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων και οιδήματος του σύστοιχου άνω άκρου. Θα πρέπει επομένως να γίνεται προσεκτική επιλογή των ασθενών που θα υποβληθούν σε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία μετά από μια τέτοια επέμβαση.

Στο Γ' Ακτινοθεραπευτικό Τμήμα του Περιφερειακού Ογκολογικού Νοσοκομείου Αθηνών "Ο ΑΠΟΣ ΣΑΒΒΑΣ", κάναμε επιλογή, όποτε μπορούσαμε, των ασθενών τις οποίες υποβάλαμε σε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία μετά από ριζική μαστεκτομή. Έτσι, στις ασθενείς με αρνητικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες, στις οποίες γενικά, ο κίνδυνος υποτροπής είναι μικρός αποφύγαμε την μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία εκτός αν οι ασθενείς υπήγοντο στην ομάδα υψηλού κινδύνου,



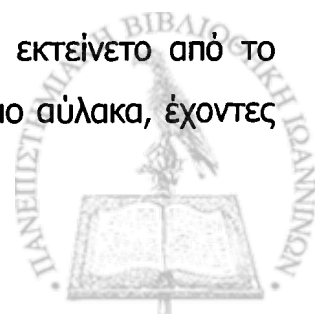
δηλαδή είχαν όγκο μεγίστης διαμέτρου 5 ή περισσότερων εκατοστών, όγκο υψηλού βαθμού κακοηθείας ή εκτεταμένη διήθηση αιμοφόρων και/ή λεμφοφόρων αγγείων. Επίσης σε καμία ασθενή δεν ακτινοβολήσαμε τους παραστερνικούς λεμφαδένες λόγω του κινδύνου ακτινοβόλησης του μυοκαρδίου. Εκτός αυτού δεν είχαμε καμία απόλυτη ένδειξη για την ακτινοβόλησή τους.

Η δόση η οποία χορηγήθηκε ανήρχετο σε 50 Gy χορηγούμενη σε 5 εβδομάδες και με ημερήσια δόση 2 Gy. Κατά τις πρώτες 12 συνεδρίες ετοποθετείτο επί του ακτινοβολούμενου θωρακικού τοιχώματος bolus πάχους 1 εκμ ώστε η δόση στην επιφάνεια του δέρματος να ανέλθει στο 100% της χορηγούμενης δόσης (build up). Με τον τρόπο αυτόν ελαχιστοποιείτο η εμφάνιση υποδορίων-δερματικών υποτροπών. Στις περιπτώσεις που ακτινοβολείτο και η υπερκλείδιος χώρα η δόση ανήρχετο, επί μεν προφυλακτικής ακτινοβόλησης σε 44 Gy χορηγούμενα σε 22 συνεδρίες των 2 Gy εκάστη επί δε θεραπευτικής σε 50 Gy με την αυτή ημερήσια δόση.

Το θωρακικό τοίχωμα ακτινοβολείτο με 2 εφαπτόμενα πεδία, με φωτόνια από γραμμικό επιταχυντή 6 MV. (Therac 6) Το υπερκλείδιο πεδίο ακτινοβολείτο με ένα κάθετο πεδίο είτε με φωτόνια ενέργειας 6 MV είτε με ηλεκτρόνια ενέργειας 15 MV από βητατρόνιο 45 MV (Asklepitron 45). Με την χρησιμοποίηση ηλεκτρονίων αποφεύγαμε την ακτινοβόληση του υποκείμενου πνευμονικού παρεγχύματος. Στην πρώτη περίπτωση η δόση υπολογιζέτο σε βάθος 2 εκ. ενώ στη δεύτερη στην ισοδοσιακή καμπύλη του 80%.

Σε σημαντικό αριθμό ασθενών μας η μετεγχειρητική ακτινοβόληση του θωρακικού τοιχώματος έγινε με ένα κάθετο πεδίο και την χρησιμοποίηση ηλεκτρονίων ενέργειας 10 MV από τον κυκλικό επιταχυντή και με την τοποθέτηση bolus 1 εκ. Στην περίπτωση αυτή η δόση υπολογιζέτο στην ισοδοσιακή καμπύλη του 90%. Την τελευταία τεχνική εφαρμόζαμε με την σκέψη ότι θα έχουμε περισσότερη απόδοση σε αριθμό ασθενών με ικανοποιητική κατανομή της δόσης. Επειδή ο αριθμός των ασθενών οι οποίες ακτινοβολήθηκαν με την τεχνική αυτή ήταν μικρός δεν ήταν δυνατό να βγουν αξιόπιστα συμπεράσματα.

Η περιοχή του ακτινοβολούμενου θωρακικού τοιχώματος εκτείνεται από το ύψος της στερνικής εντομής μέχρι 2 εκ. κάτω από την υπομάστιο αύλακα, έχοντες



ως πρότυπο τον αντίστοιχο μη χειρουργηθέντα μαστό και από μέση στερνική γραμμή μέχρι τη μέση μασχालιαία. Για την έναρξη της θεραπείας καθώς και για τη συνέχισή της απαραίτητη προϋπόθεση ήταν: τα λευκά αιμοσφαίρια να είναι πάνω από 3.000/μλ, ο αιματοκρίτης πάνω από 30% και τα αιμοπετάλια πάνω από 120.000/μλ. Για το λόγο αυτό προηγείτο της θεραπείας γενική εξέταση αίματος, η οποία επαναλαμβάνετο κάθε εβδομάδα. Στην περίπτωση που μια από τις παραμέτρους αυτές ήταν σε οριακά επίπεδα η εξέταση πραγματοποιείτο σε μικρότερα χρονικά διαστήματα, π.χ. ανά πενταήμερο. Αν οι τιμές ήταν κάτω από τα όρια αυτά, π.χ. μετά από χημειοθεραπεία τότε η ακτινοθεραπεία αναβάλλετο έως ότου οι τιμές επανέλθουν στα αναφερθέντα ελάχιστα όρια μόνες τους ή εν ανάγκη με μετάγγιση αίματος ή χρήση κορτιζόνης.

β) Μετά από συντηρητική χειρουργική επέμβαση

Η ογκεκτομή είναι μεν μια περιορισμένη χειρουργική αντιμετώπιση αλλά η ακολουθούσα ακτινοθεραπεία είναι τόσο έντονη ώστε να καθίσταται η όλη αντιμετώπιση ριζική και να μας δίνει εξ ίσου καλά αποτελέσματα με εκείνα της ριζικής μαστεκτομής και με σύγχρονη διατήρηση του πάσχοντος μαστού.

Το National Surgical Adjuvant Breast Project, υπέβαλε, κατά τη διάρκεια των ετών από 1976 μέχρι 1984, 1843 γυναίκες πάσχουσες από καρκίνο του μαστού με όγκους T1-2, N0-1, M0 μέγιστης διαμέτρου μικρότερης από 4 εκ., είτε σε μαστεκτομή, είτε σε ογκεκτομή είτε σε τμηματεκτομή με περιθώριο υγιών ιστών 1-2 εκ. μετά ή άνευ μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας. Και στις τρεις ομάδες είχε γίνει ριζικός λεμφαδενικός καθαρισμός της σύστοιχης μασχालιαίας κοιλότητας. Μετά από παρακολούθηση 39 μηνών, όλες οι ομάδες των ασθενών αυτών παρουσίασαν την αυτή επιβίωση. Η ομάδα όμως που είχε υποβληθεί σε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία παρουσίασε ελάττωση των τοπικών υποτροπών από 27% σε 8%.

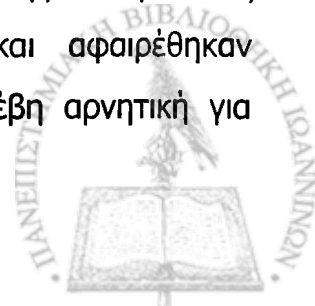
Η φιλοσοφία για την ακτινοβόληση ολόκληρου του μαστού μετά από πλήρη μακροσκοπική εξαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας είναι η εκρίζωση των μικροσκοπικών υπολειμμάτων του πρωτοπαθούς όγκου και των πιθανών εστιών πορογενούς καρκίνου *in situ* στον υπόλοιπο μαστό. Η πιθανότητα ύπαρξης των



τελευταίων ποικίλλει στις διάφορες σειρές και κυμαίνεται από 13% μέχρι και 45%. Πάντως οι περισσότερες τοπικές υποτροπές παρατηρούνται στο τεταρτημόριο του μαστού στο οποίο είχε αναπτυχθεί ο πρωτοπαθής όγκος. Αυτό σημαίνει ότι τα υπολειμματικά στοιχεία του πρωτοπαθούς όγκου είναι πολύ πιο συχνά εστίες τοπικής υποτροπής παρά οι απομακρυσμένες εστίες καρκινώματος *in situ*. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την ακτινοβολήση του μαστού.

Κατά την ακτινοθεραπεία ακτινοβολήθηκε ολόκληρος ο πάσχων μαστός με δύο εφαπτόμενα πεδία. Για την ακτινοβολήση χρησιμοποιήθηκαν είτε ακτίνες γάμα ^{60}Co (Theratron F) είτε φωτόνια ενέργειας 6 MV από γραμμικό επιταχυντή (Therac 6). Η δόση που χορηγήθηκε στις ασθενείς μας ήταν 50 Gy χορηγηθέντα σε 5 εβδομάδες και με ημερήσια δόση 2 Gy. Η δόση αυτή συμπληρώθηκε με άλλα 10 Gy τα οποία χορηγήθηκαν στο τεταρτημόριο στο οποίο είχε αναπτυχθεί η πρωτοπαθής εστία. Τα τελευταία αυτά 10 Gy χορηγήθηκαν σε 5 κλάσματα των 2 Gy έκαστο με ηλεκτρόνια ενέργειας κυμαινόμενης από 8 μέχρι 12 MV ανάλογα με το μέγεθος του μαστού. Με την χρησιμοποίηση ηλεκτρονίων η δόση την οποία ελάμβανε το υποκείμενο πνευμονικό παρέγχυμα ήταν ελάχιστη. Κατά το συνδυασμό φωτονίων και ηλεκτρονίων η ολική δόση στην περιοχή αυξημένου κινδύνου για τοπική υποτροπή ανήρχετο σε 60 Gy.

Τα μασχαλιαία λεμφογάγγλια δεν ακτινοβολούνται πάντοτε, μετά από πλήρη λεμφαδενικό καθαρισμό. Πλήρης λεμφαδενικός καθαρισμός νοείται η αφαίρεση 20 περίπου λεμφαδένων, 14 από το επίπεδο I, 4 από το επίπεδο II και 2 από το επίπεδο III. Η διαδικασία αυτή ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο υποτροπής στη μασχαλιαία κοιλότητα αλλά φέρει τον κίνδυνο δημιουργίας οιδήματος του σύστοιχου άνω άκρου και δυσκαμψίας της ωμικής άρθρωσης. Όπως ήδη αναφέρθηκε για τους λόγους αυτούς σε πολλά κέντρα, σήμερα, δεν γίνεται πλήρης λεμφαδενικός καθαρισμός παρά μόνο όταν είναι διηθημένος ο λεμφαδένας «φρουρός» ή στις περιπτώσεις εκείνες στις οποίες υπάρχουν κινητοί, σημαντικά διογκωμένοι λεμφαδένες (N1b) στους οποίους η ιστοπαθολογική διήθηση ανέρχεται σε ποσοστό από 70% μέχρι 90%. Επίσης ακτινοβολήση της μασχάλης δεν έγινε στις περιπτώσεις εκείνες που είχε γίνει μόνο δειγματοληψία και αφαιρέθηκαν τουλάχιστον 4 λεμφαδένες και η ιστολογική εξέτασή τους απέβη αρνητική για



μεταστατική διήθηση. Στις περιπτώσεις αυτές η πιθανότητα τοπικής υποτροπής είναι μικρότερη από 5%. Ακτινοβόληση της μασχαλιαίας κοιλότητας έγινε στις περιπτώσεις όπου υπάρχει προχωρημένη λεμφαδενική διήθηση και/ή εξωλεμφική διασπορά στο λίπος της μασχάλης.

Προληπτική ακτινοβόληση της σύστοιχης μασχαλιαίας κοιλότητας έγινε μόνο όταν υπήρχαν 4 ή περισσότεροι διηθημένοι μασχαλιαίοι λεμφαδένες. Στην περίπτωση αυτή η πιθανότητα μικροσκοπικής διήθησης των λεμφαδένων της υπερκλειδίας κοιλότητας υπερβαίνει το 10%. Όταν η διήθηση αφορούσε μόνο 1-3 λεμφαδένες τότε ακτινοβόληση της υπερκλειδίας κοιλότητας έγινε στις ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως σε ασθενείς με όγκους χαμηλής διαφοροποίησης.

Όταν ακτινοβολείτο η υπερκλειδία χώρα η δόση ανήρχετο σε 44Gy, προφυλακτικά ή 50 Gy θεραπευτικά. Η ακτινοβόληση έγινε, όπως ήδη αναφέρθηκε είτε με ακτίνες γάμα ^{60}Co είτε με φωτόνια ενέργειας 6 MV είτε τέλος με ηλεκτρόνια ενέργειας 15 MV υπολογιζόμενα στην ισοδοσιακή καμπύλη του 90%.

Η διήθηση των παραστερνικών λεμφαδένων είναι σπάνια ακόμη και σε όγκους εδραζόμενους στα έσω τεταρτημόρια του μαστού. Για το λόγο αυτόν καθώς και για την αποφυγή μελλοντικών καρδιαγγειακών επιπλοκών, δεν ακτινοβολούσαμε τους αδένες αυτούς.

Η χημειοθεραπεία συνίστατο στην χορήγηση 5-Fluorouracil και Methotrexate ενδοφλεβίως και Cyclophosphamide από του στόματος σε 6 κύκλους ανά 3 εβδομάδες (σχήμα CMF).



ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ

Η ανάλυση των περιστατικών αφορά την επιβίωση σε συνάρτηση με το μέγεθος του όγκου, τον ιστολογικό τύπο, το βαθμό κακοήθειας (grade), την κατάσταση των επιχωρίων λεμφαδένων, το στάδιο της νόσου, την ύπαρξη ή όχι απομακρυσμένων μεταστάσεων και το είδος της θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Όπως φαίνεται από τους πίνακες 2 μέχρι και 7 οι δύο ομάδες Α και Β ήταν ομοιογενείς όσον αφορά το μέγεθος του όγκου, την κατάσταση των επιχωρίων λεμφαδένων, το στάδιο της νόσου, την κατάσταση των επιχωρίων λεμφαδένων και την ύπαρξη ή μη απομακρυσμένων μεταστάσεων.

α) Επιβίωση μεταξύ των Ομάδων Α και Β ανάλογα με το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου.

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή όγκο T1 δεν παρουσίαζαν στατιστικώς σημαντική διαφορά όσον αφορά την επιβίωση στους ($p=0.44$). Καμία από τις ασθενείς της Ομάδας Α δεν ζούσε στο τέλος της μελέτης.

Οι ασθενείς με όγκο T2 επίσης δεν παρουσίαζαν στατιστικώς σημαντική διαφορά όσον αφορά την επιβίωση ($p=0.94$). Και στην περίπτωση αυτή καμία ασθενής της Ομάδος Α δεν ζούσε στο τέλος της μελέτης (σχ 1).

Στις ασθενείς με πρωτοπαθή όγκο T3 δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά όσον αφορά τη επιβίωση καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης ($p=0.53$). Πάντως καμία δεν επέζησε μέχρι του τέλους της μελέτης (σχ 2).

Στις ασθενείς με πρωτοπαθή όγκο T4 η επιβίωση ήταν σαφώς βραχύτερη σε σχέση με τις άλλες ασθενείς. Πάντως, υπήρχε μια υπεροχή των ασθενών της Ομάδος Α, χωρίς όμως να υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά. Έτσι καμία ασθενής της Ομάδος Β δεν επέζησε πέραν των 22 μηνών και καμία της Ομάδος Α πέραν των 47 μηνών ($p=0,36$ σχ. 3).

β) Επιβίωση μεταξύ των Ομάδων Α και Β ανάλογα με την κατάσταση των επιχωρίων λεμφαδένων

Στις ασθενείς με ελεύθερους νεοπλασματικής διήθησης μασχαλιαίους λεμφαδένες (N0) δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά όσον αφορά την



επιβίωση στους 100 και 200 μήνες. Καμία από τις ασθενείς της Ομάδος A δεν επέζησε μέχρι του τέλους της μελέτης ($p=0.51$, σχ 4).

Στις ασθενείς των Ομάδων A και B με κινητούς σύστοιχους μασχαλιαίους λεμφαδένες (N1) δεν υπήρξε στατιστικώς σημαντική διαφορά όσον αφορά την επιβίωση με μια μικρή υπεροχή των ασθενών της Ομάδας B μετά τους 190 μήνες ($p=0.48$, σχ 5).

Στις ασθενείς των Ομάδων A και B με block διηθημένων μασχαλιαίων λεμφαδένων (N2) δεν υπήρχε επίσης στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p=0,25$, σχ. 6).

Στις ασθενείς με διηθημένους τους σύστοιχους υπερκλειδίου λεμφαδένες (N3) δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p=0.70$) και η όλη επιβίωση ήταν σημαντικά μικρότερη εκείνης των ασθενών με N0, N1 και N2. Έτσι, καμία ασθενής της Ομάδος A δεν επέζησε πέραν των 54 μηνών και καμία της Ομάδος B πέραν των 73 μηνών (σχ. 7).

γ) Επιβίωση μεταξύ των Ομάδων A και B ανάλογα με το στάδιο της νόσου

Στις ασθενείς με νόσο σταδίου I η επιβίωση ήταν σημαντικά υψηλή, χωρίς όμως να υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των Ομάδων A και B ($p=0.55$, σχ 8).

Στις ασθενείς με νόσο σταδίου II δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά όσον αφορά την επιβίωση ($p=0.41$) και καμία ασθενής της Ομάδας A δεν επέζησε μέχρι του τέλους της μελέτης (σχ 9).

Στις ασθενείς με στάδιο νόσου III επίσης δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά όσον αφορά την επιβίωση ($p=0.55$, σχ 10).

Ούτε στις ασθενείς με στάδιο νόσου IV υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά όσον αφορά την επιβίωση ($p=0.44$, σχ. 11). Γενικά η επιβίωση ήταν σημαντικά μικρότερη σε σχέση με την επιβίωση των άλλων ασθενών και η επιβίωση των ασθενών της Ομάδας A ήταν σαφώς καλύτερη των ασθενών της Ομάδος B.

δ) Επιβίωση των ασθενών των Ομάδων A και B ανάλογα με την ύπαρξη ή μη απομακρυσμένων μεταστάσεων.

Δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των Ομάδων A και B όταν δεν υπήρχαν απομακρυσμένες μεταστάσεις καθώς και των Ομάδων A και B όταν



υπήρχαν απομακρυσμένες μεταστάσεις ($p=0.51$ και $p=0.72$ αντίστοιχα, (σχ. 12 και σχ. 13).

ε) Επιβίωση των ασθενών των Ομάδων Α και Β ανάλογα με τη χορήγηση ή όχι ακτινοθεραπείας.

Δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων Α και Β όσον αφορά την επιβίωση όταν υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία, ούτε υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων όταν δεν υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία ($p=0.53$ και $p=0.43$ αντίστοιχα, σχ 14 και 15).

Και στις δύο Ομάδες Α και Β οι ασθενείς οι οποίες υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία δεν παρουσίασαν καλύτερη επιβίωση έναντι εκείνων που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία ($p=0.15$ και $p=0.10$ αντίστοιχα), ενώ υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά έναντι εκείνων που υποβλήθηκαν σε συνδυασμό ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας ($p=0.00003$ και $p=0.00002$ αντίστοιχα, σχ. 16 και 17).



ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η σύγκριση των ποσοτικών παραμέτρων μεταξύ των δύο ομάδων έγινε με την δοκιμασία t-test κατά Student για τις κανονικές κατανομές και τη δοκιμασία Mann-Whitney U για τις μη κανονικές κατανομές. Η σύγκριση των ποιοτικών χαρακτηριστικών έγινε με τη δοκιμασία χ^2 με / χωρίς διόρθωση ως προς τη συνέχεια κατά Yates και Fisher's exact probability test.

Οι καρπύλες επιβίωσης έγιναν με τη μεθοδολογία των Kaplan - Maier και η σύγκριση των καμπυλών με τη δοκιμασία Log Rank.

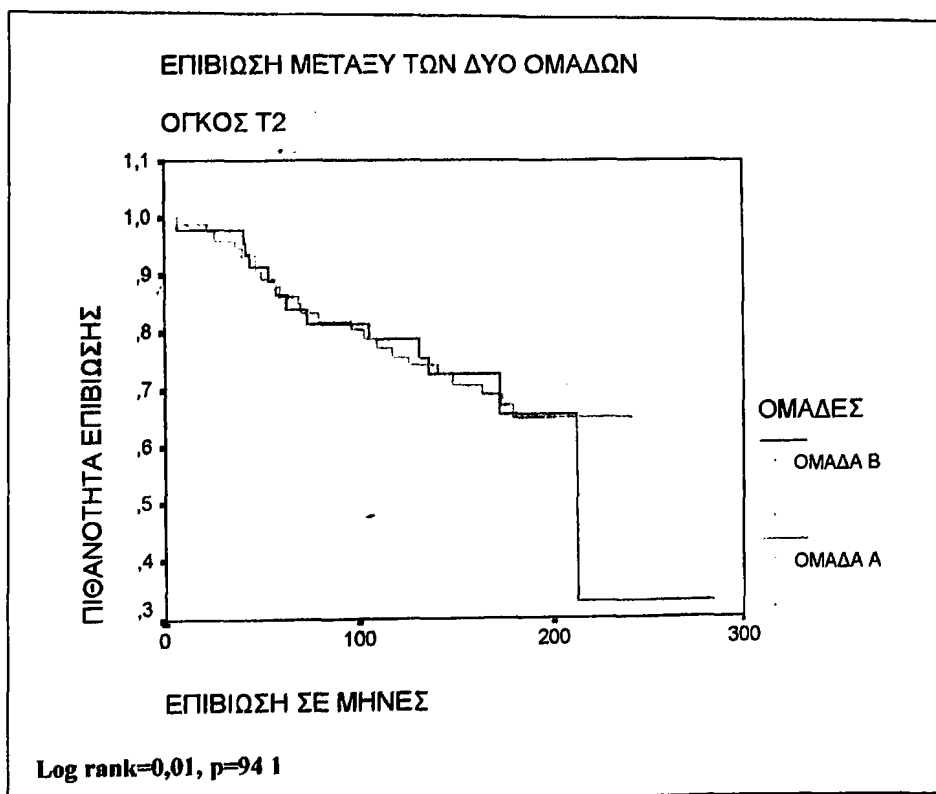
Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε η πιθανότητα για απόρριψη της άκυρου υπόθεσης στο επίπεδο του 5% ($p < 0,05$). Όλες οι στατιστικές δοκιμασίες έγιναν με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 10.



ΠΙΝΑΚΕΣ - ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ

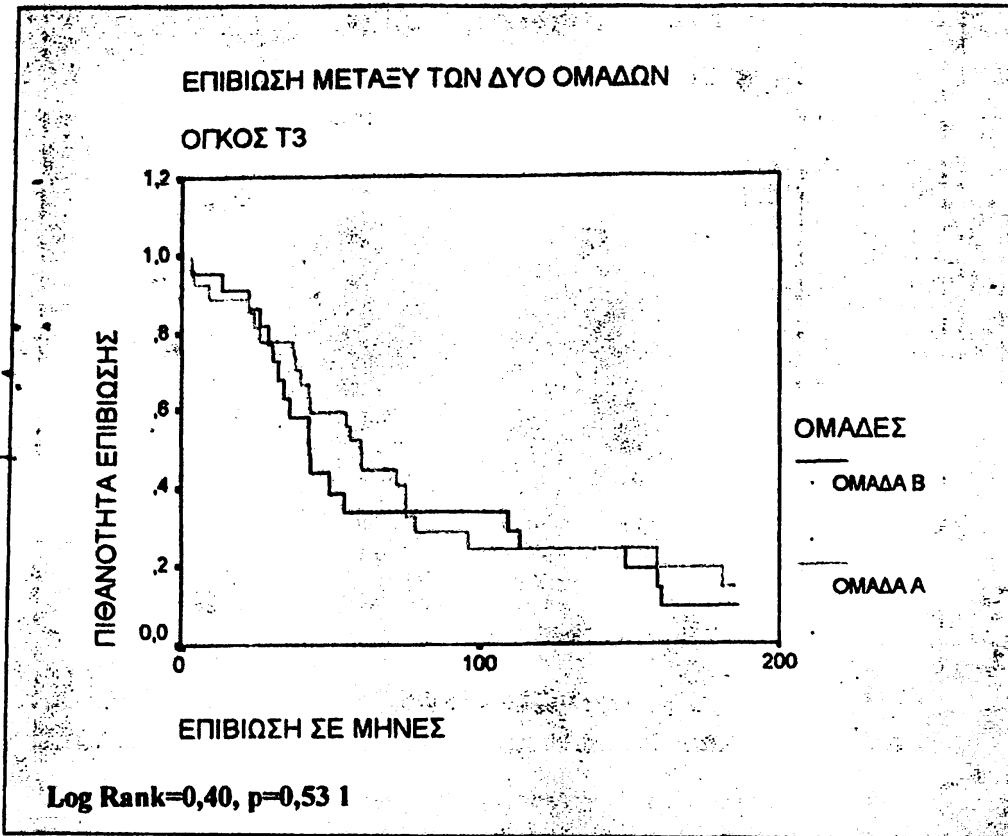
ΟΜΑΔΑ Α : ΠΡΟΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ

ΟΜΑΔΑ Β : ΜΕΘΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ

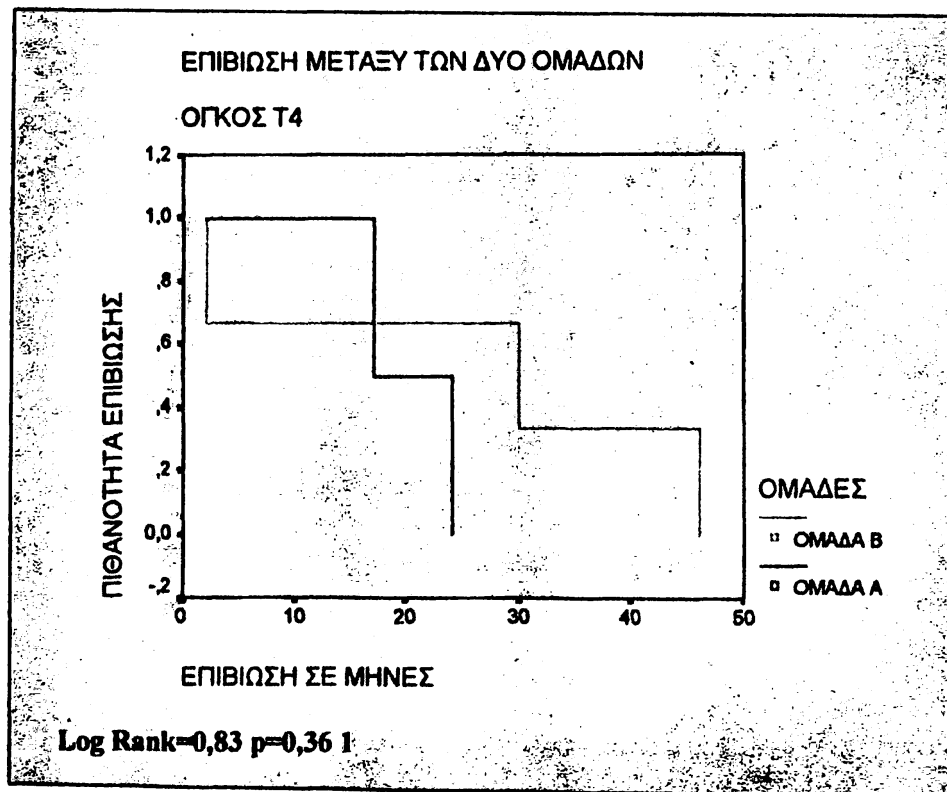


Σχήμα 1.



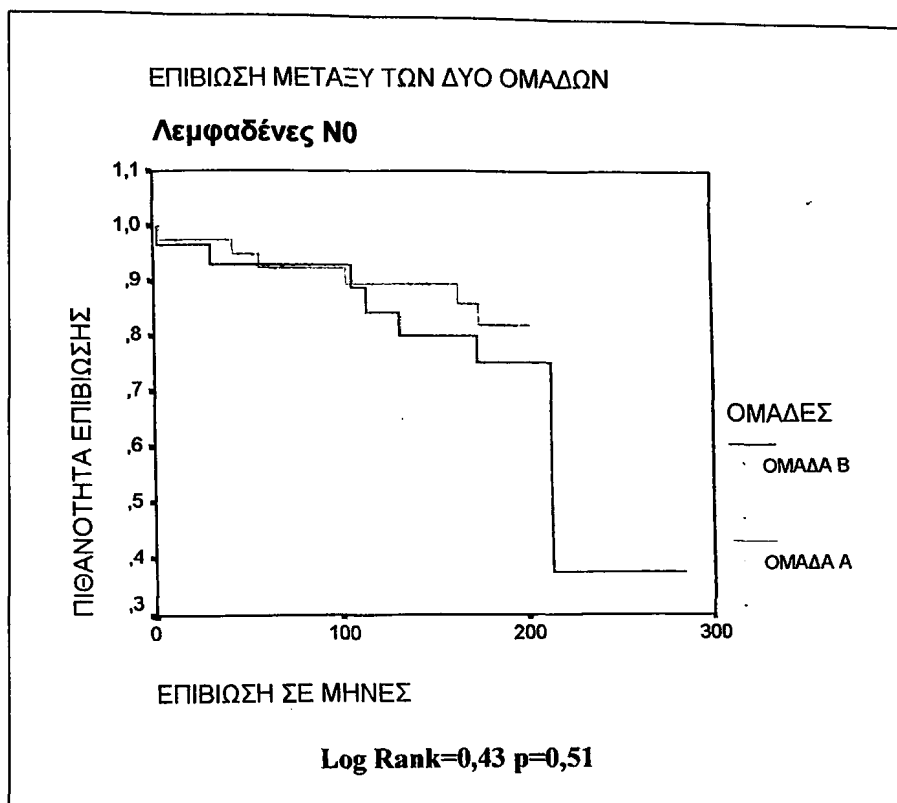


Σχήμα 2.

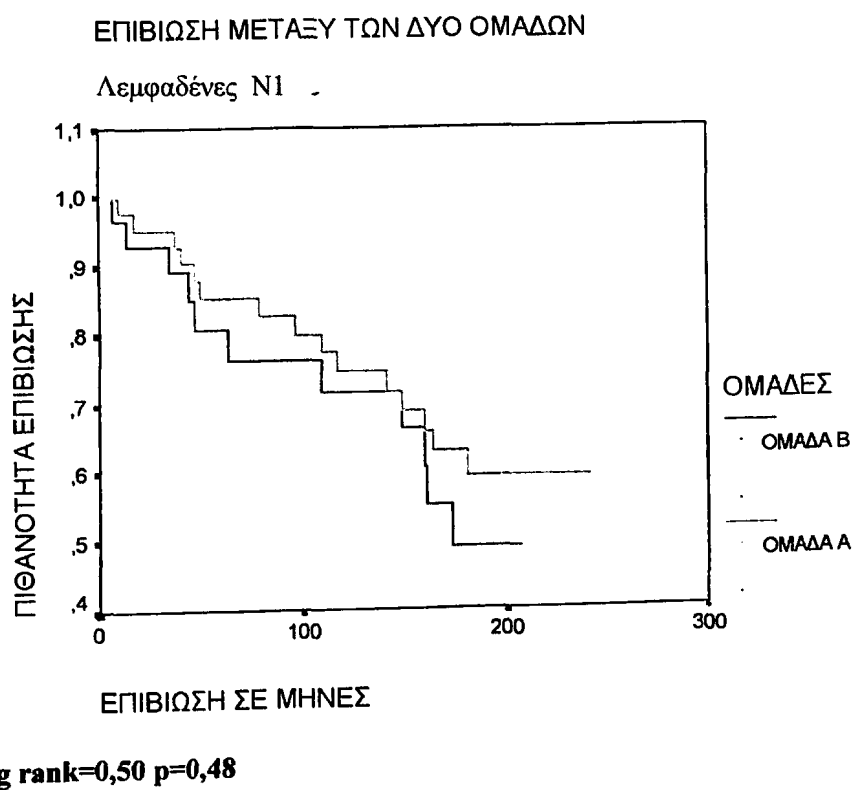


Σχήμα 3.



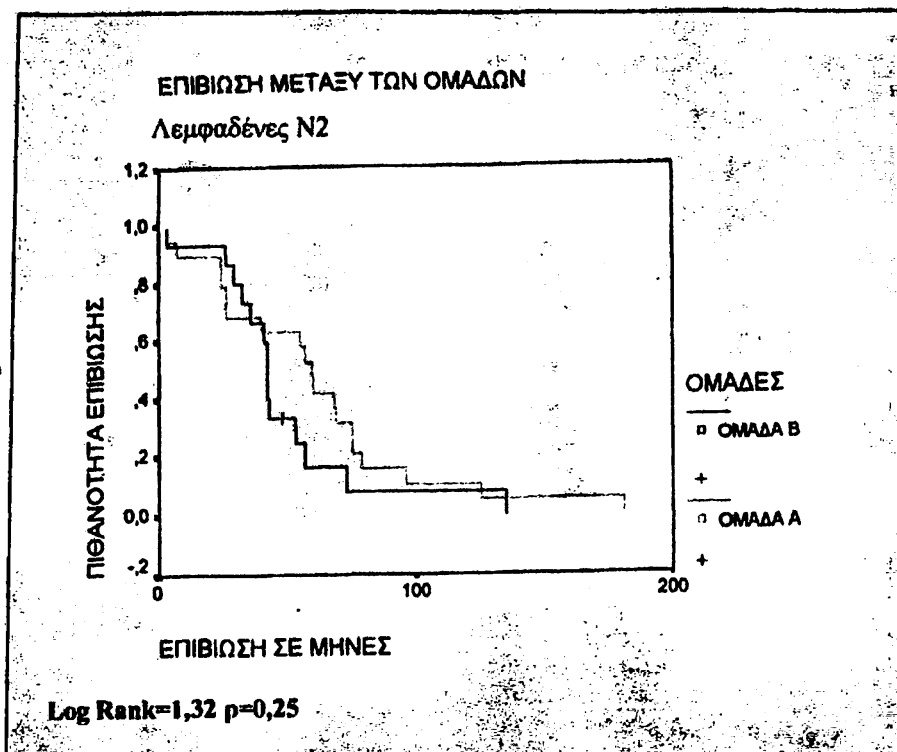


Σχήμα 4.

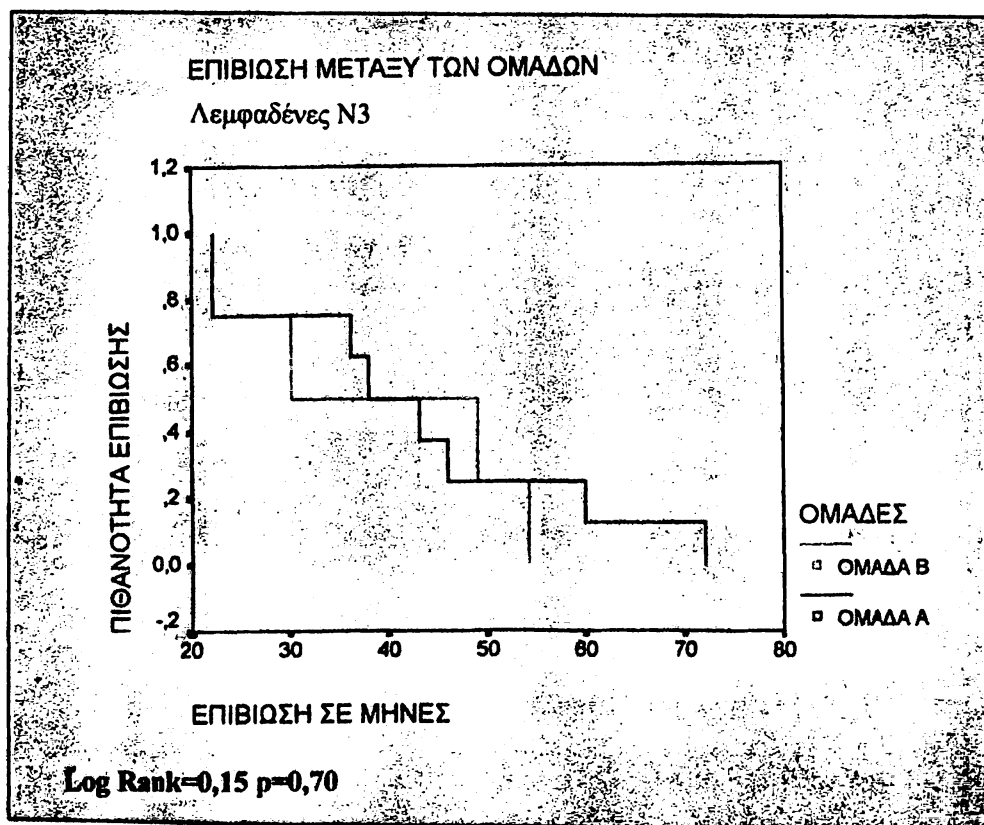


Σχήμα 5.



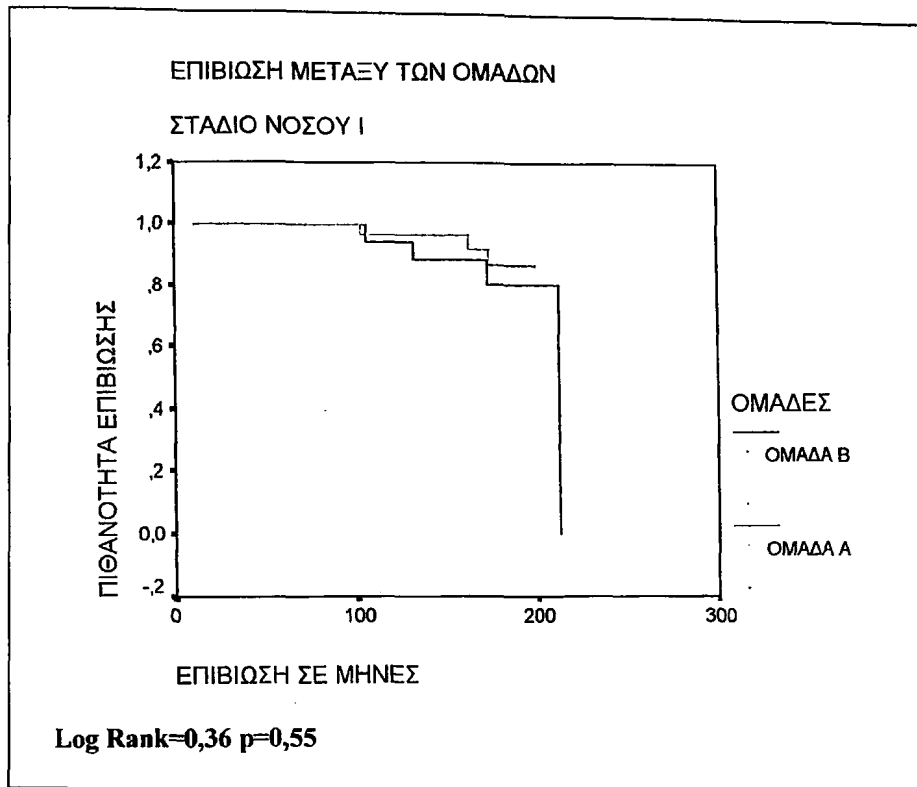


Σχήμα 6.

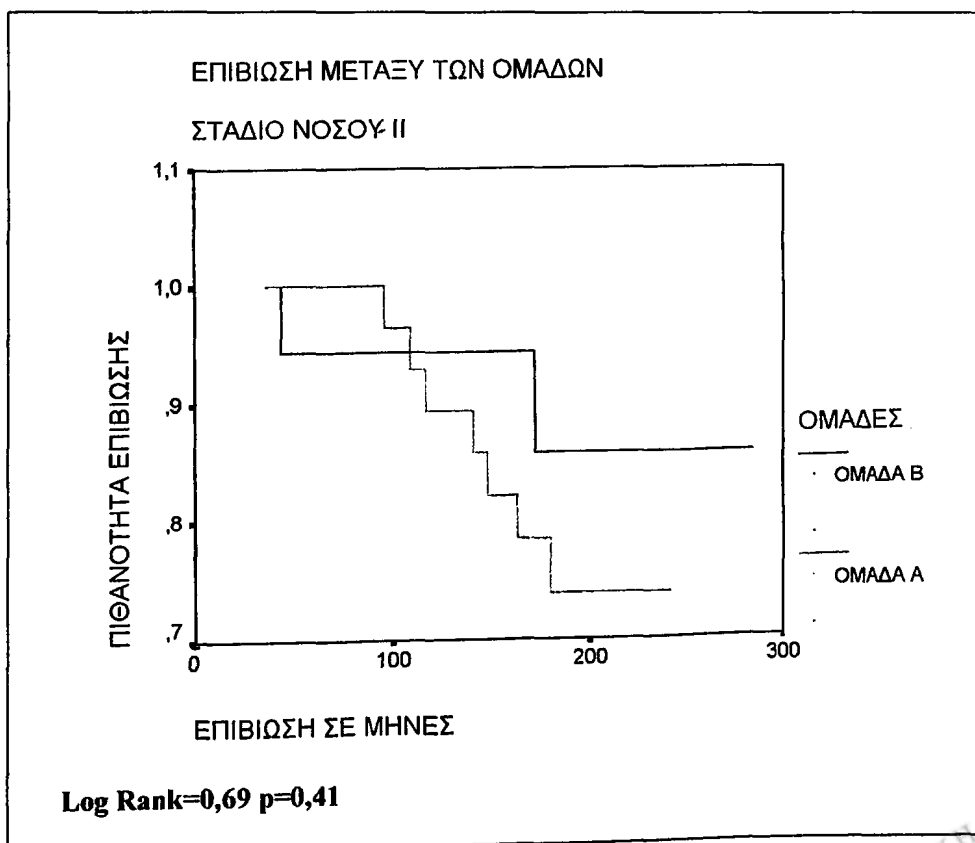


Σχήμα 7.



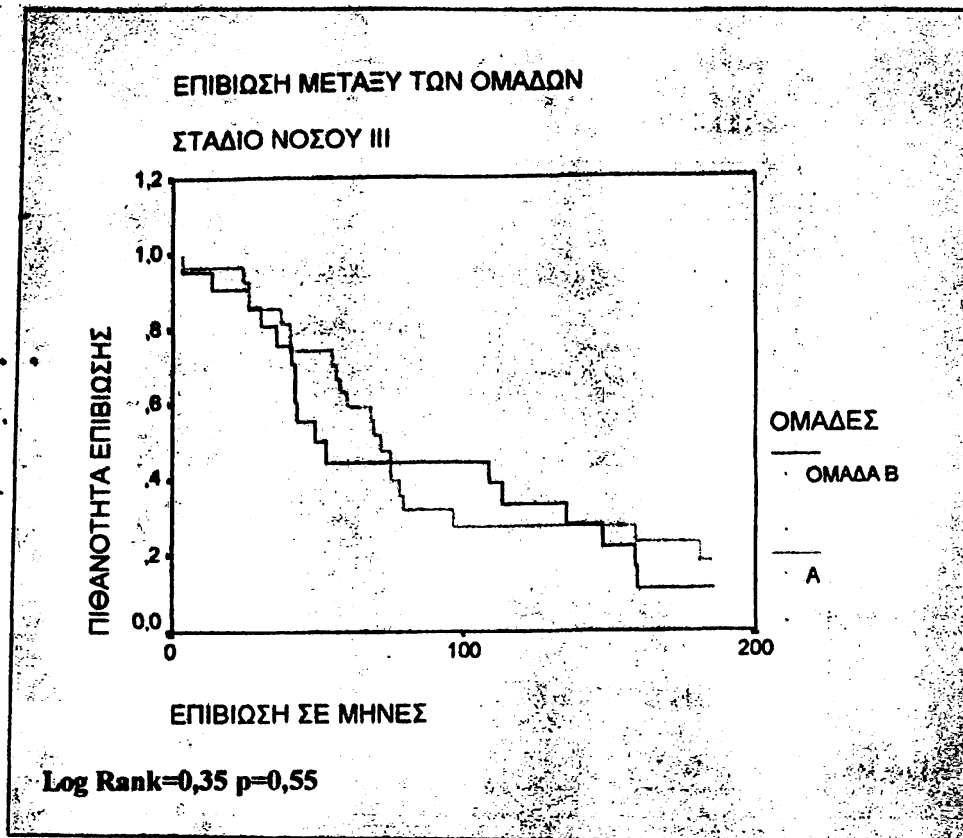


Σχήμα 8.

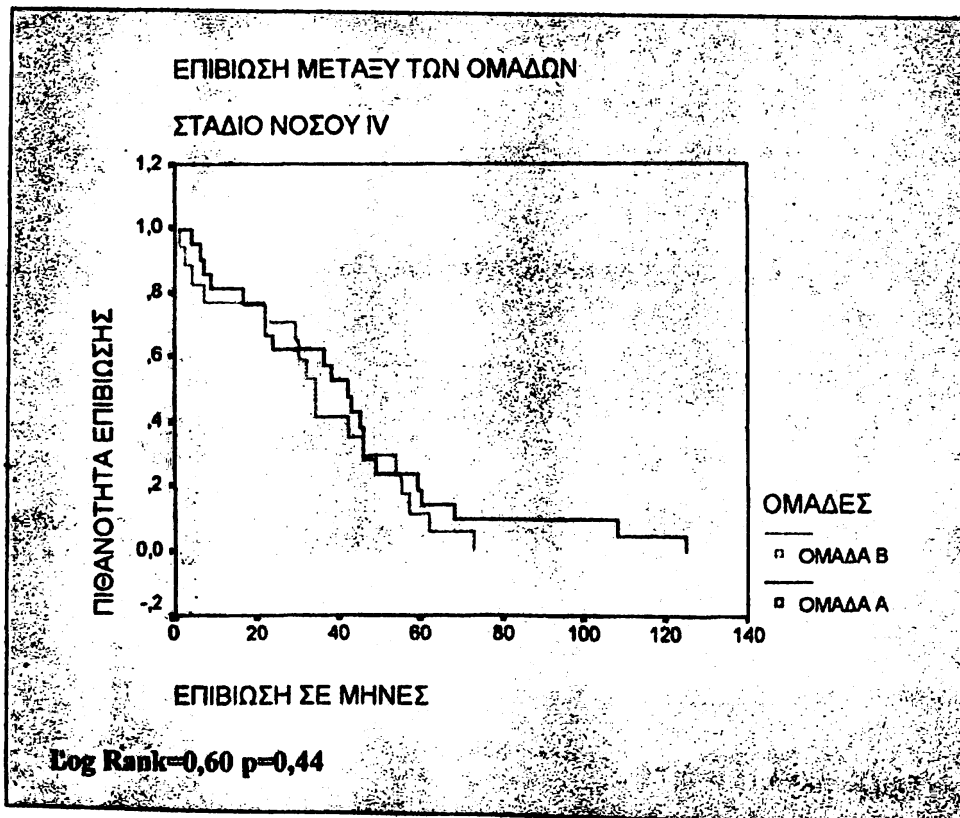


Σχήμα 9.



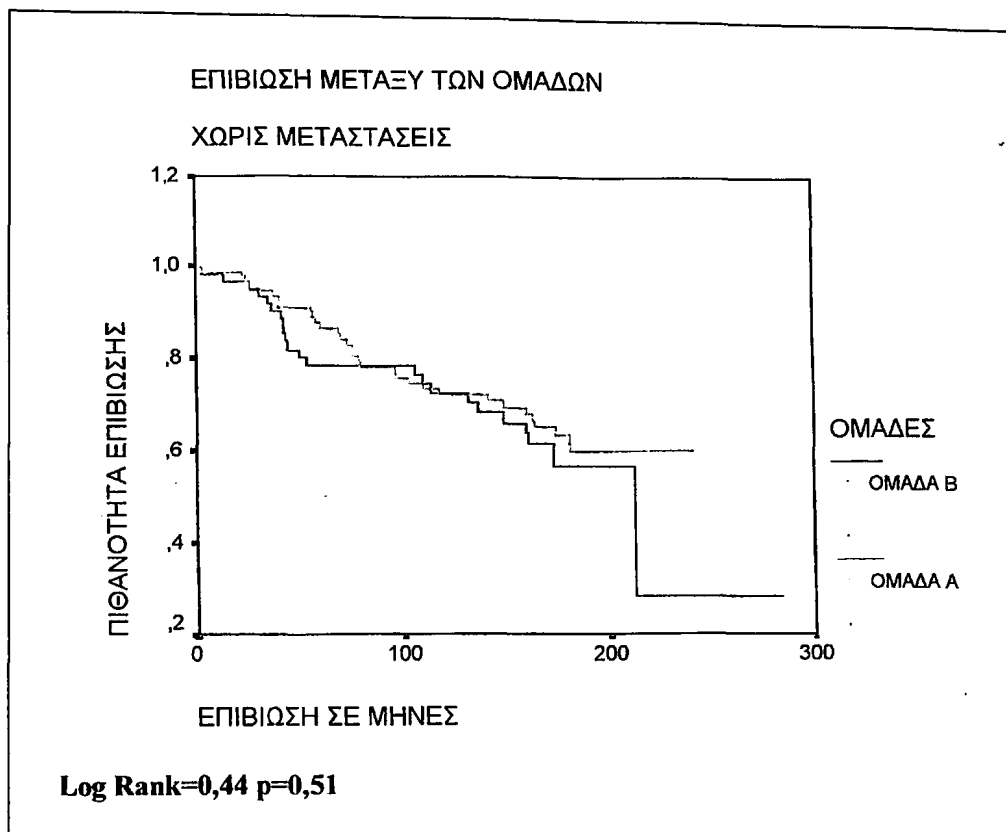


Σχήμα 10.

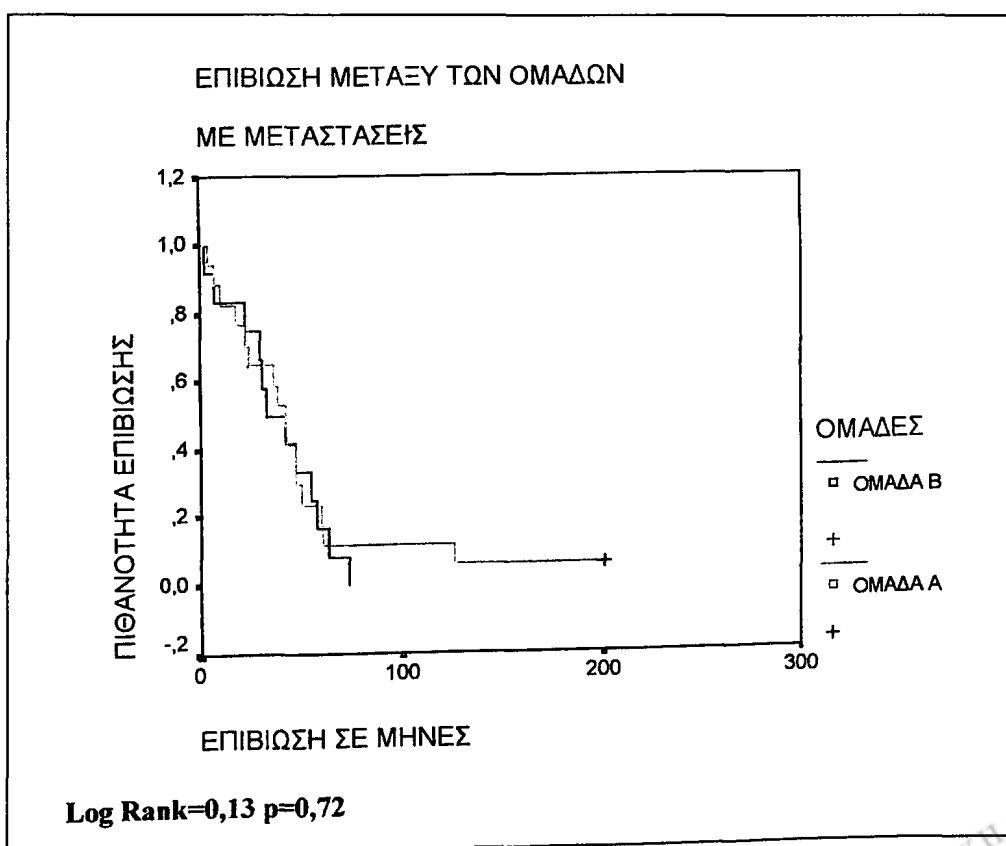


Σχήμα 11.



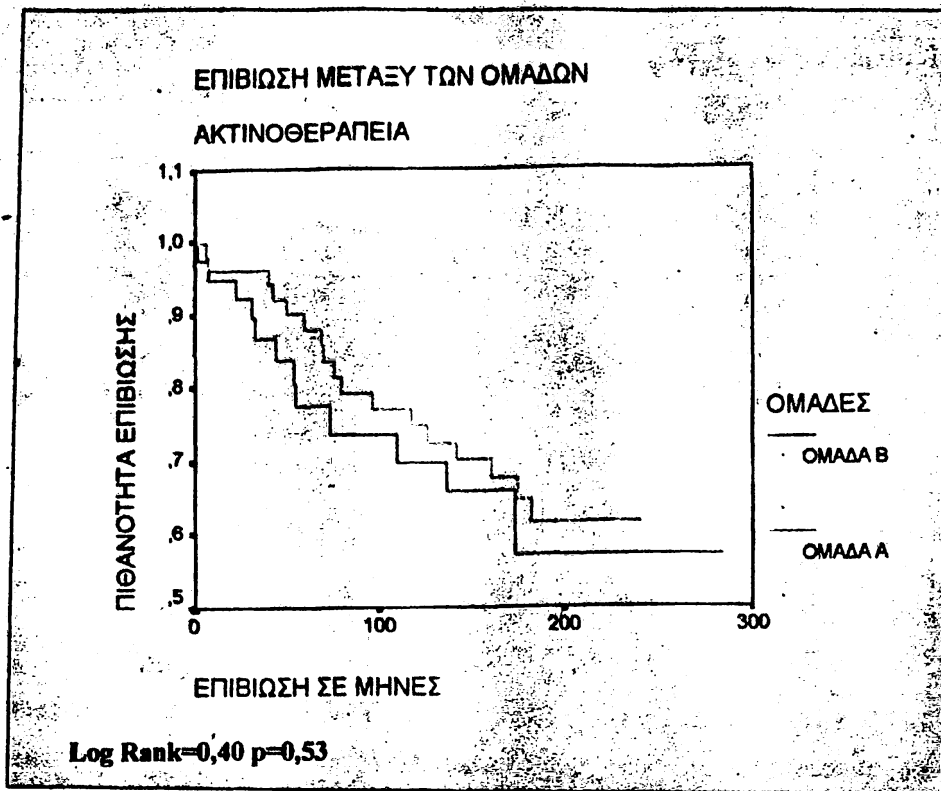


Σχήμα 12.

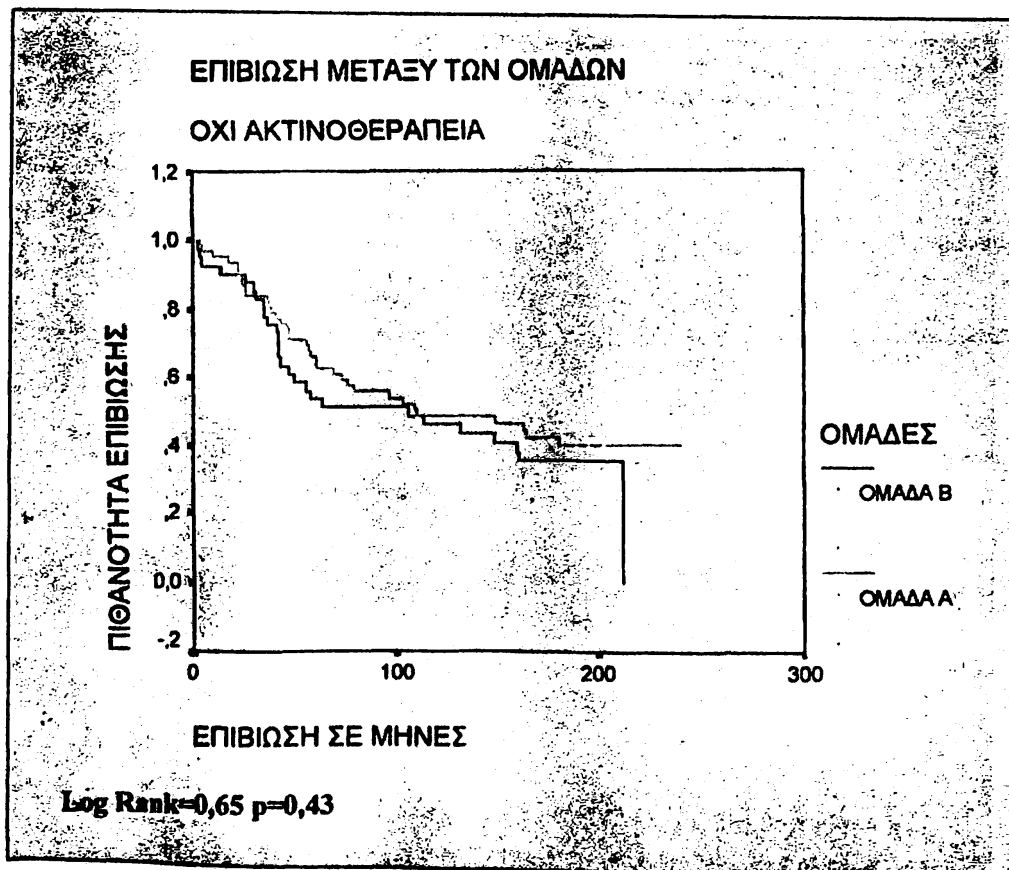


Σχήμα 13.



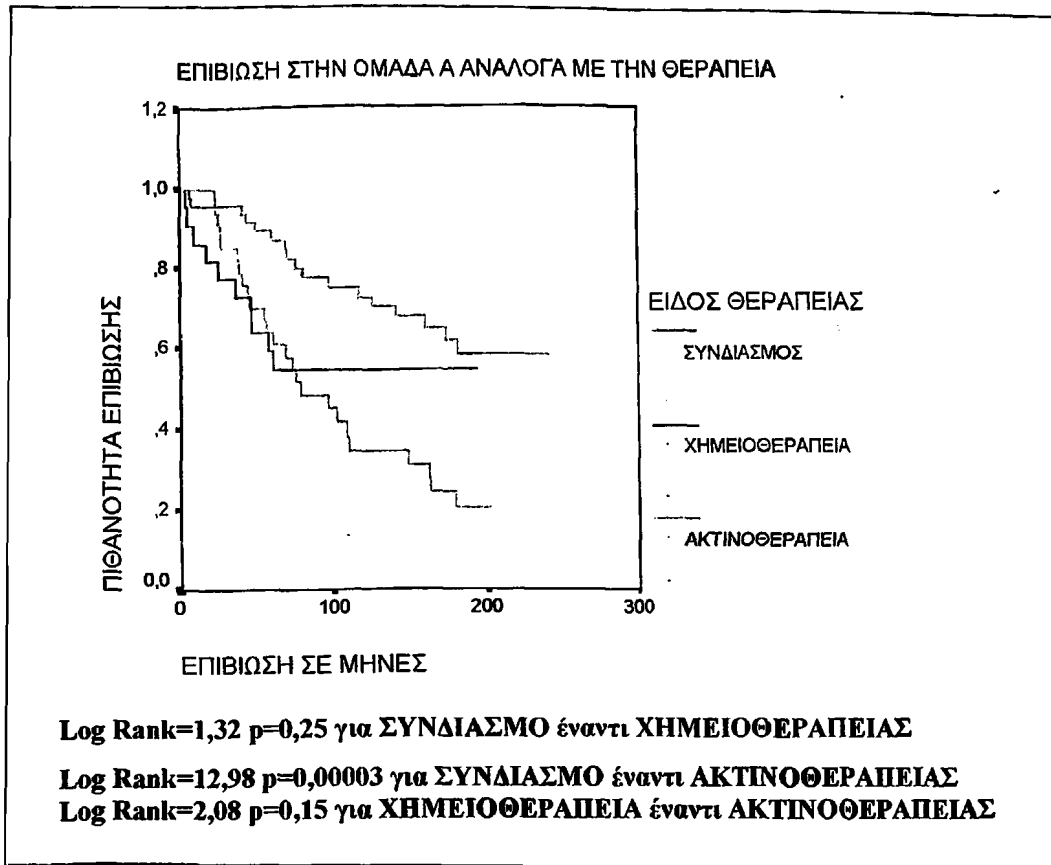


Σχήμα 14.

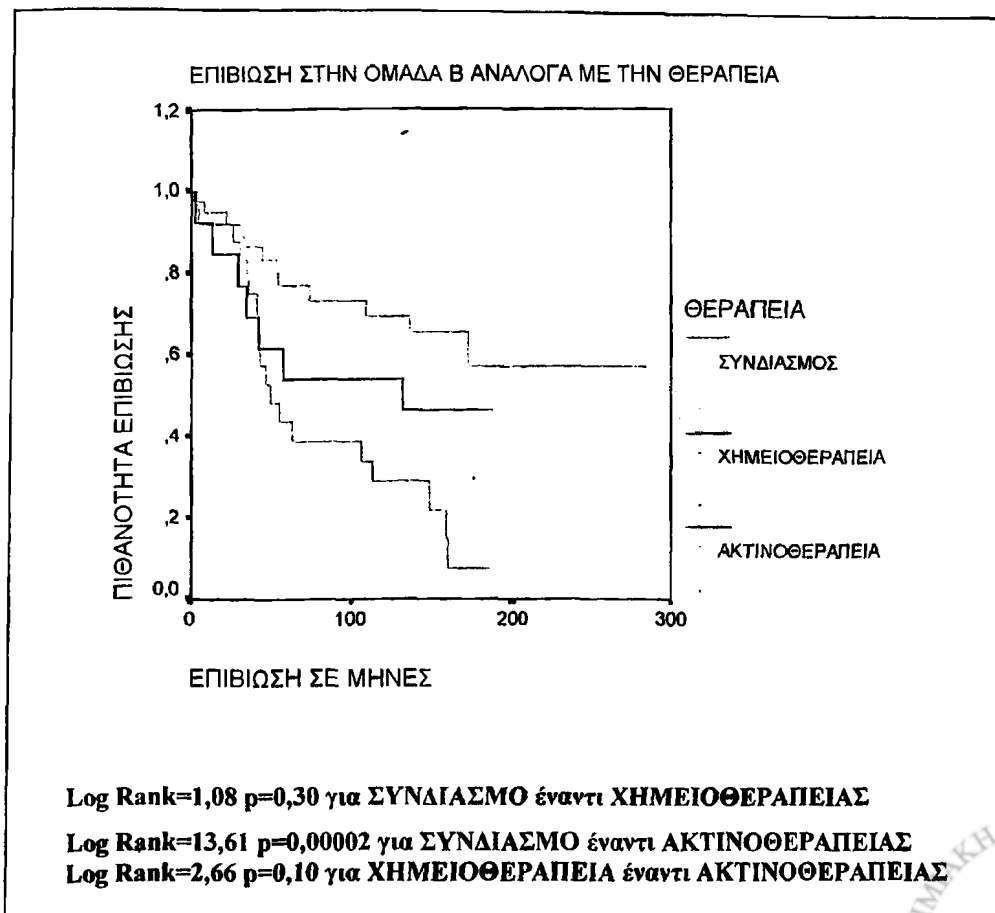


Σχήμα 15.





Σχήμα 16.



Σχήμα 17.



Πίνακας 3.	Κατάταξη των ασθενών ανάλογα με το T.		
	ΟΜΑΔΑ Α (v=109)	ΟΜΑΔΑ Β (v=81)	p
T1	5/4,6%	3/3,7%	0,87
T2	75/68,8%	53/65,4%	0,62
T3	27/24,8%	22/27,2%	0,71
T4	2/1,8%	3/3,7%	0,43

Πίνακας 4.	Κατάταξη των ασθενών ανάλογα με την κατάσταση των επιχωρίων λεμφαδένων		
	ΟΜΑΔΑ Α (v=109)	ΟΜΑΔΑ Β (v=81)	p
N0	41/37,6%	30/37,0%	0,94
N1	41/37,6%	32/39,5%	0,79
N2	19/17,4%	15/18,5%	0,85
N3	8/7,3%	4/4,9%	0,50

Πίνακας 5.	Κατάταξη των ασθενών ανάλογα με την ύπαρξη ή μη απομακρυσμένων μεταστάσεων		
	ΟΜΑΔΑ Α (v=109)	ΟΜΑΔΑ Β (v=81)	p
M0	92/84,4%	69/85,2%	0,88
M1	17/15,6%	12/14,8%	



Πίνακας 6.	Κατάταξη των ασθενών ανάλογα με το στάδιο. Σύστημα T.N.M.		
Στάδιο	ΟΜΑΔΑ Α (v=133)	ΟΜΑΔΑ Β (v=86)	p
I	33/29,2%	25/29,0%	0,99
II	32/28,3%	22/25,6%	0,70
III	27/23,9%	22/25,6%	0,76
IV	21/18,6%	17/19,8%	0,81

Πίνακας 7.	Κατάταξη των ασθενών ανάλογα με την κατάσταση των μασχαλιαίων λεμφαδένων		
Στάδιο	ΟΜΑΔΑ Α (v=109)	ΟΜΑΔΑ Β (v=81)	p
Λ/Α-	41/37,6%	30/37,0%	0,98
Λ/Α+	41/37,6%	32/39,5%	0,78
Block	27/24,8%	19/23,5%	0,82

Πίνακας 8.	Κατάταξη των ασθενών ανάλογα με το βαθμό κακοήθειας (Grade)		
Grade	ΟΜΑΔΑ Α (v=88)	ΟΜΑΔΑ Β (v=76)	p
1	3/3,4%	3/3,9%	0,86
2	56/63,8%	44/57,9%	0,45
3	29/33,0%	29/38,2%	0,49



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΔΥΟ ΟΜΑΔΩΝ Α ΚΑΙ Β ΚΑΙ ΤΩΝ ΔΙΕΘΝΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Όπως ήδη αναφέρθηκε δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο Ομάδων των ασθενών όσον αφορά το στάδιο της νόσου, την κατάσταση των μασχαλιαίων λεμφαδένων και το βαθμό κακοηθείας. (πίνακες 2-6).

Στην διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται ότι ασθενείς ηλικίας κάτω των 30 ετών και άνω των 70 ετών παρουσιάζουν χειρότερη πρόγνωση παρά εκείνες ηλικίας άνω των 40 και κάτω των 70 ετών.

Οι Vilcoq¹⁹ και συν αναφέρουν συχνότητα τοπικής υποτροπής 35% και 4% σε γυναίκες κάτω των 30 ετών και άνω των 30 ετών αντίστοιχα. Οι Kurtz^{50,52,54} και συν αναφέρουν 19% συχνότητα τοπικής υποτροπής σε 210 ασθενείς ηλικίας κάτω των 40 ετών και 9% σε 1172 ασθενείς άνω των 40 ετών.

Στις ασθενείς ηλικίας κάτω των 30 ετών αυτό αποδίδεται στην ύπαρξη σημαντικού ποσοστού ασθενών με ενδοπορικό καρκίνωμα (EIC) και στον υψηλό βαθμό κακοήθειας.²⁰

Στη μελέτη μας αυτή όλες οι ασθενείς ήταν ηλικίας από 40 μέχρι και 60 ετών και επομένως δεν είμαστε σε θέση να εκτιμήσουμε αν η παρατήρηση αυτή, όσον αφορά δηλαδή την πρόγνωση σε σχέση με την ηλικία κατά την πρώτη διάγνωση, ισχύει και για τις Ελληνίδες που πάσχουν από καρκίνο του μαστού.

Μελετήθηκε η επιβίωση μεταξύ των Ομάδων Α και Β ανάλογα με το μέγεθος του όγκου.

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών των ομάδων Α και Β οι οποίες έπασχαν από καρκίνο του μαστού με πρωτοπαθή όγκου T1.

Επίσης δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά όσον αφορά την επιβίωση μεταξύ των ασθενών των δύο Ομάδων οι οποίες έπασχαν από πρωτοπαθή όγκο T2, (σχ 1, $p=0.94$), από πρωτοπαθή όγκο T3 (σχ 2 $p=0.53$) καθώς και από πρωτοπαθή όγκο T4 (σχ 3, $p=0.36$). Πάντως οι ασθενείς με όγκο T4 παρουσίασαν την μικρότερη επιβίωση. Καμία από τις ασθενείς αυτές δεν επέζησε πέραν των 45 μηνών, (σχ 3).



Παρατηρούμε επίσης ότι η ορμονική κατάσταση των ασθενών δεν επηρέασε την ταχύτητα ανάπτυξης του πρωτοπαθούς όγκου.

Στην συνέχεια μελετήθηκε η επιβίωση των ασθενών²¹ σχετικά με την διήθηση ή όχι των επιχωρίων λεμφαδένων καθώς και τον αριθμό των διηθημένων λεμφαδένων. Οι ασθενείς με αρνητικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες^{4,22-24} και των δύο Ομάδων είχαν την αυτή επιβίωση (σχ 4. $p=0.51$). Διαφορά ως προς την επιβίωση δεν υπήρχε μεταξύ των ασθενών των Ομάδων Α και Β με λεμφαδένες N1 (σχ 5, $p=0.48$), λεμφαδένες N2 (σχ 6, $p=0.25$) και με λεμφαδένες N3 (σχ 7, $p=0.70$). Πάντως την καλύτερη επιβίωση είχαν οι ασθενείς με αρνητικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες και τη χειρότερη με λεμφαδένες N3. Από τις τελευταίες καμία δεν επέζησε πέραν των 75 μηνών (σχ 7.).

Διεθνώς αναφέρεται ότι η κατάσταση των επιχωρίων λεμφαδένων είναι από τους σπουδαιότερους προγνωστικούς παράγοντες για την έκβαση της νόσου.

Η περιοχή των μασχαλιαίων λεμφαδένων²³ είναι η πρωταρχική θέση μεταστάσεων στις ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο τού μαστού. Περίπου το 40% των ασθενών αυτών έχουν διηθημένους μασχαλιαίους λεμφαδένες κατά την πρώτη εξέταση. Η πιθανότητα διήθησης των μασχαλιαίων λεμφαδένων φαίνεται ότι σχετίζεται ευθέως με το μέγεθος και τη θέση της πρωτοπαθούς εστίας.

Η φιλοσοφία για την ακτινοβόληση των επιχωρίων λεμφαδένων^{25,26} είναι η πρόληψη της υποτροπής της νόσου τοπικά από 28% σε 5-8% μετά την τοπική ακτινοβόληση. Πάντως η ακτινοβόληση των περιοχών αυτών συνοδεύεται πολλές φορές από οίδημα του σύστοιχου άνω άκρου,²⁷⁻²⁹ δυσκαμψία της ωμικής ζώνης,³⁰ νευροπάθεια του βραχιονίου πλέγματος, πνευμονική ίνωση και ισχαιμική καρδιακή νόσο,^{24,31-33,53} συχνότερα επί όγκων του αριστερού μαστού. Στις δικές μας ασθενείς η συχνότητα εμφάνισης των παρενεργειών αυτών ήταν πολύ μικρή και αυτό οφείλεται στην επιλογή των ασθενών οι οποίες υποβάλλοντο σε ακτινοβόληση των μασχαλιαίων λεμφαδένων και στη σχετικά μικρή ημερήσια δόση των 2 Gy, όταν αυτό επιβállετο. Έτσι, μετά από ριζικό καθαρισμό της μασχάλης η τοπική ακτινοβόληση γινόταν σε ειδικές περιπτώσεις. Ο ριζικός καθαρισμός περιλάμβανε την εξαίρεση τουλάχιστον 20 μασχαλιαίων λεμφαδένων, εκ των οποίων οι 14 ήταν από το επίπεδο I, οι 4 από το επίπεδο II και οι 2 από το επίπεδο III. Η επέμβαση αυτή εξαλείφει τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής³⁴⁻³⁷ ενώ συγχρόνως αποφεύγεται η εμφάνιση των δυσάρεστων παρενεργειών που εμφανίζονται μετά την τοπική ακτινοβόληση.³⁸ Εκτός αυτού, και σημαντικότερο, περίπου το 1/3 των ασθενών με

καρκίνο του μαστού T1-2, N0-1 και M0 δεν παρουσιάζουν διήθηση των μασχαλιαίων λεμφαδένων^{4,23,39,51} και ως εκ τούτου δεν ωφελούνται από την τοπική αυτή ακτινοβολήση. Έτσι, μια λογική τακτική είναι ο μασχαλιαίος καθαρισμός^{40,41} να γίνεται σε κινητά αλλά σημαντικά διογκωμένους λεμφαδένες N1b, περιπτώσεις όπου η συχνότητα νεοπλασματικής διήθησης των λεμφαδένων ανέρχεται σε ποσοστό κυμαινόμενο από 70% μέχρι και 90%. Επίσης, λεμφαδενικός καθαρισμός θα πρέπει να γίνεται και στις περιπτώσεις όπου ο "φρουρός λεμφαδένας"^{8,10,13-18} είναι θετικός.

Κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών μας η δοκιμασία του φρουρού λεμφαδένα δεν ήταν γνωστή και ως εκ τούτου δεν χρησιμοποιήθηκε.

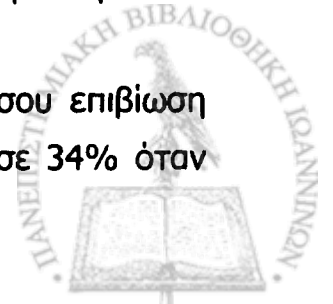
Στις ασθενείς στις οποίες έγινε δειγματοληπτικός καθαρισμός της μασχάλης, δηλαδή αφαίρεση μέχρι 4 λεμφαδένων και αποδειχθεί ιστολογικά ότι και οι 4 είναι ελεύθεροι μεταστάσεων δεν γίνεται μετεγχειρητική ακτινοβολήση της μασχάλης. Η πιθανότητα τοπικής υποτροπής^{21,34-36} στις περιπτώσεις αυτές είναι μικρότερη από 5% και ως εκ τούτου δεν πρέπει να γίνεται τοπική ακτινοβολήση. Επίσης, και επί ριζικού λεμφαδενικού καθαρισμού δεν γίνεται τοπική ακτινοβολήση άσχετα με την κατάσταση των αφαιρεθέντων λεμφαδένων, διότι η πιθανότητα τοπικής υποτροπής είναι ελαχίστη, ενώ η νοσηρότητα πολύ μεγάλη.

Ακτινοβολήση της μασχαλιαίας κοιλότητας θα πρέπει να γίνεται επί προχωρημένης διήθησης περιλαμβανομένης περιλεμφαδενικής διασποράς στο παρακείμενο λίπος, σε ασθενείς με όγκους υψηλής κακοηθείας κλπ. Αυτό δικαιολογείται επίσης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε δειγματοληπτική επέμβαση και ανεβρέθηκαν νεοπλασματικά διηθημένοι λεμφαδένες ασχέτως αριθμού.

Στις περιπτώσεις όπου οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες είναι ψηλαφητοί η ιστολογική εξέταση αποδεικνύει ότι στο 25% των περιπτώσεων δεν υπάρχει νεοπλασματική διήθηση, αλλά αντιδραστική λεμφαδενίτιδα.^{4,22,23,39}

Αντίθετα, στις περιπτώσεις όπου οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες δεν είναι ψηλαφητοί, η ιστολογική εξέταση αποδεικνύει ότι αυτοί είναι διηθημένοι σε ποσοστό 30% είναι διηθημένοι. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό διότι, όπως ήδη αναφέρθηκε, η διήθηση των μασχαλιαίων λεμφαδένων σχετίζεται με την πρόγνωση. Ασθενείς με ιστολογικά αρνητικούς λεμφαδένες έχουν πολύ μεγάλη πιθανότητα επιβίωσης παρά ασθενείς με διηθημένους λεμφαδένες. Η πρόγνωση είναι αντιστρόφως ανάλογη με τον αριθμό των διηθημένων λεμφαδένων.⁵¹

Οι Valagussa⁴³ και συν. αναφέρουν ότι η 10ετής ελεύθερη νόσου επιβίωση ανέρχεται σε 72% όταν οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες είναι αρνητικοί, σε 34% όταν



είναι διηθημένοι από 1-3 λεμφαδένες ενώ μόνο 16% όταν υπάρχουν περισσότεροι από 4 λεμφαδένες διηθημένοι. Οι Fisher και συν αναφέρουν αντίστοιχη 10ετή ελεύθερη νόσου επιβίωση 76%, 36% και 14% αντίστοιχα.⁴⁴

Αρκετά συγκρίσιμα ήταν τα αποτελέσματα της μελέτης των δικών μας ασθενών. Η επιβίωση των ασθενών μας δεν παρουσίαζε στατιστικώς σημαντική διαφορά όταν εξετάζοντο οι δύο Ομάδες σε σχέση με την κατάσταση των μασχαλιαίων λεμφαδένων. Η επιβίωση των ασθενών των δύο Ομάδων με αρνητικούς λεμφαδένες (N0) ήταν παραπλήσια (σχ 4, $p=0.51$). Το ίδιο παρατηρήθηκε και μεταξύ των ασθενών με διηθημένους λεμφαδένες N1 (σχ 5 $p=0.48$), με λεμφαδένες N2 (σχ 6. $p=0.25$) και με λεμφαδένες N3 (σχ. 7. $p=0.70$).

Από τα παραπάνω μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η ορμονική κατάσταση των ασθενών δεν επηρέασε στατιστικώς σημαντικά την κατάσταση των μασχαλιαίων λεμφογαγγλίων. Όταν όμως εξετάζαμε την επιβίωση των ασθενών ανάλογα με την διήθηση ή όχι των μασχαλιαίων λεμφαδένων παρατηρήσαμε ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την επιβίωση μεταξύ των ασθενών με αρνητικούς λεμφαδένες (N0) και ασθενών με διηθημένους λεμφαδένες (N3), έτσι όλες οι ασθενείς και των δύο Ομάδων με λεμφαδένες N0 και N1 ζούσαν μετά από 200 εβδομάδες ενώ καμία από τις ασθενείς με λεμφαδένες N3 δεν επέζησε περισσότερο από 73 εβδομάδες. (πίνακες σχ 4, 5, 6, και 7).

Στη συνέχεια, μελετήθηκε η επιβίωση μεταξύ των ασθενών των δύο Ομάδων ανάλογα με το στάδιο της νόσου.

Δεν παρατηρήσαμε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών των δύο Ομάδων με στάδιο νόσου I, με στάδιο νόσου II (σχ 9, $p=0.41$), με στάδιο νόσου III (σχ 10, $p=0.55$) και ασθενών με στάδιο νόσου IV (σχ. 11, $p=0.44$).



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Κατά τη διάρκεια της χρονικής περιόδου από τον Οκτώβριο του 1977 μέχρι και τον Ιούνιο του 1980 νοσηλεύτηκαν στο Περιφερειακό Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών "Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ" 1080 ασθενείς οι οποίες έπασχαν από καρκίνο του μαστού διαφόρων ιστολογικών τύπων. Από τις ασθενείς αυτές οι 190 έπασχαν από πορογενή διηθητικό καρκίνο του μαστού μη ειδικού τύπου (NST: No Special Type) και ήταν ηλικίας από 41 μέχρι και 60 ετών και αποτέλεσαν το υλικό της παρούσης μελέτης.

Σκοπός της εργασίας αυτής ήταν να μελετηθεί η κλινική και η βιολογική συμπεριφορά του πορογενούς διηθητικού καρκίνου του μαστού σε σχέση με διάφορες επιδημιολογικές και θεραπευτικές παραμέτρους, καθώς και να προσδιορισθεί η επιβίωση των ασθενών αυτών σε σχέση με τους θεραπευτικούς χειρισμούς στους οποίους υποβλήθηκαν.

Οι ασθενείς κατετάγησαν σε δύο ομάδες ανάλογα με το αν ήταν προεμμηνοπαυσιακές, «Ομάδα Α» ή μετεμμηνοπαυσιακές. «Ομάδα Β».

Την Ομάδα Α αποτελούσαν 109 ασθενείς, ποσοστό 57.4% και την Ομάδα Β 81 ασθενείς, ποσοστό 42.6%. Οι ασθενείς και των δύο Ομάδων κατετάγησαν ανάλογα με το Τ, με το Ν και με το Μ του συστήματος TNM και διαπιστώθηκε ότι δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο Ομάδων (πίνακες 1, 2, και 3)

Κατετάγησαν επίσης και ανάλογα με το στάδιο της νόσου, τον αριθμό των διηθημένων μασχαλιαίων λεμφαδένων και το βαθμό κακοηθείας του όγκου (grade). Και εδώ διαπιστώθηκε ότι δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο Ομάδων (πίνακες 4, 5, και 6).

Στη συνέχεια μελετήθηκε η επιβίωση των ασθενών ανάλογα με το Τ, το Ν, το Μ και το στάδιο της νόσου.

Οι ασθενείς των δύο Ομάδων με μέγεθος όγκου T1 δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά, μεταξύ τους, όσον αφορά την επιβίωση.

Επίσης δεν παρουσίασαν στατιστικώς σημαντική διαφορά οι ασθενείς με μέγεθος όγκου T2 (σχ 1, $p=94$), με μέγεθος όγκου T3 (σχ 2, $p=0.53$) και με μέγεθος όγκου T4 (σχ.3, $p=0.36$).



Οι ασθενείς των δύο Ομάδων με μασχαλιαίους λεμφαδένες ελεύθερους νεοπλασματικών μεταστάσεων (N0) δεν παρουσίασαν, μεταξύ τους, στατιστικώς σημαντική διαφορά όσον αφορά την επιβίωση (σχ 4, $p=0.51$).

Επίσης δεν παρουσίασαν στατιστικώς σημαντική διαφορά, μεταξύ τους, οι ασθενείς των δύο ομάδων με N1 (σχ 5, $p=0.48$), με N2 (σχ 6 $p=0.25$) και με N3 (σχ 7, $p=0.70$).

Από τη συγκριτική μελέτη των σχημάτων 5 μέχρι 8 διαπιστώνουμε ότι την μικρότερη επιβίωση είχαν οι ασθενείς με N3. Καμία δεν επέζησε πέραν των 72 εβδομάδων.

Στη συνέχεια μελετήθηκε η επιβίωση των ασθενών των δύο Ομάδων ανάλογα με το στάδιο της νόσου. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά όσον αφορά την επιβίωση μεταξύ των ασθενών των δύο Ομάδων ανάλογα με το στάδιο της νόσου (Στάδιο I, σχ 8, $p=0.55$, Στάδιο II σχ 9, $p=0.41$, Στάδιο III σχ 10, $p=0.55$ και Στάδιο IV σχ 11, $p=0.44$).

Από τη συγκριτική μελέτη των σχεδιαγραμμάτων αυτών διαπιστώνουμε ότι τη χειρότερη πρόγνωση παρουσίαζαν οι ασθενείς με Στάδιο νόσου IV.

Επίσης, στατιστικώς σημαντική διαφορά δεν υπήρχε μεταξύ των ασθενών των δύο Ομάδων όταν ήταν ελεύθερες απομακρυσμένων μεταστάσεων (M0) (σχ 12, $p=0.51$) ή όταν υπήρχαν απομακρυσμένες μεταστάσεις (M1) (σχ 13, $p=0.72$). Και εδώ διαπιστώνουμε ότι η πρόγνωση των ασθενών με απομακρυσμένες μεταστάσεις είναι σαφώς χειρότερη εκείνων που δεν παρουσίαζαν απομακρυσμένες μεταστάσεις.

Σαν συμπέρασμα μπορούμε να πούμε ότι την καλύτερη πρόγνωση έχουν γενικά ασθενείς με νόσο αρχικών σταδίων εφ' όσον αντιμετωπίζονται όπως πρέπει, η δε ακτονοθεραπεία παρά το γεγονός ότι είναι τοπική μέθοδος συμβάλλει τα μέγιστα στη ποιότητα ζωής και την εξέλιξη της νόσου μειώνοντας την τοπική υποτροπή από το 28% στο 5-8% των περιπτώσεων, η δε έγκαιρη διάγνωση για να πετύχει κανείς τις ασθενείς σε πρώιμα στάδια της νόσου επιτυγχάνεται με την συχνή εξέταση των μαστών των γυναικών και ιδιαίτερα εκείνων που ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου.



SUMMARY

A comparative study of histological and radiotherapeutical parameters of the ductal adenocarcinoma of breast, of NST (no special type)

At the period from October 1977 till June 1980, 1080 patients were treated at the St. SABBA ANTICANCER INSTITUTE'S Hospital for breast cancer of different histological types.

Some of those patients, 200, had an invasive ductal carcinoma of breast, aged 41-50 years, promenopausal and 51-60 years, postmenopausal and they constitute the material of this research.

The purpose of the present was the study of the clinical and biological behavior of the invasive ductal carcinoma of breast in relation to different epidemiologic and therapeutical parameters and the determination of the survival of those patients in relation with the kind of therapy they underwent.

The patients were divided into two groups. The first category A, 41-50 years old promenopausal and the second category B, 51-60 years old postmenopausal.

The A group promenopausal had 109 patients 57.4%, and the B group postmenopausal had 81 patients 42.6%.

The patients of both groups were divided according to T, N, M and we had the ascertainment that statistically there was no significant difference between group A and B (table No 2, 3 and 4).

The patients of both groups were divided also according the stage of disease, the number of positive lymphnodes of the armpit and the grade of malignancy. Here again there was no significant difference between the two groups (table No 5, 6 and 7).

Then a study of the survival of the patients was done according the T, N, M and to the stage of disease.

The patients of both group A and B with T1 tumor size had no statistically significant difference between them as for the survival (table 1, $p=0.44$).

Also there was the same results for T2 size of tumor (table 2, $p=0.94$), T3 (table 3, $p=0.53$) and T4 (table 4, $p=0.36$).



The patients of both group A and B with negative for cancer lymphnodes of the armpit (N0) had no statistically significant difference between them as for the survival (table 5, $p=0.51$).

Also there was no statistically significant difference between group A and B with positive N1 lymphnodes (table 6, $p=0.48$) with N2 (table 7, $p=0.25$) and with N3 (table 8, $p=0.70$).

From the comparative study of the tables 5 till table 8 we have the ascertainment that the less survival have the patients with positive lymphnodes N3. None survived more than 72 weeks.

Then a study of the survival of both groups according to the stage of disease was done. No statistically significant difference was found as for the survival of both groups according to the stage of disease (stage I, table 9, $p=0.55$ – stage II, table 10, $p=0.41$ – stage III, table 11, $p=0.55$ – stage IV, table 12, $p=0.44$).

From the comparative study of those tables we have the conclusion that the worst prognosis had the patients with stage IV of the disease.

Also there was no statistically significant difference between patients of both groups when they had no metastases (M0) (table 13, $p=0.51$) of when they had metastases (M1) (table 14, $p=0.72$). Here again we make sure that patients with metastases have worse prognosis than those who have no metastases.

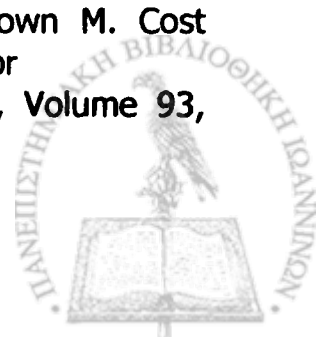
And last a study was done for both groups for the survival in relation with the therapy they underwent.

As a conclusion we can say that patients with beginning stages of disease have better prognosis, Radiotherapy locally reduces recurrent of breast cancer after surgery from 28% to 5-8% and the earlier diagnosis can be succeeded with frequent selfexamination of all population and more frequently of high-risk group (once a month) and periodical examination (6 months) by a specialist.

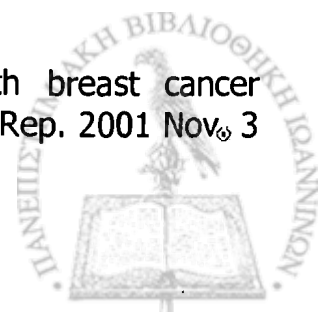


ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Cancer Society, Cancer Facts and Figures, Atlanta, ACS 1991.
2. Παπαβασιλείου Κ. Κούβαρης ΙΣΡ, Γεννατάς Κ και Βώρος Δ. «Ογκολογία» Αθήνα 1991.
3. Chang JH, Vines E, Bertsch H, Frader DL, Cerniecki BJ, Rosato EF, Lauton T, Conant EF, Orel SG, Schuchter L, Fox KR, Ricber N, Glick JH, Solin LS. The impact of a multidisciplinary breast cancer center on recommendations for patient management: The University of Pennsylvania experience. *Journal: Cancer*, 2001 , Volume 91 , Issue 7, Pages 1231-7.
4. Mitsamori M, Hiraoka M, Koduma H. Long-term Results of Postoperative Prophylactic Nodal Irradiation for Node-positive, High-Risk Breast Cancer Patients. *Journal: Breast Cancer*, 1999, Volume 6, Issue 3, Pages 193-200.
5. Results of breast - conserving therapy for early stage breast cancer: Kyoto University experiences. *Journal: Am J Clin Oncol*, 2000, Volume 23, Issue 5, Pages 499-505.
6. Mendelhall NP. Breast - conserving therapy for early-stage breast cancer. *Journal: Hematol Oncol Clin North Am*, 2001, Volume 15, Issue 2, Pages 219-42.
7. Gray's Anatomy . Ed D V Davies 33rd Edition.
8. Cserni G, Szekeres JP. Internal mammary lymph nodes and sentinel node biopsy in breast Cancer. *Surg Oncol*. 2001 Jul-Aug 10 (1-2) : 25-33. Review.
9. Masuda N, Tamaki Y Noguchis. Management of axillary and internal mammary lymph nodes in primary breast cancer. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. 2001 Jun. 102 (6): 465-72. Review. Japanese.
10. Fitzgibbons PL, Li Volsi VA. Recommendations for handling radioactive specimens obtained by sentinel Lymphadenectomy. Surgical Pathology Committee of the College of American Pathologists, and the Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Journal: Am J Surg Pathol*. 2000, Volume 24, Issue 11, Pages 1549-51.
11. Barlow WE, Taplin SH, Yoshida CK, Buist DS, Sager D, Brown M. Cost Comparison of mastectomy versus breast -conserving therapy for early -stage breast cancer. *Journal: J Natl Cancer Inst*, 2001, Volume 93, Issue 6, Pages 447-55.



- 12.** Union Internationale contre le Cancer. TNM Atlas: Illustrated Guide to the Classification of Malignant Tumors, Berlin , Spring – Verlag 1982.
- 13.** Cserni G, Boross G, Baltas B, Svebis M, Srocs M, Marko L, Lesrnyak J. Sentinel node biopsy in the staging of breast carcinoma. Radiationguided surgery of sentinel nodes. Journal: Rozhl Chir, 2000, Volume 79, Issue 3, Pages 1 02-7.
- 14.** Difronzo LA, Hansen NM, Stern SL, Brennan MB, Ginliano AE. Does sentinel lymphadenectomy improve staging and alter therapy in elderly women with breast cancer? Journal: Ann Surg. Oncol. 2000, Volume 7, Issue 6, Pages 406-10.
- 15.** Kiricuta IC. Sentinel node concept in breast cancer. Journal: Strahlenther Oncol, 2000, Volume 176, Issue 7, Pages 307-314.
- 16.** Koirumi N, Nomura E, Yamada Y, Takiguchi T, Takanashi K, Tada T, Saito M, Makita M, Yoshimoto M, Kosumi F, Takahashi T, Sekine N, Uchida M, Ogada E. Sentinel node detection of patients with breast cancer by radionuclide method: consideration of radiation safety. Journal: Kaku Igaku, 2001, Volume 38, Issue 1 , Pages 47-52.
- 17.** Motomara K, Inaj H, Kowoike Y, Kasugai T, Nagumo S, Husegawa Y, Noghchi S, Koyawa H. Gamma probe and ultrasonographically-guided fine-needle aspiration biopsy of sentinel lymph nodes in breast cancer patients. Journal: Eur J Surg Oncol, 2001 , Volume 27, Issue 2, Pages 141-5.
- 18.** Nieweg OE, Janis PJ, Putgers EJ. Summary of the Second International sentinel Node Conference. Journal: Eur J Nucl Med, 2001 , Volume 28, Issue 5, Pages 646-9.
- 19.** Vilcoq JR, Calle R, Stacey et al. The outcome of treatment by tumorectomy and radiotherapy of patients with operable breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 8: 1327-1332, 1981.
- 20.** Recht A, Connoly JL et al. The effect of young age on tumour recurrence in the treated breast after conservative surgery and radiotherapy. Int. J Radiat. Oncol Biol Phys. 14:3-10. 1998.
- 21.** Mertz JM, Schultz DJ, Fox K, Mathew A, Click J, Solin LJ. Analysis of outcomes for High-risk breast cancer based on interval from surgery to postmastectomy radiation therapy. Journal: Cancer J, 2000, Volume 6, Issue 5, Pages 324-330.
- 22.** Sartor CI. Postmastectomy radiotherapy in women with breast cancer metastatic to one to three axillary lymph nodes. Curr Oncol Rep. 2001 Nov. 3 (6) : 497-505. Review.



- 23.** Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer: a review. *Cancer*. 1995 Nov. 1; 76 (9) : 1491-512. Review.
- 24.** Freedman GM, Fowble BL, Nicolaun N, Sigurdson ER, Torosion MH, Boraas MC, Hoffmann JP. Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Mar 1; 46 (4) : 805-14. Review.
- 25.** Amiaguta R, Le MG. Adjuvant radiotherapy in breast cancer -The treatment of lymph nodes areas. *Journal: Acta Oncol*, 2000, Volume 39, Issue 3, Pages 295-305.
- 26.** Fernando IN. The role of radiotherapy in patients undergoing mastectomy for carcinoma of the breast. *Journal: Clin. Oncol*. 2000, Volume 12, Issue 3, Pages 158-65.
- 27.** Grickson VS, Pearson ML, Ganz PA, Adams J, Kahn KL. Arm edema in breast cancer patients. *Journal: J Natl Cancer Inst.*, 2001, Volume 93, Issue 2, Pages 96-111.
- 28.** Kosir MA, Pymal C, Koppolu P, Hvyuniuk L, Darga L, Du W, Ric V, Mood D, Shakcor S, Wang W, Bedoyan J, Aref A, Biernat L, Northouse L. Surgical outcomes after breast cancer surgery: measuring acute Lymphedema. *Journal: J Surg Res*, 2001, Volume 95, Issue 2, Pages 147-151.
- 29.** Bentzen SM, Dische S. Morbidity related to axillary irradiation in the treatment of breast cancer. *Journal: Acta Oncol*, 2000, Volume 39, Issue 3, Pages 337-47.
- 30.** Fugil T, Fu SO, Yin LH, Nanakom T, Sanchez FG, Cooperberg M, Guo D, Wang TDL, Pizzorno G, Deisseroth A. Multidrug Resistance and Prodrug Activation for Cancer Gene Therapy Breast Cancer. *Journal: Breast Cancer*, 1997, Volume 4, Issue 4, Pages 210-212.
- 31.** Canney PA, Sanderson R, Dechan C, Wheldon T. Variation in the probability of cardiac complications with radiation technique in early breast cancer. *Journal: Br J Radiol*. 2001 , Volume 74, Issue 879, Pages 262-5.
- 32.** Fowble B, Hanlon A, Freedman G, Nicolaai N, Hoffman J, Sigurdson E, Barras M. Internal mammary node irradiation neither decreases distant metastases nor improves survival in stage I and II breast cancer. *Journal: Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, Volume 47, Issue 4, Pages 883-94.
- 33.** Yarnold JR, HJG Bloom. Radiation after limited and Radical Surgery. In: *Breast Cancer*. Ed. By B. Hoogstraten, I Burn and HJG Bloom. Springer-Verlag, 1989.



- 34.** Beauvois S, Philippon C, Nogaret JM, Von Houtte P. Why radiation for the postmastectomy patient? Journal: Rev Med Brux, 2000, Volume 21 , Issue 6, Pages 483-7.
- 35.** Loco regional recurrence in patients with one to three positive axillary nodes after mastectomy without adjuvant radiotherapy.
Journal: J Formos Med Assoc, 2000, Volume 99, Issue 10, Pages 759-65.
- 36.** When not to give radiation therapy after breast conservation surgery for breast cancer.
Journal: J Surg. Oncol. 2000, Volume 74, Issue 4, Pages 273-7.
- 37.** Fisher B. Bauer M et al. Five-year results of randomised clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. Navigator Engl J Med 312: 665-673. 1985.
- 38.** Amadori M, Adami F, Aitini E, Rabbi C, Zamagni D, Mambrini A, Martini C, Smerieri F. Prognostic factors in breast carcinoma with negative axillary lymph nodes. Recenti Prog Med. 1997 Apr; 88 (4). 181-5. Review. Italian.
- 39.** Ogawa K, Toita T, Kaknohana Y, Adach G, Nishikuramori Y, Kamada T, Shimabukuro K, Tamaki N, Marayama S. Radiation therapy following mastectomy for axillary node-positive breast cancer: Indication of chest wall irradiation.
Journal: Oncol Rep, 2000, Volume 7, Issue 5, Pages 1107-12.
- 40.** Recht A. Should irradiation replace dissection for patients with breast cancer with clinically negative axillary lymph nodes? J Surg Oncol. 1999 Dec; 72 (4). 184-92. Review. No abstract available.
- 41.** Anderson BO. Breast conservation therapy (BCT): surgery as the cornerstone of multi specialty care. Journal: Breast Cancer, 2000, Volume 7, Issue 4, pages 273-5.
- 42.** PM Osborne, S A Hundal and J A Urban, Radical Surgery Rationale, Indications and Techniques In Breast Cancer Edited by B Hoogstraten, I Burn and H J G Bloom , Springer – Verlag 1989.
- 43.** Valagussa p, Bonadonna G, Veronesi U. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. Analysis of 716 consecutive patients. Cancer 41:1170-1178, 1987.
- 44.** Fisher B, Black N, Katrych D et al. Ten-year follow up results of patients with carcinoma of the breast in a co-operative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. Surg. Gynecol Obstet 140:528-534, 1975.



45. Bayert A, Frank D, Lenz A, Hoss C, Lukas P, Feldmann HJ, Moll M. Local tumor control and cosmetic outcome following breast -conserving surgery and radiation up to a total dose of 56 Gy without boost in breast cancer. Journal: *Strahlenther Oncol*, 2001 , Volume 177, Issue 1 , Pages 25-32.
46. Barthean P, Rnet J, de Roquancourt A, de The H, Espre M, Jawn A. Microdissection and breast cancer. Journal: *J Mol Med*. 2000, Volume 78, Issue 7.
47. Carlson RW, Favret AM. Multidisciplinary Management of locally Advanced Breast Cancer. Journal: *Breast J*, 1999, Volume 5, Issue 5, Pages 303-7.
48. Cohen L, Hack TF, de Moor C, Katz J, Goss PE. The effects of type of surgery and time on psychological adjustment in women after breast cancer treatment. Journal: *Ann Surg Oncol*, 2000, Volume 7, Issue 6, Pages 427-34.
49. Bos AM, de Graaf H, de Vuses EG, Prersma H, Willemse PH. Feasibility of a dose-intensive CMF regimen with granulocyte colonystimulating factor as adjuvant therapy in premenopausal patients with nodepositive breast cancer. Journal: *Br J Cancer*, 2000, Volume 82, Issue 12, Pages 1920-4.
50. Hiraoka M, Mitsumori M, Kokubo M. The roles and controversies of radiation therapy in breast conserving therapy for breast cancer. Journal: *Breast Cancer*, 1997, Volume 4, Issue 3, Pages 127-133.
51. Halberg FE, Shank BM, Haffty BG, Martinez AA, McCormick B, Mc Nrese MD, Mandenhall NP, Mitchell SE, Taylor ME, Singletary SE, Leibel S. Conservative surgery and radiation in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. Journal: *Radiology*, 2000, Volume 215 Suppl, Pages 1193-1205.
52. Kurtz JM, Kinkel K. Breast conservation in the 21st century. Journal: *Eur J Cancer*, 2000, Volume 36, Issue 15, Pages 1919-24.
53. S. Shousha . Histopathology of Breast Carcinoma and Related Conditions. In: *Breast Cancer*, Edited by B Hoogstraten, I Burn and H G Bloom, Springer – Verlag 1989.
54. Kurtz JM Spitalierv JM, Amalric R., et Mammary recurrences in women younger than forty. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys*, 15:271-276, 1998.

