

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΚΙΝΗΣΗΣ
ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ
Τμήμα Νοσηλευτικής

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΡΙΣΕΩΝ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
«Πρόληψη του καρκίνου μαστού σε δευτεροβάθμιο νοσοκομείο»

ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΜΙΧΟΠΟΥΛΟΥ
Ιατρός

Ιούνιος 2017
ΣΠΑΡΤΗ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΚΙΝΗΣΗΣ
ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ

Τμήμα Νοσηλευτικής

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΡΙΣΕΩΝ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Πρόληψη του καρκίνου μαστού σε δευτεροβάθμιο νοσοκομείο»

ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΜΙΧΟΠΟΥΛΟΥ

Ιατρός

Μέλη Συμβουλευτικής Επιτροπής

Επιβλέπουσα: Μαρία Τσιρώνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

Μέλος: Γεώργιος Πανουτσόπουλος, Επίκουρος Καθηγητής

Μέλος: Παναγιώτης Ανδριόπουλος, Λέκτορας

Ιούνιος 2017

ΣΠΑΡΤΗ

Copyright © ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΜΙΧΟΠΟΥΛΟΥ, 2017

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των απαιτήσεων του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Ειδίκευσης «Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας και Διαχείριση Κρίσεων» του Τμήματος Νοσηλευτικής. Η έγκρισή της δεν υποδηλώνει απαραίτητως και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου.

Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές που αναφέρω έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

Υπογραφή:

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Μαρία Τσιρώνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

Γεώργιος Πανουτσόπουλος, Επίκουρος Καθηγητής

Παναγιώτης Ανδριόπουλος, Λέκτορας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για την ολοκλήρωση μιας διπλωματικής διατριβής απαιτείται μια μεγαλόπνοη αλλά συνάμα και δύσκολη προσπάθεια. Η προσπάθεια αυτή κατά κύριο λόγο καταβάλλεται από τον υποψήφιο μεταπτυχιακό φοιτητή, ο οποίος μοχθεί για να φέρει εις πέρας το έργο που ανέλαβε. Πέραν της προσωπικής του όμως κατάθεσης υπάρχει και η επικουρία άλλων ανθρώπων, που με τον ένα ή τον άλλο τρόπο συνδράμουν και βοηθούν για την εκπλήρωση της διατριβής καθ' όλη τη διάρκεια της φοίτησής του. Μιας τέτοιας κατάστασης δε θα μπορούσα να αποτελέσω εξαίρεση. Πολλοί άνθρωποι με βοήθησαν και θα ήταν παράλειψή μου να μην τους εκφράσω τις ευχαριστίες μου για τη συνδρομή τους αυτή.

Αρχής γενομένης, θέλω να ευχαριστήσω την καθηγήτριά μου κα Μαρία Τσιρώνη για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και δέχτηκε να αναλάβει την επίβλεψη της διατριβής μου. Δεν ήταν, όμως, μόνο η αποδοχή αλλά και η συνεχής στήριξή της, με τις ακαδημαϊκές της συμβουλές, που συνέβαλλαν στην επιτυχή ολοκλήρωση του πονήματος. Ήταν αμέριστη η συμπαράστασή της κατά την πορεία εκπόνησης της έρευνάς μου, με καθοδήγησε, πάντα με καλή διάθεση και πίστη, αλλά και περισσή υπομονή.

Επίσης, ευχαριστίες οφείλω και στα άλλα δύο μέλη της εποπτικής επιτροπής, τον κ. Γεώργιο Πανουτσόπουλο, επίκουρο καθηγητή και τον κ. Παναγιώτη Ανδριόπουλο, λέκτορα, για την ακαδημαϊκή βοήθεια που μου παρείχαν και την τιμή να επιτελέσουν μέλη της εξεταστικής μου επιτροπής. Η εποικοδομητική κριτική που ασκούσαν αποτέλεσε βαρόμετρο για τη βήμα προς βήμα εξέλιξη του έργου μου, ενώ οι συμβουλές που αφειδώλευτα μου προσέφεραν υπήρξαν σημαντικό εργαλείο και αναντικατάστατο στήριγμα σε όλη τη διάρκεια της προσπάθειάς μου.

Ακόμη, πρέπει να ευχαριστήσω όλους του καθηγητές του τμήματος, αλλά και αυτούς της Ιατρικής Σχολής Κρήτης και ιδιαιτέρως τον καθηγητή κ. Δημήτριο Σπαντίδο, ο οποίος με μύησε πρώτος στον κόσμο της έρευνας και της συγγραφής εργασιών πριν από κάποια χρόνια. Με τη συνδρομή και την καθοδήγησή του πραγματοποίησα ερευνητικά πειράματα, παρουσίασα εργασίες μας σε παγκόσμια και πανελλήνια συνέδρια και δημοσίευσα τα αποτελέσματα των εργασιών μας σε περιοδικά παγκόσμιας εμβέλειας.

Επίσης τη γραμματεία και το διοικητικό προσωπικό του τμήματος για την πρόσφορη και ενδιαφέρουσα συνεργασία που αναπτύξαμε όλα αυτά τα χρόνια.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στη μητέρα μου και στον πατέρα μου, οι οποίοι ανέλαβαν αλόγιστα τη φιλολογική επιμέλεια των κειμένων μου.

Επιπροσθέτως ευχαριστώ τον κ. Αγαμέμνονα Κοκοφίτη, διευθυντή της χειρουργικής κλινικής και υπεύθυνο του ιατρείου μαστού και τον κ. Αλέξιο Βαράτσο, διευθυντή του Παθολογοανατομικού τμήματος του ΓΝ Τρίπολης για το υλικό που μου παρείχαν, όπως και τον κ. Γεώργιο Πανουτσόπουλο και την ομάδα του για τις επιπρόσθετες πληροφορίες που μου έδωσαν από παλαιότερη διπλωματική διατριβή που αφορούσε το ίδιο δείγμα πληθυσμού.

Τελευταίο, αλλά ίσως πιο σημαντικό από όλα, ένα μεγάλο ευχαριστώ καταθέτω στα μέλη της οικογένειάς μου, τον πατέρα μου Βαγγέλη και τη μητέρα μου Μαρία για τη συνετή καθοδήγησή τους που διαμόρφωσε την προσωπικότητά μου, καθώς και τις σοφές παραινέσεις τους που είχα, έχω και θα έχω φυλαγμένες στην καρδιά και το μυαλό μου, φωτεινό φάρο σε όλη την πορεία της ζωής μου. Τους ευγνωμονώ για την ποικιλόμορφη προσφορά τους, αλλά και την αστείρευτη αγάπη τους που έκαναν τις δυσκολίες και τα προβλήματα, όχι ακατόρθωτα να υπερβληθούν.

**Η διπλωματική εργασία αφιερώνεται
στην κόρη μου Ειρήνη**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η διερεύνηση της συχνότητας εμφάνισης καλοηθών και κακοηθών εξεργασιών μαστού σε ένα δευτεροβάθμιο νοσοκομείο και η αξιολόγηση της έγκαιρης πρόληψης της νόσου.

Υλικό και μέθοδος: Η μελέτη ήταν αναδρομική και διεξήχθη στο Γενικό Παναρκαδικό Νοσοκομείο Τρίπολης «Η Ευαγγελίστρια». Προσπελάστηκαν 705 καρτέλες γυναικών που προσήλθαν στο ιατρείο μαστού την 5ετία 2011-2015. Ο πληθυσμός αφορούσε γυναίκες που είχαν εξεργασία στο μαστό η οποία αφαιρέθηκε χειρουργικά. Καταγράφηκαν κοινωνικοδημογραφικά, κλινικοεργαστηριακά και παθολογοανατομικά δεδομένα. Η στατιστική ανάλυση διεξήχθη με το πρόγραμμα SPSS.

Αποτελέσματα: 99 από τις 705 γυναίκες έφεραν εξεργασία στο μαστό που αφαιρέθηκε χειρουργικά. 50,5% διαγνώστηκαν με καρκίνο, και 49,5% με καλοήθειες. Η μέση ηλικία των γυναικών με καρκίνο ήταν 70,40 έτη. 44,0% διέμενε σε αγροτική περιοχή. Το αδενοκαρκίνωμα ήταν πορογενές (46,0%) ή αδιευκρίνιστο (40,0%). Τουλάχιστον ένας διηθημένος λεμφαδένας βρέθηκε στο 96,8% των περιπτώσεων λεμφαδενικού καθαρισμού. 53,5% είχε νόσο βαθμού II (Bloom & Richardson). Η μέση ηλικία των γυναικών με καλοήθεια ήταν 39,88 έτη. 61,2% διέμενε σε αστική περιοχή. 13 γυναίκες διαγνώστηκαν με ινοκυστική νόσο, 27 με ινοαδένωμα και 9 με άλλες καλοήθειες. Στατιστικά σημαντική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ διάγνωσης κακοήθειας και ηλικίας, αριθμού παιδιών, μεγάλης δόσης ακτινοβολίας και ιστορικού καρκίνου του μαστού. Προληπτικό έλεγχο έκανε το 38,0% των γυναικών με καρκίνο και το 36,7% των γυναικών με καλοήθειες.

Συμπεράσματα: Ο καρκίνος του μαστού προλαμβάνεται μόνο δευτερογενώς, με έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία. Στόχος για το μέλλον, η καθολική διενέργεια προσυμπτωματικών ελέγχων για την έγκαιρη διάγνωση, με τελικό στόχο την έγκαιρη παρέμβαση και αντιμετώπιση της νόσου.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος μαστού, καλοήθειες παθήσεις, πρόληψη, νοσοκομείο

ABSTRACT

Purpose: Study of the frequency of benign and malignant breast lesions in a secondary hospital and evaluation of disease prevention.

Material and Methods: The study was retrospective and conducted in Panarkadiko General Hospital “Evangelistria” in Tripoli. 705 cards of women admitted to hospital outpatient breast department from 2011 to 2015 were accessed. Population studied were women with breast lesions surgically removed. Sociodemographic, clinical, laboratory and histological data were documented. Statistical analysis was performed by SPSS.

Results: 99 out of 705 women had breast lesions surgically removed. 50.5% was diagnosed with cancer and 49.5% with non-cancerous tumors. Mean age of women with malignancies was 70.4 years. 44.0% were living in rural areas. Adenocarcinoma was ductal (46.0%) or undefined (40.0%). In cases of lymph nodes cleansing, at least one positive was found in 96.8% of cases. 53.5% had grade II disease (Bloom & Richardson). Mean age of women with benign lesions was 39.88 years. 61.2% were living in urban areas. 13 women were diagnosed with fibrosis and simple cysts and 27 with fibroadenomas. Statistically significant correlation was found between malignancy diagnosis and age, number of children, significant dose of radiation and positive history for breast cancer. Presymptomatic control was performed by 38% of women diagnosed with cancer and 36.7% of women with benign tumors.

Conclusions: Breast cancer is anticipated only secondary, via early diagnosis and treatment. Aim for the future, the mass conduct of presymptomatic controls for early diagnosis, intervention and control of disease.

Key words: breast cancer, benign lesions, prevention, hospital

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παραγωγή επιστημονικής σκέψης είναι προϊόν έρευνας, μελέτης, σύγκρισης και ανάλυσης, κρίσης, καταγραφής απόψεων και ιδεών. Τα στοιχεία αυτά βοηθούν στη δημιουργία ενός ακαδημαϊκού έργου. Στα πλαίσια της προσπάθειας δημιουργίας ενός ακαδημαϊκού έργου εμπίπτει και η διπλωματική μου διατριβή. Όλα τα χαρακτηριστικά της επίπονης και επίμονης προσπάθειας που απαιτεί μια διπλωματική διατριβή, αποτυπώνονται στο παρόν εγχειρίδιο. Πρόκειται για μια ακαδημαϊκή εργασία ενασχόλησης με τις νοσολογικές οντότητες που εμφανίζονται στο μαστό, καλοήθεις και κακοήθεις σε ένα δευτεροβάθμιο νοσοκομείο όπως το ΓΝ Τρίπολης.

Η επιλογή της ενασχόλησης με τα ζητήματα υγείας γενικότερα και ειδικότερα με το ζήτημα του καρκίνου και γενικά των εξεργασιών μαστού και της πρόληψης και προαγωγής υγείας σε μια διπλωματική διατριβή κάνει το αντικείμενο της έρευνας συναρπαστικό, και ενδιαφέρον, παρά τις δυσκολίες που συνεπάγεται μια τέτοια διαδικασία. Η διαπίστωση αυτή πηγάζει από την αίσθηση που προκαλεί η ενασχόληση με τα θέματα αυτά, καθώς η σχέση τους με την καθημερινή ζωή είναι τόσο στενή, ειδικά όταν η έρευνα αφορά τον πληθυσμό της πόλης που γεννήθηκα και μεγάλωσα, της Τρίπολης.

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί τη συχνότερη κακοήθη νεοπλασία στο γυναικείο πληθυσμό, ενώ τα τελευταία 25 χρόνια έχει παρατηρηθεί αύξηση της επίπτωσής του κατά 30% στις ανεπτυγμένες χώρες. Στην Ελλάδα αντιμετωπίζονται περίπου 4000 νέες περιπτώσεις καρκίνου μαστού κάθε χρόνο. Παρά τις πρόσφατες εξελίξεις στη μοριακή βιολογία και τις σύγχρονες θεραπείες, ο καρκίνος του μαστού παραμένει μια από τις κακοήθειες υψηλής θνησιμότητας και αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου, από κακοήθες νεόπλασμα, γυναικών ηλικίας 40-49 ετών.

Ποικίλοι γενετικοί, ιδιοσυγκρασιακοί και περιβαλλοντολογικοί παράγοντες εμφανίζουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον καρκίνο του μαστού σύμφωνα με τη βιβλιογραφία. Παρόλη την εκτεταμένη έρευνα όσον αφορά στην παθογένεια της νόσου και τα όλο αυξανόμενα δεδομένα, οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως. Αυτός είναι και ο λόγος που δεν έχει επιτευχθεί έως τώρα πρωτογενής πρόληψη της νόσου.

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η συχνότητα εμφάνισης καλοηθών και κακοηθών εξεργασιών μαστού σε δείγμα γυναικών που προσήλθαν στο τακτικό ιατρείο μαστού ενός δευτεροβάθμιου νοσοκομείου, οι παράγοντες κινδύνου αυτών των γυναικών για εμφάνιση καρκίνου του μαστού, αξιολογήθηκε η βαρύτητα της κακοήθειας τη στιγμή της διάγνωσης, η αιτιολογία προσέλευσης αυτών των γυναικών στο νοσοκομείο και η συνέπεια στη διεξαγωγή προληπτικών ελέγχων όπως επίσης και το είδος των ελέγχων. Η μελέτη ήταν αναδρομική και αφορούσε την προσέλευση στο ιατρείο μαστού του Γενικού Παναρκαδικού Νοσοκομείου Τρίπολης "Η Ευαγγελίστρια" την 5ετία 2011-2015.

Πίνακας περιεχομένων

Γενικό μέρος

Κεφάλαιο 1	17
Ανατομία του γυναικείου μαστού	17
Εμβρυολογία του γυναικείου μαστού	20
Ανάπτυξη του γυναικείου μαστού.....	21
Ανάπτυξη του γυναικείου μαστού μετά τη γέννηση	21
Ανάπτυξη του γυναικείου μαστού κατά την εφηβεία.....	21
Μεταβολές του μαστού κατά τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου.....	23
Ανάπτυξη του γυναικείου μαστού κατά την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία	23
Παλινδρόμηση του γυναικείου μαστού μετά τη γαλουχία και κατά την εμμηνόπαυση	24
Κεφάλαιο 2	26
Νοσολογικές οντότητες που αναπτύσσονται στο μαστό	26
Καλοήθεις παθήσεις μαστού	26
Κύστη μαστού	27
Ινοαδένωμα μαστού	28
Ινοκυστική μαστοπάθεια	29
Φυλλοειδής όγκος	32
Καρκίνος του μαστού	33
Μοριακή βιολογία του καρκίνου του μαστού	34
Παράγοντες κινδύνου.....	36
Ιστολογική ταξινόμηση του καρκίνου του μαστού.....	42
Σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού	54
Κεφάλαιο 3	66

Συμπτωματολογία - Κλινική εικόνα.....	66
Εργαστηριακή διερεύνηση νόσων του μαστού.....	67
Μαστογραφία	67
Υπερηχογραφία	68
Μαγνητική τομογραφία	68
Βιοψία.....	69
Σπινθηρογράφημα οστών	69
Κεφάλαιο 4	70
Θεραπευτική αντιμετώπιση των νοσολογικών οντοτήτων που αναπτύσσονται στο μαστό.....	70
Χειρουργική θεραπεία	71
Ακτινοθεραπεία	71
Χημειοθεραπεία.....	72
Ορμονοθεραπεία.....	75
Στοχευμένη θεραπεία (μονοκλωνικά αντισώματα)	77
Αντιμετώπιση νεοπλασματος βάσει του σταδίου της νόσου.....	77
Κεφάλαιο 5	81
Υποτροπή νόσου	81
Πρόγνωση ασθενών με καρκίνο του μαστού	85
Κεφάλαιο 6	88
Επιδημιολογία καρκίνου μαστού	88
Ειδικό μέρος	
Σκοπός	90
Υλικό και Μέθοδος.....	91

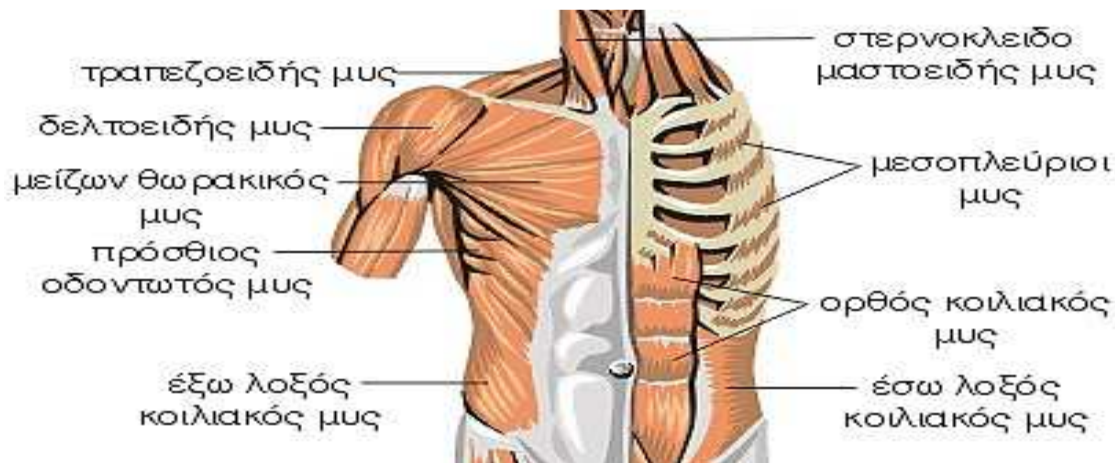
Χρονοδιάγραμμα διπλωματικής διατριβής	93
Αποτελέσματα.....	94
Συζήτηση.....	109
Συμπεράσματα	116
Βιβλιογραφία.....	117

Γενικό μέρος

Κεφάλαιο 1

Ανατομία του γυναικείου μαστού

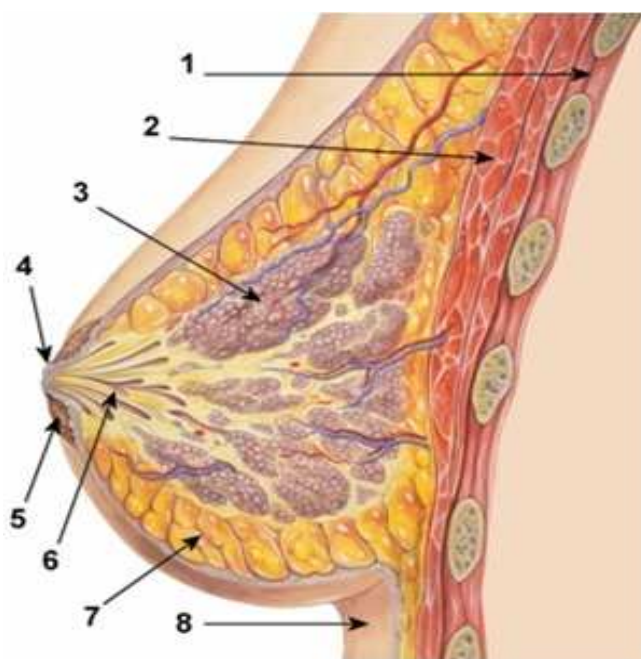
Ο μαστός είναι όργανο διφυές. Βρίσκεται πάνω από την περιτονία του μείζονος θωρακικού μυός, με τα 2/3 της μάζας του να καλύπτουν το μείζονα θωρακικό μυ και το 1/3 τον πρόσθιο οδοντωτό, ενώ το κάτω χείλος του φτάνει στο επάνω όριο της θήκης του ορθού κοιλιακού. Τα όριά του εκτείνονται από τη δεύτερη έως την έκτη πλευρά και από την παραστερνική έως τη μέση μασχαλαία γραμμή. Το σχήμα του είναι ημισφαιρικό με σχετικά κωνοειδή διαμόρφωση, η οποία όμως διαφέρει ανάλογα με το στάδιο ζωής της γυναίκας.[1].



Ο μαστός απαρτίζεται από αδενικό, λιπώδη και ινώδη ιστό και συγκρατείται από συνδέσμους. Διαχωρίζεται σε τέσσερα τεταρτημόρια (άνω έξω, άνω έσω, κάτω έξω, κάτω έσω) και μια κεντρική περιοχή που εκτείνεται σε ακτίνα 1cm από τη θηλαία άλω με διάμετρο περίπου 3-5 cm. Αδενικός ιστός εκτείνεται από το άνω έξω τμήμα της περιφέρειάς του προς τη μασχάλη σχηματίζοντας την “ουρά” του μαστού (ουρά του Spence) [2]. Από τα τμήματα του μαστού, το άνω έξω τεταρτημόριο εμπεριέχει τη μεγαλύτερη ποσότητα αδενικού ιστού, γεγονός που ενδεχομένως ευθύνεται για τη συχνότερη εντόπιση του καρκίνου στη θέση αυτή [3]. Ο

μαζικός αδένας αποτελείται από 15-20 σύνθετους σωληνοειδείς αδένες, που περιβάλλονται από κοινό υπόστρωμα και συνδετικό ιστό. Το στρώμα του συνδετικού ιστού διαιρεί με ινώδη πέταλα και δεσμίδες (καθεκτικούς συνδέσμους) τον υποδόριο λιπώδη ιστό σε μεμονωμένους θαλάμους, των οποίων η κατάσταση πλήρωσης καθορίζουν τη σφριγηλότητα και η διάταξη και η έκτασή τους, το σχήμα του μαστού. Ο λιπώδης ιστός δίνει μια μαλακή συνέχεια στο μαστό, ενώ ο αδενικός ιστός παράγει γάλα. Δέσμες συνδετικού ιστού που περνάνε από το χόριο του δέρματος του μαστού προς την υποκείμενη περιτονία χαρακτηρίζονται ως κρεμαστήριοι σύνδεσμοι του Cooper [4].

Η πρόσθια επιφάνεια του μαστού καλύπτεται από δέρμα που φέρει λίγο πιο κάτω από το κέντρο τη θηλή, κωνικό ή κυλινδρικό έπαρμα του δέρματος στο οποίο εμφανίζονται τα στόμια των γαλακτοφόρων πόρων. Κοντά στη θηλή, κάθε πόρος διευρύνεται ώστε να σχηματίσει ένα σάκο που λέγεται λήκυθος. Κατά τη διάρκεια του θηλασμού, η αδενοκυψέλη στο άκρο των λοβίων παράγει γάλα που μεταφέρεται μέσω των πόρων στη θηλή. Η θηλή περιβάλλεται από κυκλική περιοχή, τη θηλαία άλω, διαμέτρου 3-4 cm. Στην περιοχή αυτή εμφανίζονται πολλαπλά στρόγγυλα έπαρματα, τα οζίδια του Montgomery, τα οποία αποτελούν μεγάλους σμηγματογόνους αδένες. Περιφερικά αυτής βρίσκονται θύλακοι τριχών και σμηγματογόνοι αδένες. Τα δύο αυτά μορφώματα (θηλή και θηλαία άλως) είναι ροδόχροα [5].



Τομή μαστού:

1. Μεσοπλευρικοί μύες
2. Θωρακικοί μύες
3. Λοβοί του μαστικού αδένα
4. Θηλή
5. Θηλαία άλως
6. Γαλακτοφόροι κόλποι
7. Περιμαστικό λίπος

Οι αρτηρίες μεταφέρουν αίμα πλούσιο σε οξυγόνο από την καρδιά στο θωρακικό τοίχωμα και τους μαστούς, και οι φλέβες μεταφέρουν το αποξυγονωμένο αίμα πίσω στην καρδιά. Η μασχαλιαία αρτηρία εκτείνεται προς τα κάτω από τη μασχαλιαία χώρα και παρέχει αίμα στο εξωτερικό μισό του μαστού. Η έσω μαστική αρτηρία εκτείνεται προς τα κάτω από τον τράχηλο και παρέχει αίμα στο εσωτερικό τμήμα του μαστού [6]. Η φλεβική αποχέτευση του αίματος επιτυγχάνεται μέσω των επιπολής και εν τω βάθει φλεβών που εκβάλλουν στην έσω μαστική, τη μασχαλιαία και τις μεσοπλεύριες και καταλήγουν στην άζυγο φλέβα [7]. Ο μαστός αποτελείται επίσης από λεμφικό ιστό του ανοσολογικού συστήματος, ο οποίος απομακρύνει κυτταρικά υγρά και άχρηστες ουσίες παροχετεύοντας τη λέμφο προς τα έξω στους μασχαλιαίους λεμφαδένες και προς τα έσω στους λεμφαδένες της έσω μαστικής αρτηρίας [8].

Εμβρυολογία του γυναικείου μαστού

Ο μαστός αναπτύσσεται κατά την 6η εβδομάδα της ενδομήτριας ζωής, από μια εκβλάστηση του εξωδέρματος, η οποία είναι το μόνο τμήμα της γαλακτικής γραμμής που δεν υποστρέφει φυσιολογικά και βρίσκεται στη θωρακική περιοχή, στη θέση ανάπτυξης του μελλοντικού μαζικού αδένου [9]. Συγκεκριμένα, κατά την 35η μέρα, μια πάχυνση της στοιβάδας 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 οι πρόδρομοι των μελλοντικών γαλακτοφόρων πόρων, και, κατά τη δέκατη εβδομάδα, προς δευτερογενείς εκβλαστήσεις οι οποίες δίνουν γένεση στη δεξαμενή των πόρων. Ο σχηματισμός των πόρων και του βοθρίου της θηλής λαμβάνει χώρα κατά την 20η εβδομάδα της ενδομήτριας ζωής. Έτσι σχηματίζεται από κάθε πόρο ένα λόβιο το οποίο περιβάλλεται από ένα ινώδες έλυτρο και εισδύει στο υποκείμενο μεσέγγυμα 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 μεσοδερματική [10].

Όσον αφορά στη ρύθμιση της εμβρυϊκής ανάπτυξης του μαζικού αδένου, πρέπει να τονιστεί ότι αυτή γίνεται κυρίως μέσω τοπικών σημάτων, αυξητικών παραγόντων και ρυθμιστικών γονιδίων ενώ οι ορμόνες δε διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε αυτή τη φάση της ανάπτυξης, αντίθετα με ό,τι συμβαίνει, ως γνωστό, σε μεταγενέστερα στάδια. Τα γονίδια που κατά κύριο λόγο εμπλέκονται στη ρύθμιση της εμβρυϊκής φάσης της ανάπτυξης είναι αυτά της οικογένειας homeobox genes, τα οποία είναι γονίδια που καθορίζουν την τύχη και την ταυτότητα των αρχέγονων κυττάρων κατά την εμβρυϊκή ζωή σε μια πληθώρα ιστών [10]. Ενδέχεται δε να είναι απαραίτητα και στην μετέπειτα ανάπτυξη και διαφοροποίηση του μαστού. Η φάση αυτή λοιπόν της ανάπτυξης του μαστού είναι η μοναδική που δε βρίσκεται υπό τον άμεσο έλεγχο των φυλετικών ορμονών. Συγχρόνως κάποιοι αυξητικοί παράγοντες, όπως ο FGF και ο TGF- β [11] έχουν ουσιαστικό ρόλο στη ρύθμιση της αλληλεπίδρασης επιθηλίου – στρώματος που είναι καθοριστική στη συγκεκριμένη (εμβρυϊκή) αναπτυξιακή φάση [12].

Ανάπτυξη του γυναικείου μαστού

Ανάπτυξη του γυναικείου μαστού μετά τη γέννηση

Κατά τη γέννηση, παρατηρείται αναστροφή του βοθρίου της θηλής, ενώ στα άκρα των δευτερογενών διακλαδώσεων αναγνωρίζονται συμπαγείς ομάδες κυττάρων που ίσως συνιστούν πρόδρομες μορφές κυψελίδων, από τις οποίες μάλιστα συχνά παρατηρείται κάποια υποτυπώδης έκκριση, πιθανά υπό την επίδραση των μητρικών ορμονών. Κατά την ίδια περίοδο έχουμε ανάπτυξη των αγγείων, των λεμφαγγείων και του συνδετικού ιστού του οργάνου, η οποία συνεχίζεται μέχρι την εφηβεία με ρυθμούς ανάλογους της ανάπτυξης των άλλων οργάνων του σώματος (ισομετρική ανάπτυξη).

Μέχρι την εφηβεία οι ανθρώπινοι μαστοί παραμένουν πολύ μικροί. Κατά τη διάρκεια της περιόδου αυτής, το σώμα υπόκειται σε ποικιλία μεταβολών με σκοπό την προετοιμασία για την αναπαραγωγική λειτουργία και, κάτω από τον ορμονικό έλεγχο, ιδιαίτερα των οιστρογόνων και της προγεστερόνης, αρχίζει η ανάπτυξη του μαζικού ιστού. Κατά τη χρονική αυτή περίοδο, ο λιπώδης και ο ινώδης μαζικός ιστός γίνονται πιο ελαστικοί, οι πόροι του μαστού αρχίζουν να αναπτύσσονται και η ανάπτυξη αυτή συνεχίζεται μέχρι την έναρξη της εμμηνου ρύσεως, η οποία προετοιμάζει τους μαστούς και τις ωοθήκες για πιθανή εγκυμοσύνη [13].

Ανάπτυξη του γυναικείου μαστού κατά την εφηβεία

Η αύξηση της τεστοστερόνης στους άρρενες κατά την εφηβεία επιδρά στα μεσεγχυματικά κύτταρα του μαστού και δρα ανασταλτικά στην περαιτέρω ανάπτυξη του μαστού. Αντίθετα, στα θήλεα, τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων δρουν στο μεσέγχυμα και επάγουν την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό του επιθηλιακού ιστού του αδένου [13]. Στη συγκεκριμένη φάση αύξησης, στα θηλυκά άτομα η ανάπτυξη του μαστού είναι αλλομετρική, πραγματοποιείται δηλαδή με πολύ μεγαλύτερους ρυθμούς σε σχέση με την ανάπτυξη των υπολοίπων οργάνων του σώματος. Η δράση των οιστρογόνων έχει να κάνει κυρίως με την

επιμήκυνση και τη διακλάδωση του δένδρου των πόρων ενώ η προγεστερόνη επάγει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων των μικρών πόρων και τη διεύρυνσή τους. Και οι δύο ορμόνες ασκούν τη δράση τους μέσω των υποδοχέων τους (ER, PR) που βρίσκονται στα επιθηλιακά κύτταρα του αναπτυσσόμενου μαστού [14]. Υπό την επίδραση των γενετικών ορμονών, τα άπω άκρα του επιθηλίου των πόρων διογκώνονται και σχηματίζουν σφαιρικές δομές αποτελούμενες από πολύστοιβο κυβοειδές επιθήλιο, οι οποίες συνιστούν τις τελικές εκβλαστήσεις (TEBs: Terminal End Buds). Οι TEBs είναι τα εισδύοντα άκρα των πόρων που πολλαπλασιάζονται, εκτείνονται στο λιπώδες μεσέγχυμα και διακλαδίζονται μέχρις ότου οι πόροι φτάσουν στο άκρο του περιβάλλοντος λιπώδους υποστρώματος, οπότε και οι TEBs υποστρέφουν [15, 16].

Γενικά, το μέγεθος και το σχήμα των γυναικείων μαστών οφείλονται στην ποσότητα του λιπώδους ιστού, ωστόσο τα χαρακτηριστικά αυτά επηρεάζονται από πολλούς παράγοντες, όπως:

Οικογενειακό ιστορικό

Ηλικία

Απώλεια ή αύξηση βάρους

Κυήσεις και θηλασμός

Ορμονική επίδραση

Εμμηνόπαυση

Οι μαστοί μιας γυναίκας σπάνια είναι συμμετρικοί, ο ένας μπορεί να είναι μεγαλύτερος από τον άλλο ή να βρίσκεται ψηλότερα ή να έχει διαφορετικό σχήμα. Η θηλή μπορεί να είναι επίπεδη, στρογγυλή, κυλινδρική ή εισέχουσα. Το χρώμα της, όπως και στη θηλαία άλω (χρωματισμένη περιοχή γύρω από τη θηλή), καθορίζεται από το χρώμα του δέρματος. Τόσο η άλως όσο και η θηλή περιέχουν εξειδικευμένους μύες και ίνες που ανταποκρίνονται στη διέγερση με σκοπό την ανόρθωση της θηλής. Η θηλαία άλως περιέχει ακόμη τον αδένα του Montgomery που λιπαίνει την άλω. Το σχήμα και η εμφάνιση του στήθους μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια τη ζωής της γυναίκας. Οι νεαρές γυναίκες έχουν πιο πολύ αδενικό ιστό από λίπος, που ευθύνεται για πιο πυκνούς μαστούς [15].

Μεταβολές του μαστού κατά τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου

Κατά τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου οι μαστοί τείνουν να διογκώνονται ως αποτέλεσμα της μεταβολής των επιπέδων των οιστρογόνων και της προγεστερόνης του σώματος. Αυτό προκαλεί μία μεγέθυνση των πόρων και των αδένων, και με τη σειρά τους οι μαστοί κατακρατούν νερό. Σε σχέση με τον καταμήνιο κύκλο μπορεί να παρατηρηθεί μια ινοκυστική (μη-καρκινική) νόσος των μαστών, η οποία συνήθως υποχωρεί μετά την εμμηνόπαυση [15].

Ανάπτυξη του γυναικείου μαστού κατά την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία

Στην εγκυμοσύνη, η ραγδαία αύξηση των ορμονών, η πρόσθετη παραγωγή τους από το ωχρό σωματίο της κύησης καθώς και η σημαντική αύξηση της παραγωγής, τόσο κορτικοστεροειδών από τα επινεφρίδια όσο και προλακτίνης από την υπόφυση έχει ως αποτέλεσμα την επιταχυνόμενη ανάπτυξη του μαζικού αδένα. Στο χρόνο αυτό έχουμε επίσης ελάττωση του συνδετικού και του λιπώδους ιστού του οργάνου καθώς και σημαντικού βαθμού ανάπτυξη των λοβίων. Πιο αναλυτικά, κατά το πρώτο τρίμηνο παρατηρείται επιμήκυνση, διακλάδωση και πολλαπλασιασμός των ενδολοβιακών πόρων από προγονικά κύτταρα, για να ακολουθήσει στο δεύτερο τρίμηνο ο σχηματισμός των λοβίων από τις τελικές εκβλαστήσεις (terminal end buds) και η διαφοροποίηση των επιθηλιακών κυττάρων σε δύο στοιβάδες: την εσωτερική που αποτελείται από τα εκκριτικά κύτταρα του αδένα, και την εξωτερική, δηλαδή τη στοιβάδα των μυοεπιθηλιακών κυττάρων. Στο τελευταίο τρίμηνο της κύησης επιτελείται κυρίως η τελική ωρίμανση των λοβίων, τα οποία αποτελούνται από κυβοειδή κύτταρα με βασικά τοποθετημένο πυρήνα, ενώ στο κυτταρόπλασμα παρατηρούνται πολλαπλά κοκκία και σταγονίδια λίπους [17]. Στον τοκετό, τα επίπεδα των γενετικών ορμονών πέφτουν, αλλά η αυξημένη προλακτίνη είναι αρκούντως ικανή για τη διατήρηση της δομής του μαζικού αδένα [18]. Στο επόμενο στάδιο, αυτό της γαλουχίας, αρχίζει να ελαττώνεται η ικανότητα διαίρεσης των εκκριτικών κυττάρων, χωρίς εν τούτοις να παρατηρείται απότομη διακοπή της ανάπτυξης του μαστού.

Διακρίνουμε δύο στάδια σε αυτή την περίοδο:

A) Την πρώτη φάση της γαλουχίας (lactogenesis I) [19], που τοποθετείται χρονικά μετά το μέσο της εγκυμοσύνης οπότε και επάγεται η έκφραση γονιδίων υπεύθυνων για την παραγωγή πρωτεϊνών του γάλακτος, όπως η λακταλβουμίνη και η καζεΐνη και

B) Τη δεύτερη φάση που αρχίζει αμέσως μετά τον τοκετό, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένη έκφραση πρωτεϊνών του γάλακτος, δημιουργία στενών συνδέσεων (tight junctions) μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων του αδένου και έκκριση εντός του αυλού των λοβίων.

Πρέπει να σημειωθεί ότι και οι δύο φάσεις της γαλακτογένεσης επάγονται από την προλακτίνη [12, 20], ενώ ο ρόλος άλλων ορμονών όπως του πλακουντιακού γαλακτογόνου (PL) είναι αβέβαιος, αφού σε γυναίκες με ανεπάρκεια PL η γαλουχία δεν εμφανίζει καμιά διαταραχή. Όσον αφορά στην προγεστερόνη, έχει βρεθεί ότι αυτή επάγει την πρώτη (lactogenesis I) αλλά αναστέλλει τη δεύτερη φάση της γαλακτογένεσης. Έτσι με την πτώση των επιπέδων της κατά τον τοκετό, αίρεται η ανασταλτική της δράση και ξεκινάει η παραγωγή γάλακτος από το μαζικό αδένου (lactogenesis II). Επομένως, η γαλουχία είναι μια κατάσταση οιστρογονοανεπάρκειας, με αυξημένο, όπως και κατά την εμμηνόπαυση, κίνδυνο ανάπτυξης οστεοπόρωσης.

Παλινδρόμηση του γυναικείου μαστού μετά τη γαλουχία και κατά την εμμηνόπαυση

Μετά την παύση του θηλασμού και το τέλος της παραγωγής γάλακτος, τα επίπεδα της προλακτίνης έχουν φτάσει ένα κατάφλι και έτσι προκαλείται απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων των κυψελίδων, αναδόμηση του κολλαγόνου από ινοβλάστες καθώς και επαγωγή ενζύμων που είναι υπεύθυνα για την αποδόμηση των συστατικών της θεμέλιας ουσίας. Επίσης παρατηρείται διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα και αύξηση του λιπώδους ιστού του μαστού. Ταυτόχρονα πραγματοποιείται υποστροφή των λοβιοκυψελιδικών δομών με αποτέλεσμα να έχουμε πάλι ένα απλό σύστημα πόρων όπως και πριν την έναρξη της όλης

διαδικασίας, η οποία φυσικά είναι αντιστρεπτή και επαναλαμβάνεται σε κάθε νέα εγκυμοσύνη και γαλουχία.

Στη δε εμμηνόπαυση, με την πτώση των επιπέδων των ωοθηκικών ορμονών έχουμε εκφύλιση του δένδρου των πόρων και αντικατάσταση του πυκνού συνδετικού από χαλαρό συνδετικό ιστό, με παράλληλη αύξηση των ελαστικών ινών και ελάττωση της κυτταροβρίθειας του οργάνου. Η ποσότητα του λιπώδους ιστού αυξάνεται και του αδενικού ιστού μειώνεται. Αυτό προκαλεί αύξηση του μεγέθους του μαστού. Επίσης, οι μαστοί χαλαρώνουν καθώς ο ινώδης ιστός υποχωρεί.

Ο ελεγχόμενος πολλαπλασιασμός των πόρων και των κυψελίδων καθώς και η ρύθμιση της κατάλληλης, χρονικά και ποσοτικά, διαδικασίας παλινδρομήσεως του μαζικού αδένα καθορίζονται από τη δράση τόσο των ορμονών όσο και μιας ποικιλίας ρυθμιστικών παραγόντων, μεταξύ των οποίων εξέχουσα θέση κατέχει ο TGF- β (Transforming Growth Factor – beta) με το πολύπλοκο σηματοδοτικό του μονοπάτι. Ο TGF- β είναι παρών στη μεσοκυττάρια ουσία γύρω από τους πόρους και επιλεκτικά καταστέλλεται σε θέσεις όπου έχει ξεκινήσει η πλευρική διακλάδωση (side branching) [20].

Κεφάλαιο 2

Νοσολογικές οντότητες που αναπτύσσονται στο μαστό

Καλοήθεις παθήσεις μαστού

Υπολογίζεται πως το 90% των μαστικών όγκων σε γυναίκες ηλικίας 20 – 50 ετών προκαλούνται από κάποια πάθηση καλοήθους φύσης. Στις καλοήθεις παθήσεις του μαστού συγκαταλέγονται [21]:

- Ινοαδένωμα
- Κύστη
- Λίπωμα
- Φυλλοειδής όγκος
- Θήλωμα
- Φλεγμονή-Απόστημα
- Ινοκυστική μαστοπάθεια
- Γαλακτοφορεκτασία
- Μασταλγία
- Μαστίτιδα
- Γαλακτοκήλη
- Αδενολίπωμα
- Αιμάτωμα

Με πιο συχνά παρατηρούμενα τις κύστεις, τα ινοαδενώματα και την ινοκυστική μαστοπάθεια.

Κύστη μαστού

Μια κύστη στο μαστό είναι μια τοπική συλλογή υγρού. Έχει ομαλή υφή και μετακινείται εύκολα. Οι κύστεις απαντώνται συχνά κυρίως σε ηλικίες μέχρι τα 50, με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σε γυναίκες που είναι καπνίστριες αλλά ενδέχεται να προκληθούν και από άλλες αιτίες, όπως τραυματισμούς ή ακτινοβολία. Επίσης το στρες θεωρείται ισχυρός εκλυτικός παράγοντας. Οι κύστεις γενικά είναι ορμονοεξαρτώμενες και εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, ακόμα και μετεμμηνοπαυσιακά. Γενικά μπορούν να υπάρχουν στο μαστό όντας ασυμπτωματικές, είτε να είναι επώδυνες. Μπορεί να είναι μονήρεις ή πολλαπλές. Συχνά παρουσιάζονται και στους δυο μαστούς και μπορούν να αναπτυχθούν σε οποιοδήποτε σημείο. Η τυχόν απότομη αύξηση στο μέγεθός τους μπορεί να προκαλέσει αιφνίδιο, εντοπισμένο πόνο. Εάν οι κύστεις επικοινωνούν με τους γαλακτοφόρους πόρους, κάτι που συναντάται σχετικά συχνά, συνήθως ο πόνος συνοδεύεται από έκκριση υγρού από τη θηλή, χρώματος ανοιχτού πράσινου ή σκούρου καφέ. Περίπου 10% των γυναικών αναπτύσσουν υποτροπιάζουσες κύστεις [22].

Οι κύστεις απεικονίζονται καθαρά στο υπερηχογράφημα μαστών λόγω της παρουσίας υγρού στο εσωτερικό τους. Η αντιμετώπιση τους ποικίλει ανάλογα με το μέγεθος και το περιεχόμενό τους. Σε κύστεις που το μέγεθός τους σύμφωνα με το υπερηχογράφημα δεν ξεπερνά το 1.5 εκατοστό και δεν έχουν υπερηχογενές περιεχόμενο στο εσωτερικό τους συστήνεται απλή παρακολούθηση, ενώ όταν οι διαστάσεις των κύστεων αυξάνουν συνιστάται παρακέντηση και αποστολή του δείγματος προς κυτταρολογική διερεύνηση.

Η παρακέντηση της κύστης (FNA) χρησιμοποιείται ως διαγνωστικό αλλά και θεραπευτικό μέσο, αφού αναρροφώντας το περιεχόμενό της, αποσυμφoreί την κύστη και άρει τα συμπτώματα - πόνο που αυτή προκαλεί. Το αναρροφηθέν υγρό περιεχόμενο της κύστης αποστέλλεται για κυτταρολογική εξέταση προς αποκλεισμό κακοήθειας [23].

Όταν οι κύστεις υποτροπιάζουν συνεχώς έπειτα από επανειλημμένες παρακεντήσεις ή όταν το υπερηχογράφημα, η μαστογραφία ή η κλινική εξέταση γεννούν υποψίες για το περιεχόμενό τους, τότε απαιτείται χειρουργική εκτομή και ιστολογική ταυτοποίηση [24].

Ινοαδένωμα μαστού

Τα ινοαδενώματα είναι καλοήθεις όγκοι του μαστού, οι οποίοι αποτελούνται από υπερπλαστικούς αδένες και ινώδη συνδετικό ιστό. Αποτελούν την πλέον συχνή αιτία όγκων του μαστού σε γυναίκες ηλικίας κάτω των 25 ετών. Τα ινοαδενώματα προέρχονται από το τελικό τμήμα του πόρου της λοβιδώδους μονάδας και εμφανίζονται ως μονήρεις, σταθερές, ελαστικής σύστασης, λείες, κινητές, ανώδυνες μάζες με μέγεθος από 1-5 cm. Ενίοτε μεγεθύνονται κατά την κύηση ή τη γαλουχία και γενικά μπορεί να προσλάβουν μεγάλο μέγεθος, γεγονός που επηρεάζει το περίγραμμα του υπερκείμενου δέρματος και γενικά το σχήμα του μαστού [25].

Τα ινοαδενώματα διακρίνονται σε απλά και σύνθετα. Τα απλά είναι σαφώς περιγεγραμμένα με ομοιόμορφη κυτταρική δομή. Τα σύνθετα μπορεί να περιέχουν μια συλλογή μικρών κύστεων, ασβεστώσεων, διογκωμένων λοβιδίων, θηλωμάτων και διαφόρων ειδών υπερπλασίας. Σπάνια παρατηρείται άτυπη υπερπλασία. Σε τέτοιες περιπτώσεις, εγείρεται κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Τα ινοαδενώματα μπορεί να είναι πολλαπλά στο 10-15% των ασθενών [26]. Πολλαπλά ή σύνθετα ινοαδενώματα εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες με πολλαπλά ή σύνθετα ινοαδενώματα υπολογίζεται διπλάσιος σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς ινοαδενώματα [27].

Άλλη ταξινόμηση των ινοαδενωμάτων, βασισμένη στην ιστολογική διάγνωση και το σημείο εξόρμησης, τα διαχωρίζει ως ενδοσωληνώδη, περισωληνώδη, μικτού ή αδιευκρίνιστου τύπου [28].

Η ανίχνευση ινοαδενώματος συνήθως ξεκινά με την αυτοεξέταση ή την κλινική εξέταση. Απεικονιστικά, αναγνωρίζονται κατά τη μαστογραφία και τον υπέρηχο μαστών (ανάλογα με την εξέταση εκλογής σύμφωνα με την ηλικία της ασθενούς). Γενικά, το υπερηχογράφημα προτιμάται εάν ανευρεθεί ψηλαφητή μάζα ή η ασθενής είναι ηλικίας <30 ετών ή κυοφορούσα. Η αξονική τομογραφία δεν ενδείκνυται αρχικά για την αξιολόγηση μιας ψηλαφητής μάζας, λόγω της έκθεσης σε ακτινοβολία, της αδυναμίας απεικόνισης μικροασβεστώσεων και της έλλειψης ειδικότητας στα ευρήματα της εξέτασης. Ομοίως, η

μαγνητική τομογραφία δεν ενδείκνυται για την αξιολόγηση, κυρίως λόγω του υψηλού κόστους και της μεγάλης πιθανότητας ψευδώς θετικών ευρημάτων. Η αξονική τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων είναι υψηλού κόστους και δεν είναι ευρέως διαθέσιμη [29].

Στις περισσότερες περιπτώσεις, και αφού απεικονιστικά έχει απομακρυνθεί το ενδεχόμενο της κακοήθειας, συνιστάται απλή παρακολούθηση μετά 6μηνο ή 1έτος. Γενικά τα ινοαδενώματα δεν εξαλλάσσονται, συχνά μάλιστα συρρικνώνονται. Οι ενδείξεις για τη χειρουργική εκτομή ενός ινοαδενώματος είναι πολύ συγκεκριμένες και έχουν ως εξής:

- Ραγδαία αύξηση του μεγέθους ενός ινοαδενώματος (πάνω από 20% του όγκου) σε σύντομο χρονικό διάστημα (μέχρι 6 μήνες).
- Μέγεθος ινοαδενώματος πάνω από 2 εκατοστά.
- Στοιχεία κυτταρικής ατυπίας σε παρακέντηση δια λεπτής βελόνης (ή άλλης βιοψίας).
- Μεγάλο ινοαδένωμα σε μικρό μαστό που προκαλεί αισθητική παραμόρφωση.

Μετά την εκτομή το παρασκεύασμα αποστέλλεται για ιστολογική εξέταση προς αποκλεισμό κακοήθειας [30].

Ινοκυστική μαστοπάθεια

Ινοκυστική νόσος, ινοαδένωση ή ορμονική μαστοπάθεια αποτελούν διαφορετικά ονόματα της ίδιας νόσου. Η ινοκυστική μαστοπάθεια αποτελεί καλοήγη πάθηση του μαστού και ταυτόχρονα την πιο συχνή αιτία μαστοδυνίας σε γυναίκες ηλικίας 40 - 50 ετών. 15-20% των γυναικών εμφανίζουν συμπτώματα της πάθησης πριν την εμμηνόπαυση. Μετά την εμμηνόπαυση και νωρίτερα από την ηλικία των 21 ετών η πάθηση σπανίζει. Οι ινοκυστικές αλλοιώσεις προκαλούνται από αλλαγές στα επίπεδα των οιστρογόνων και της προγεστερόνης κατά τη διάρκεια της εμμηνορρυσίας, με αποτέλεσμα ορμονοεξαρτώμενη διαστολή των

αιμοφόρων αγγείων, διόγκωση των γαλακτικών αδένων και διήθηση των πόρων από την κατακράτηση υγρού στους μαστούς [31].

Η συμπτωματολογία της νόσου περιλαμβάνει διόγκωση μαστών, μαστοδυνία που αφορά ολόκληρο το μαστό με έξαρση πριν την εμμηνορρυσία, διάχυτη ανομοιογένεια με ψηλαφητά οζίδια, ανώδυνα ή επώδυνα, και σε ποσοστό 5-10% εμφάνιση αυτόματης ή προκλητής έκκρισης από τη θηλή, που η χροιά της ποικίλει από την ορώδη ως την αιματηρή. Η οξεία φάση διαρκεί μικρό χρονικό διάστημα και οι μαστοί συνήθως επανέρχονται στην προτέρα κατάστασή τους μετά την έλευση της εμμηνορρυσίας. Παρόλα αυτά, σε ορισμένες περιοχές των μαστών πιθανόν να παραμείνουν σκληρίες ή να δημιουργηθούν κύστες σε φραγμένους ή διευρυμένους γαλακτοφόρους πόρους με αποτέλεσμα την ύπαρξη εξογκωματικών περιοχών [31].

Οι ινοκυστικές αλλαγές συχνά εμφανίζονται και στους δυο μαστούς, με πιο σύνηθες σημείο εντόπισης το άνω και έξω τεταρτημόριο, όπου βρίσκεται ο περισσότερος μαζικός αδένας, ή στην κάτω επιφάνεια του μαστού. Η μαστοδυνία κυμαίνεται από ήπια έως εξαιρετικά έντονη, ιδιαίτερα στην αφή. Παρατηρείται άρση συμπτωματολογίας μετά την εμμηνόπαυση, γεγονός που επιβεβαιώνει πως η νόσος είναι ορμονοεξαρτώμενη [32].

Στους προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση της νόσου περιλαμβάνονται η καθυστερημένη εμμηναρχή, το στρες, η καλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση, η αυξημένη κατανάλωση μεθυλξανθινών, η ατοκία και τέλος οι ορμονικές διαταραχές ανεξαρτήτου αιτιολογίας. Αρνητικό προδιαθεσικό παράγοντα αποτελεί η παχυσαρκία.

Μεγάλο και αμφιλεγόμενο θέμα που αφορά τη νόσο είναι η σχέση της με τον καρκίνο του μαστού. Σύμφωνα με μελέτες, υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ των δυο νοσολογικών οντοτήτων, με την πιθανότητα ανάπτυξης κακοήθειας σε έδαφος ινοκυστικής νόσου να είναι διπλάσια, ακόμα και τετραπλάσια συγκριτικά με φυσιολογικούς μαστούς. Υπό διερεύνηση βρίσκονται οι τύποι της νόσου που σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού και ποιες αλλοιώσεις μπορούν να οριστούν ως προκαρκινωματώδης κατάσταση. Ορισμένες ιστολογικές αλλοιώσεις της ινοκυστικής μαστοπάθειας που εμφανίζουν υπερπλαστική αλλοίωση του επιθήλιου των κύστεων, μπορούν να θεωρηθούν υπεύθυνες για

τη βαθμιαία εξέλιξή τους σε καρκίνο. Γενικά, οι ινοκυστικές βλάβες του μαζικού αδένα, ενέχουν αυξημένο σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης καρκινώματος μόνον όταν συνυπάρχει κυτταρική ατυπία [32-34].

Η διάγνωση της ινοκυστικής μαστοπάθειας γίνεται μαστογραφικά και η νόσος κατατάσσεται απεικονιστικά σε 3 τύπους, τον κυστικό, τον ινώδη και την υπερπλασία των γαλακτοφόρων πόρων. Ο μαστογραφικός έλεγχος αποτελεί και την εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της νόσου. Παρόλα αυτά απαραίτητο επικουρικά είναι και το υπερηχογράφημα μαστών [35]. Σε περίπτωση αμφιβολίας για τη διάγνωση και προς αποκλεισμό κακοήθειας, επιτελείται παρακέντηση κύστεων με ή χωρίς υπερηχογραφική καθοδήγηση ή ιστοληψία και αποστολή προς κυτταρολογική και ιστολογική διερεύνηση [36].

Ιστολογικά, οι κύστεις που σχηματίζονται στην ινοκυστική μαστοπάθεια αποτελούν διευρύνσεις των γαλακτοφόρων πόρων ή των απολήξεών τους. Οι κύστεις αυτές είναι στρογγυλές και το μέγεθός αλλά και η σύστασή τους εμφανίζουν ποικιλία. Συχνά μοιάζουν με ινοαδενώματα στην ψηλάφηση. Το περιεχόμενο υγρό των κύστεων μπορεί να είναι διαυγές ή θολό, λεπτόρρευστο ή παχύρρευστο, ορώδες, κιτρινόχρωο, υποκύανο ή οροαιματηρό. Σπουδαιότερη επιπλοκή της νόσου αποτελεί η ρήξη κάποιας κύστης λόγω υπέρμετρης διάτασης αυτής, με επακόλουθο τη φλεγμονή του μαστού [37].

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για τη νόσο. Συνήθως συστήνεται παρακολούθηση και συντηρητική αντιμετώπιση, δίαιτα, εφαρμογή στηθόδεσμου, αναλγητικά, διουρητικά και χορήγηση ορμονών αν απαιτηθεί. Τέλος, χορήγηση φαρμάκων με δραστική ουσία την βρωμοκρυπτίνη ή την καβεργολίνη όταν συνυπάρχει συμπτωματολογία ινοκυστικής μαστοπάθειας με διαταραχές υπερπρολακτιναιμίας. Αφού εξαντλήσουμε τη συντηρητική αντιμετώπιση, καταφεύγουμε σε επεμβατικές μεθόδους όπως παρακέντηση κύστεων για ανακουφιστικούς σκοπούς, εξαίρεση ύποπτων αποτιτανώσεων, βιοψία και τέλος εξαίρεση της περισσότερο πάσχουσας περιοχής και ιστολογικό της έλεγχο προς επιβεβαίωση της διάγνωσης αλλά και για θεραπευτικούς σκοπούς [38, 39].

Φυλλοειδής όγκος

Το φυλλοειδές κυστεοσάρκωμα του μαστού είναι σπάνιος όγκος. Συχνότερη ηλικία εμφάνισης αποτελεί η 5^η δεκαετία της ζωής. Υπάρχουν καλοήθεις και κακοήθεις μορφές. Πρόκειται για λείο, σαφώς αφοριζόμενο, ελεύθερο και κινητό μόρφωμα. Είναι σχετικά μεγάλος όγκος, με μέσο μέγεθος διαμέτρου 5 cm. Μακροσκοπικά ο όγκος δείχνει χαρακτηριστικά μεγάλου κακοήθους σαρκώματος, το οποίο στην επιφάνεια διατομής του έχει φυλλοειδή εικόνα και μικροσκοπικά εμφανίζει επιθηλιακούς κυστικούς χώρους. Η αιτιολογία του όγκου παραμένει άγνωστη. Η δυσκολία στη διάκριση μεταξύ ινοαδενώματος, καλοήθους φυλλώδους όγκου και κακοήθους εκδοχής αυτού μπορεί να είναι παρούσα ακόμη και για τους εμπειρότερους παθολογοανατόμους [40]. Η αναλογία καλοήθων και κακοήθων μορφών δεν είναι εξακριβωμένη. Αναφορές δείχνουν πως 85-90% των φυλλοειδών όγκων είναι καλοήθεις και κατά προσέγγιση 10-15% κακοήθεις.

Η αυτοεξέταση παραμένει ο σημαντικότερος παράγοντας για την αποκάλυψη των όγκων. Δεν υπάρχουν ειδικοί ογκολογικοί δείκτες ή αιματολογικές εξετάσεις για τη διάγνωση του φυλλώδους όγκου [41]. Αν και η μαστογραφία και η υπερηχογραφία γενικά είναι σημαντικές απεικονιστικές τεχνικές στη διάγνωση των βλαβών του μαστού, οι εξετάσεις αυτές παραμένουν αναξιόπιστες στη διαφοροδιάγνωση [42]. Η οριστική μέθοδος διάγνωσης είναι η βιοψία. Η κυτταρολογική εξέταση με βελόνα (FNA) συνήθως είναι ανεπαρκής για τη διάγνωση [43].

Πλήρης εκτομή με ιστολογική εξέταση και συνεχή παρακολούθηση είναι ο καλύτερος τρόπος θεραπείας [44]. Η εκτέλεση μασχαλιαίου λεμφαδενικού καθαρισμού δικαιολογείται σε περίπτωση ύποπτων βλαβών [43]. Η χρησιμότητα της χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας στην αντιμετώπιση των όγκων αυτών δεν έχει αποδειχθεί [45].

Σε περιπτώσεις καλοήθων όγκων, η πρόγνωση είναι εξαιρετική μετά από επαρκή τοπική εκτομή. Πάντα είναι υπαρκτή η πιθανότητα τοπικής υποτροπής. Απαραίτητη κρίνεται η τακτική παρακολούθηση για αποκάλυψη πιθανών τοπικών υποτροπών σε χρονικό παράθυρο τουλάχιστον 5ετίας [44, 46].

Καρκίνος του μαστού

Ο όρος καρκίνος του μαστού αναφέρεται στην ανάπτυξη κακοήθους όγκου στην ευρύτερη περιοχή του μαστού. Αποτελεί μία από τις πλέον συχνότερα εμφανιζόμενες μορφές καρκίνου σε παγκόσμιο επίπεδο και η συχνότερη μορφή γυναικείου καρκίνου στο δυτικό κόσμο [47]. Η εμφάνιση της νόσου σε άνδρες, παρόλο που είναι σπάνια, σχετίζεται με φτωχότερη πρόγνωση [48].

Η νόσος προκαλείται από τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό παθολογικών / καρκινικών κυττάρων, με αποτέλεσμα το σχηματισμό κακοήθους όγκου. Τα παθολογικά αυτά κύτταρα έχουν τη δυνατότητα εξάπλωσης σε γειτονικούς ιστούς (κατά συνέχεια ιστού εξάπλωση), είτε μεταφοράς μέσω αιματογενούς ή λεμφογενούς διασποράς σε απομακρυσμένους ιστούς με αποτέλεσμα τις μεταστάσεις [49, 50].

Η μετάβαση από φυσιολογικά κύτταρα σε καρκινικά, και εν συνεχεία σε συμπαγή όγκο, και η ανάπτυξη εντέλει κλινικού καρκίνου συνιστά μια πολύπλοκη διεργασία. Η εκκίνηση της παθολογίας αφορά μια απορρύθμιση των κυττάρων από τους φυσιολογικούς μηχανισμούς κυτταρικού πολλαπλασιασμού και απόπτωσης εξαιτίας γενετικών αλλαγών. Οι αλλαγές είναι κληρονομικές (μεταλλάξεις γεννητικών κυττάρων), σποραδικές ή οφείλονται σε ιούς, ακτινοβολίες ή «καρκινογόνες» ουσίες. Συνηθέστερα αφορούν ογκογονίδια ή απώλεια ογκοκατασταλτικών γονιδίων, αλλά μπορεί να αφορούν οποιαδήποτε περιοχή του γονιδιώματος. Με τους παραπάνω μηχανισμούς αναπτύσσεται αστάθεια στο γενετικό υλικό και τελικά επάγεται εξαλλαγή (transformation) των φυσιολογικών κυττάρων σε καρκινικά. Η ανάπτυξη του όγκου προϋποθέτει τα κύτταρα να αναπτύξουν λειτουργικές δυνατότητες, όπως απεριόριστη δυνατότητα πολλαπλασιασμού, διαφυγή από τους μηχανισμούς απόπτωσης, αυτάρκεια σε αυξητικά σήματα, επαγωγή σχηματισμού νεοαγγείων κ.α. Νεότερα μοντέλα υποστηρίζουν πως οι γενετικές και επιγενετικές αλλαγές αφορούν κύτταρα, τα οποία προσομοιάζουν στα βλαστικά, χωρίς ωστόσο να έχει αποδειχθεί ότι τα κύτταρα αυτά ταυτίζονται με τα βλαστικά κύτταρα του μαστού. Τέλος, έχουν προταθεί μοντέλα καρκινογένεσης που βασίζονται είτε στη φυσική επιλογή σε επίπεδο σωματικών κυττάρων, είτε στην επίδραση του μικροπεριβάλλοντος στο προκαρκινικό κύτταρο [51].

Μοριακή βιολογία του καρκίνου του μαστού

Ένας νέος δρόμος έχει αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια, με σκοπό την καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών ογκογένεσης του καρκίνου του μαστού, τη διάγνωση της προδιάθεσης για εμφάνιση, όπως επίσης και τη χρήση της πληροφορίας για τον καθορισμό της θεραπευτικής προσέγγισης και την ανάπτυξη νέων θεραπειών. Αυτός ο δρόμος είναι η γονιδιακή ανάλυση. Είναι πλέον ευρέως γνωστό πως οι διάφοροι τύποι καρκίνου του μαστού παρουσιάζουν διαφορετική πρόγνωση και ευαισθησία στις θεραπείες, λόγω διαφορετικών γονιδιακών χαρακτηριστικών. Η γονιδιακή ανάλυση έχει καταδείξει 4 ξεχωριστούς ογκογενείς υπότυπους με διακριτή κλινική συμπεριφορά (Luminal A, Luminal B, Basal και HER-2).

Luminal A ή Αυλικού τύπου A: Τα κύτταρα εκφράζουν ορμονικούς υποδοχείς, οιστρογονικούς (ER) ή/και προγεστερονικούς (PR), δεν εκφράζουν Ki-67, δεν φέρουν μεταλλάξεις του TP53 και έχουν συνήθως καλύτερη πρόγνωση.

Luminal B ή Αυλικού τύπου B: εκφράζουν ορμονικούς υποδοχείς, ER και/ή PR και Ki-67 αλλά δεν ανταποκρίνονται πάντα στην ορμονοθεραπεία. Η βιολογική τους συμπεριφορά πλησιάζει εκείνη των τριπλά αρνητικών όγκων.

Όγκοι που υπερεκφράζουν HER2: Ο HER2 είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας της οικογένειας των αυξητικών παραγόντων HER με δράση κινάσης, της τυροσίνης. Υπερέκφραση της πρωτεΐνης HER2 ή πολλαπλή έκφραση του γονιδίου HER2 παρατηρείται στο 20% περίπου των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού. Όγκοι που υπερεκφράζουν HER2 συνήθως είναι μεγαλύτεροι σε μέγεθος, συνυπάρχουν συχνότερα με διηθημένους λεμφαδένες και συσχετίζονται με συντομότερο διάστημα ελεύθερο νόσου. Περίπου το 50% των όγκων αυτών δεν εκφράζουν ορμονικούς υποδοχείς [52, 53]. Οι HER2 θετικοί όγκοι διαιρούνται ανάλογα με την έκφραση ή όχι ορμονικών υποδοχέων σε δύο περαιτέρω υποτύπους, τους αυλικού τύπου HER2 που εκφράζουν ορμονικούς υποδοχείς (ER και/ή PR και HER2), και τους εμπλουτισμένους σε HER2 που δεν εκφράζουν ορμονικούς υποδοχείς).

Basal ή Τριπλά αρνητικοί όγκοι: Τα κύτταρα των όγκων αυτών δεν εκφράζουν ορμονικούς υποδοχείς, δεν υπερεκφράζουν την πρωτεΐνη HER2, ούτε εμφανίζουν πολλαπλή έκφραση

(amplification) του γονιδίου, ενώ εμφανίζουν συχνά μεταλλάξεις του γονιδίου TP53 και έχουν κακή πρόγνωση. Σε ποσοστό 60% εκφράζουν EGFR και υψηλού μοριακού βάρους κυτοκερατίνες.

Ο ακριβής αριθμός των υπότυπων της νόσου και των μοριακών μεταβολών από τις οποίες οι υπότυποι προέρχονται απομένει να διευκρινισθεί. Είναι κοινώς αποδεκτό πως η κατηγοριοποίηση της νόσου εξαρτάται από την παρουσία ή απουσία των ορμονικών υποδοχέων και εξαρτάται από τον επιθηλιακό κυτταρικό τύπο του μαστού. Υπάρχουν ενδείξεις από το δίκτυο του γονιδιακού άτλαντα του καρκίνου (Cancer Genome Atlas Network), πως οι 4 ογκογενείς υπότυποι του μαστού προκαλούνται από διάφορες υποομάδες γενετικών και επιγενετικών εκτροπών. Βάσει αυτών των μελετών, ο καρκίνος του μαστού μαζί με τους ορώδεις όγκους των ωοθηκών, ως βασικοκυτταρικοί τύποι καρκίνου, μοιράζονται έναν κοινό αριθμό μοριακών χαρακτηριστικών, γεγονός που υποδηλώνει πως ο καρκίνος του μαστού και των ωοθηκών έχουν αιτιολογική σχέση και δυνητικά παρόμοια ανταπόκριση σε κάποιες θεραπείες [54].

Τα τελευταία χρόνια πολλές μελέτες διεξάγονται για το μοριακό υπόβαθρο της ανάπτυξης του καρκίνου του μαστού, τα γονίδια που εμπλέκονται στην πυροδότηση καρκινογένεσης (ογκογόνα και ογκοκατασταλτικά) και τους μηχανισμούς και τις ισορροπίες που διαταράσσονται με αποτέλεσμα τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό καρκινικών κυττάρων και εν συνεχεία την ογκογένεση. Μεταξύ των γονιδίων που έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση της νόσου είναι το γονίδιο TP53 [55], η τοποϊσομεράση IIa [56], ο επιδερμοειδής αυξητικός παράγοντας EGF, το γονίδιο της πρωτεΐνης Akt1 [57, 58].

Παράγοντες κινδύνου

Η αιτιολογία του καρκίνου του μαστού είναι πολυπαραγοντική. Οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου θα μπορούσαν να κατηγοριοποιηθούν σε βιολογικούς, περιβαλλοντικούς και κληρονομικούς.

Στους βιολογικούς συγκαταλέγονται:

- Η ηλικία εμμηναρχής, με αυξημένο κίνδυνο να διατρέχουν οι γυναίκες με εμμηναρχή πριν την ηλικία των 11-12 ετών [59]. Σύμφωνα με μελέτες, κάθε χρόνος καθυστέρησης της εμμηναρχής σχετίζεται με 10-20% μείωση κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου του μαστού, πιθανόν λόγω της μειωμένης έκθεσης του μαστού σε υψηλότερα επίπεδα κυκλοφορούντων οιστρογόνων.
- Η ηλικία της εμμηνόπαυσης. Υπολογίζεται πως ο κίνδυνος εμφάνισης κακοήθειας στο μαστό αυξάνεται κατά 3% για κάθε χρόνο καθυστέρησης της εμμηνόπαυσης, αντίστοιχα λόγω αυξημένης χρονικής έκθεσης του μαστού στα οιστρογόνα, ειδικά σε περιπτώσεις εμμηνόπαυσης μετά την ηλικία των 55 ετών [59].
- Το μαιευτικό ιστορικό είναι άμεσα συνδεδεμένο με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Επιβαρυντικούς παράγοντες αποτελούν η ατεκνία ή μη τελειόμηνη κύηση [60, 61], η κύηση σε ηλικία άνω των 30 ετών [60-62] και η ορμονοθεραπεία για λόγους καθυστέρησης της εμμηνόπαυσης [63, 64]. Αντίθετα, η μικρότερη ηλικία της μητέρας κατά την πρώτη τελειόμηνη κύηση μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης κακοήθειας στο μαστό μεταγενέστερα. Υπολογίζεται πως γυναίκες με πρώτη τελειόμηνη κύηση πριν την ηλικία των 20 ετών παρουσιάζουν 30% μικρότερο κίνδυνο συγκριτικά με γυναίκες με ηλικία πρώτης κύησης μετά τα 35 έτη [65].
- Οι αποβολές και οι εκτρώσεις ίσως δρουν ως επιβαρυντικός παράγοντας στην εμφάνιση κακοήθειας στα πλαίσια απότομων αλλαγών της ορμονικής κατάστασης της γυναίκας. Ίσως η ατελής διαφοροποίηση των μαζικών κυττάρων να αυξάνει την κακοήθη εξαλλαγή αυτών, μια υπόθεση που δεν έχει τεκμηριωθεί πλήρως [65].

- Ο θηλασμός ίσως παρέχει προστατευτική δράση έναντι του καρκίνου του μαστού. Έρευνες συσχετίζουν τον παρατεταμένο χρόνο θηλασμού με μειωμένο κίνδυνο εμφάνιση προεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού.
- Η χρήση ορμονών επηρεάζει την πιθανότητα για καρκινογένεση. Τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη φαίνεται πως προάγουν τον κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής, ενώ η ταμοξιφαίνη, λόγω της αντι-οιστρογονικής της δράσης, φαίνεται πως δρα ευεργετικά. Αμφιλεγόμενο παράγοντα κινδύνου αποτελεί η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων. Παρόλο που η λήψη ορμονικής αντισύλληψης έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών μελετών, τα αποτελέσματα αυτών είναι αντικρουόμενα [66-70].

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση, γενικά στην εμφάνιση κακοηθειών αλλά και στην περίπτωση καρκίνου του μαστού.

Επιβαρυντικούς παράγοντες αποτελούν:

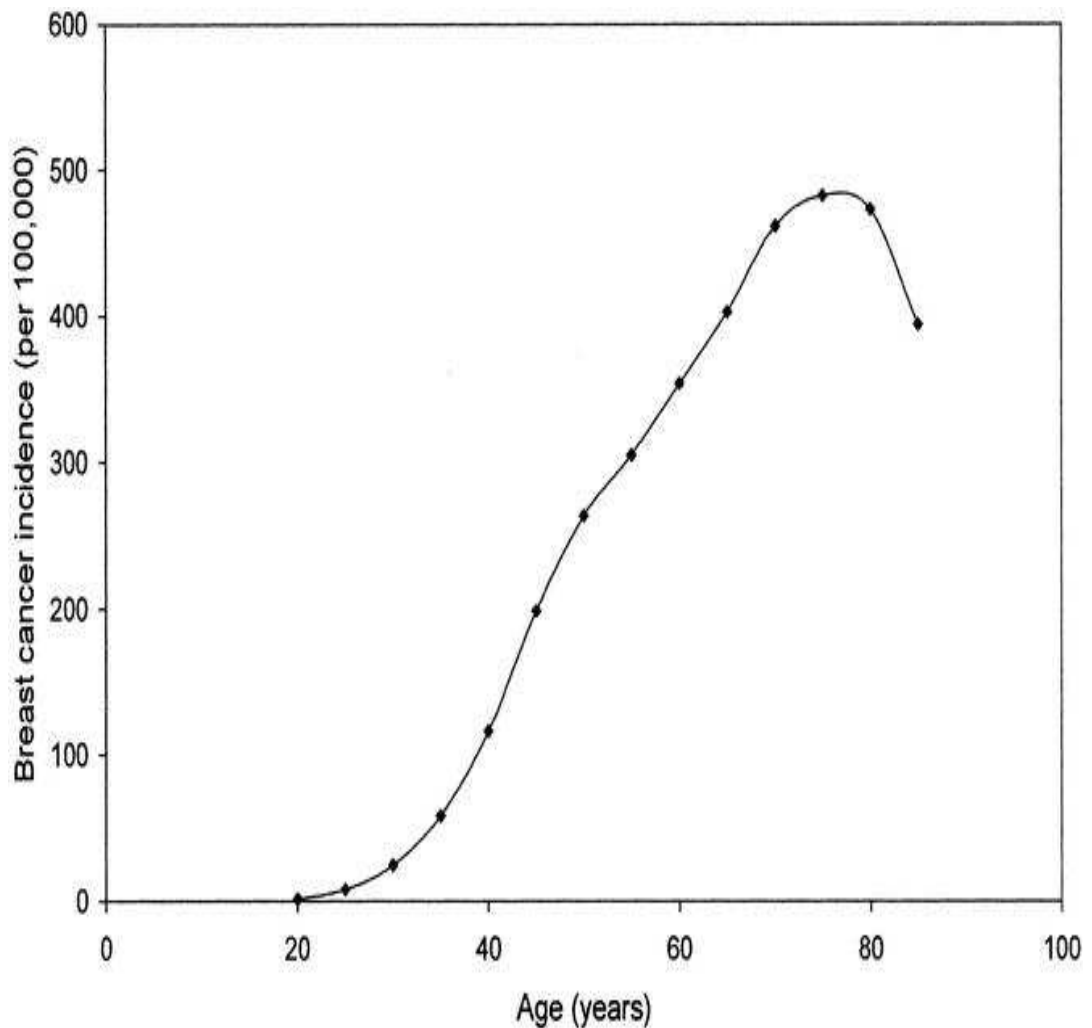
- η παχυσαρκία [71-74],
- η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας [75],
- η έκθεση σε ακτινοβολία [76, 77]
- το ιστορικό ακτινοθεραπείας [78],

Τέλος, σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση και εξέλιξη καρκίνου του μαστού διαδραματίζουν και άλλοι ιδιοσυγκρασιακοί και ανθρωπογενείς παράγοντες, όπως:

- η ύπαρξη πυκνών μαστών, κυρίως λόγω δυσχέρειας στην εξέταση και στον απεικονιστικό έλεγχο [79],
- το ύψος πάνω από το μέσο όρο, με τη συσχέτιση αυτή να μην έχει διευκρινιστεί πλήρως [71],
- οι πολλαπλές βιοψίες μαστού [79] στα πλαίσια επαγωγής υπέρμετρης φλεγμονώδους αντίδρασης

- και τέλος η ίδια η ύπαρξη προκαρκινοματώδους κατάστασης (άτυπη υπερπλασία ή άλλη προ-κακοήθης κατάσταση)[80].

Η ηλικία αποτελεί ανεξάρτητο επιβαρυντικό παράγοντα, με το ποσοστό των κρουσμάτων καρκίνου του μαστού να αυξάνεται όσο αυξάνεται και η ηλικιακή κλίμακα. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, μια γυναίκα στην 7^η δεκαετία παρουσιάζει 2πλάσιο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με την ηλικία των 50 ετών [80]. Λόγω όμως της εμφάνισης της νόσου σε νεαρές ηλικίες εν σχέσει με τις άλλες κακοήθειες (πχ καρκίνος του πνεύμονα), η επίπτωση του καρκίνου του μαστού εμφανίζεται υψηλότερη στις μικρές ηλικίες στο σύνολο των κακοηθειών [81].



Η κληρονομικότητα/γενετική προδιάθεση αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου του μαστού [70]. Παρόλο που αρκετά γονίδια έχουν ενοχοποιηθεί, στην κλινική πράξη διερευνάται η ύπαρξη μεταλλάξεων στα BRCA1 και BRCA2. Επίσης οι εξαλλαγές του TP53 συσχετίζονται θετικά με την εμφάνιση της νόσου, όπως και άλλων μορφών καρκίνου. Τέλος, έχουν ενοχοποιηθεί πιο σπάνιες μεταλλάξεις στον πληθυσμό, όπως η ATM, της οποίας οι ετερόζυγοι φορείς εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν, και οι πάσχοντες από τα σύνδρομα Muir-Torre και Peutz- Jeghers [82].

Συνοπτικά, οι γονιδιακές μεταλλάξεις που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

Γονίδιο	Χρωμοσωμική θέση	Συχνότητα γονιδίου	Διεισδυτικότητα γονιδίου	Κίνδυνος (%)
BRCA1	17q2.1	Πολύ χαμηλή	Υψηλή	5
BRCA2	13q1.2-1.3	Πολύ χαμηλή	Υψηλή	3
;BRCA3	;8p1.2-2.2	;	;	;
p53	17p1.13	Πολύ χαμηλή	Υψηλή	< 1
Cowden	10q2.2-2.3	Πολύ χαμηλή	Υψηλή	<< 1
Υποδοχέας ανδρογόνων	X q1.1.2-1.2	Πολύ χαμηλή	;	;
ATM	11q2.2-2.3	Υψηλή	Χαμηλή	7
HRAS1 VNTR	11p 1.55	Υψηλή	Χαμηλή	9
ATM : γονίδιο της αταξίας – τηλεαγγειετασίας , HRAS1 VNTR : πολυμορφική θέση για το γονίδιο HRAS1. * M. Greene (1997), τροποποιημένο				

Στην πραγματικότητα η γενετική προδιάθεση ευθύνεται μόλις για το 5-10% των κρουσμάτων, με τη συχνότητα της μετάλλαξης στα γονίδια BRCA1 και BRCA2 να μην ξεπερνά το 1:500 στο γενικό πληθυσμό, ενώ μεταξύ ορισμένων φυλών όπως οι Εβραίοι Εσκενάζυ μπορεί να φτάνει και το 1:40 [70]. Πάντως, η βιολογική συμπεριφορά των όγκων σε ασθενείς που είναι φορείς μεταλλάξεων των γονιδίων BRCA1 και BRCA2 φαίνεται να είναι διαφορετική από τα καρκινώματα του μαστού που εμφανίζονται σποραδικά στον πληθυσμό, με τα πρώτα να σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση και υψηλότερα ποσοστά αμφοτερόπλευρης προσβολής [83, 84]. Υπολογίζεται πως η πλειονότητα των περιπτώσεων οφείλεται σε βλάβες στο γενετικό υλικό που προκύπτουν κατά τη διάρκεια της ζωής του ατόμου [82].

Το οικογενειακό ιστορικό διαδραματίζει καίριο ρόλο στην εμφάνιση της νόσου. Γυναίκες με συγγενείς 1^{ου} βαθμού (ή και 2^{ου}) που έχουν διαγνωστεί με τη νόσο, ειδικά σε νεαρή ηλικία, και γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό εμφάνισης σε περισσότερα του ενός μέλους της οικογένειας διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο [85, 86].

Οικογενειακό ιστορικό και ηλικία διάγνωσης της νόσου (χρόνια)	Πιθανότητα μετάλλαξης BRCA1 (%)
Ένα προσβεβλημένο μέλος	
Καρκίνος μαστού, < 30	12
Καρκίνος μαστού, 30-39	6
Καρκίνος μαστού, 40-49	3
Καρκίνος μαστού, < 50	7
Αδελφές	
Δuo με καρκίνου μαστού, < 40	37
Δuo με καρκίνο μαστού, 40-49	20
Καρκίνος μαστού < 50, καρκίνος ωοθήκης < 50	46
Δuo με καρκίνο ωοθήκης, < 50	61
Οικογένειες	
≥ 3 μέλη με καρκίνο μαστού, < 50	40
≥ 2 μέλη με καρκίνο μαστού, 1 μέλος με καρκίνο ωοθήκης	82
≥ 2 μέλη με καρκίνο του μαστού, 2 μέλη με καρκίνο ωοθήκης	92
Shattuck – Eidens και συνεργ. (1995), τροποποιημένο	

Τέλος το προσωπικό ιστορικό καρκίνου του μαστού αλλά και το ιστορικό καρκίνου των ωοθηκών ή της μήτρας συσχετίζονται θετικά. Στην πρώτη περίπτωση, υπάρχει πιθανότητα 1-2% ανά έτος για επανεμφάνιση της νόσου στον άλλο μαστό [87], και στη δεύτερη περίπτωση ο κίνδυνος είναι υψηλότερος λόγω αυξημένης πιθανότητας ύπαρξης των γονιδίων BRCA1, BRCA2 ή άλλων ογκογονιδίων [70, 82].

Τα ατομικά χαρακτηριστικά που συνδέονται με αυξημένη πιθανότητα μετάλλαξης στα BRCA 1 και 2 και κατ'επέκταση εμφάνιση της νόσου είναι:

- ο καρκίνος μαστού σε νεαρή ηλικία
- ο καρκίνος ωοθηκών σε οποιαδήποτε ηλικία
- ο αμφοτερόπλευρος καρκίνος μαστού
- το ιστορικό καρκίνου μαστού και ωοθηκών

Ιστολογική ταξινόμηση του καρκίνου του μαστού

Όσον αφορά τις κακοήθειες παθήσεις του μαστού, δύο είναι οι βασικοί τύποι της νόσου :

- ο πορογενής καρκίνος, που προέρχεται από τα κύτταρα που καλύπτουν το εσωτερικό του τοιχώματος των πόρων του μαστού (γαλακτοφόρων πόρων)
- και ο λοβιακός, που προέρχεται από τα κύτταρα των λοβών (γαλακτοπαραγωγούς αδένες)

Ο καρκίνος του μαστού διαχωρίζεται σε διηθητικό και μη διηθητικό ή in situ. Όταν ο καρκίνος διηθεί τη βασική μεμβράνη των πόρων ή λόβιων του μαστικού αδένος ονομάζεται διηθητικός, ενώ όταν περιορίζεται στο επιθήλιο χωρίς να διηθεί τη βασική μεμβράνη των πόρων ονομάζεται πορογενές καρκίνωμα in situ (DCIS) και αντίστοιχα, όταν δε διηθεί τη βασική μεμβράνη των λοβίων του μαστικού αδένος λοβιακό καρκίνωμα in situ (LCIS). Το DCIS θεωρείται προκαρκινωματώδης κατάσταση. Αντίθετα, το LCIS δηλώνει ότι υπάρχει υψηλός κίνδυνος ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου. Γι' αυτό και στη σύγχρονη ιατρική ορολογία χαρακτηρίζεται ως λοβιακή ενδοεπιθηλιακή υπερπλασία (LIN). Ο διηθητικός καρκίνος του μαστού έχει την ικανότητα να δίνει μεταστάσεις, ενώ ο μη διηθητικός τύπος, γενικά, θεωρείται αρχόμενος και δυνητικά δε δίνει μεταστάσεις. Άλλες λιγότερο συχνές μορφές του καρκίνου του μαστού είναι ο φλεγμονώδης (1%-3%), η Νόσος Paget (1%), και σπανιότερα ο φυλλοειδής όγκος, το αγγειοσάρκωμα και άλλες σπάνιες μορφές [88, 89].

Πιο αναλυτικά, οι κακοήθειες παθήσεις μπορούν να είναι [21]:

- In situ πορογενές καρκίνωμα [Ductal Carcinoma in situ-DCIS]
- In situ λοβιακό καρκίνωμα [Lobular Carcinoma in situ-LCIS]
- Πορογενές διηθητικό καρκίνωμα [Invasive Ductal Carcinoma-IDC]
- Λοβιακό διηθητικό καρκίνωμα [Invasive Lobular Carcinoma-ILC]

- Σωληνώδες καρκίνωμα μαστού [Tubular carcinoma]
- Μυελώδες καρκίνωμα μαστού [Myeloid Breast Carcinoma]
- Βλεννοπαράγωγο μαστικό καρκίνωμα [Mucinous Carcinoma of the Breast]
- Θηλώδες (Θηλοειδές) καρκίνωμα μαστού (Papillary Carcinoma of the Breast)
- Διάτρητο καρκίνωμα μαστού [Cribriform Carcinoma of the Breast]
- Φλεγμονώδης καρκίνος μαστού (Inflammatory Breast Cancer)
- Νόσος του Paget [Paget's Disease of the Breast]
- Φυλλοειδής όγκος [Phyllodes Tumor of the Breast]
- Αγγειοσάρκωμα [Angiosarcoma of the Breast]

Μη διηθητικός (in situ) καρκίνος του μαστού

Ως μη διηθητικός καρκίνος μαστού ορίζεται ο τύπος στον οποίο τα κύτταρα (είτε των πόρων είτε των λοβίων) παρουσιάζουν κακοήθη εξαλλαγή, παρόλα αυτά, δεν υπάρχει διάσπαση της βασικής μεμβράνης, και έτσι δεν υπάρχει διήθηση των γύρω ιστών. Συνεπώς η εξαλλαγή είναι περιορισμένη, χωρίς να υπάρχει διασπορά. Με βάση τα χαρακτηριστικά των νεοπλασματικών κυττάρων, τις ιστολογικές δομές, τα in situ νεοπλάσματα του μαστού ταξινομούνται σε πορογενή και λοβιακά [90]

Πορογενές καρκίνωμα in situ

Το πορογενές καρκίνωμα in situ αντιστοιχεί σε μια νεοπλασματική ενδοπορική αλλοίωση, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένο αριθμό επιθηλιακών κυττάρων, που εμφανίζουν ήπια έως και έντονη κυτταρική ατυπία. Η αλλοίωση αυτή συνοδεύεται από μια έμφυτη, αλλά όχι απαραίτητα υποχρεωτική, τάση εξέλιξής της σε διηθητικό καρκίνωμα του μαστού [91]. Το μη διηθητικό πορογενές καρκίνωμα είναι συχνότερο από το λοβιακό καρκίνωμα in situ.

Ο όγκος, βάσει της αρχιτεκτονικής του δομής, διακρίνεται σε διάφορους ιστολογικούς τύπους, φαγεσωρικός, ηθμοειδής, μικροθηλώδης, θηλώδης, συμπαγής και μεικτός. Από αυτούς ξεχωρίζει ο φαγεσωρικός τύπος, για τα μεγάλα νεοπλασματικά κύτταρα, τη συχνή παρουσία κεντρικής νέκρωσης και την επιθετική βιολογική συμπεριφορά. Οι υπόλοιποι τύποι παρουσιάζουν λιγότερο επιθετική συμπεριφορά [90]. Οι θάνατοι που συμβαίνουν σε έδαφος πορογενούς καρκινώματος in situ σχετίζονται ή με μη διαγνωσθέν διηθητικό καρκίνωμα, που ήταν παρόν κατά τη στιγμή της αρχικής διάγνωσης του in situ καρκινώματος, ή με εξέλιξη υπολειμματικής εστίας πορογενούς καρκινώματος in situ, που δεν αφαιρέθηκε εξ ολοκλήρου, ή, τέλος, με de novo ανάπτυξη διηθητικού καρκινώματος, σε οποιαδήποτε άλλη θέση στο μαστό [92]. Διακρίνουμε το ενδοπορικό καρκίνωμα in situ σε τρεις βαθμούς, χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού βαθμού, εκτιμώντας κυρίως το βαθμό της πυρηνικής ατυπίας και την παρουσία ενδοαυλικής νέκρωσης και λιγότερο τη μιτωτική δραστηριότητα και την παρουσία μικροασβεστώσεων (ιστολογική ταξινόμηση) [91].

1. Πορογενής υπερπλασία: ως υπερπλασία ορίζεται η υπέρμετρη ανάπτυξη ενός οργάνου ή ιστού, η οποία οφείλεται σε πολλαπλασιασμό των συστατικών του κυττάρων, δηλαδή σε αύξηση του αριθμού τους. Ωστόσο, η υπερπλασία δεν είναι καρκίνος, καθώς τα κύτταρα είναι υγιή και όχι καρκινικά. Αν η πορογενής υπερπλασία χαρακτηριστική ως «άτυπη», τότε τα επιπλέον κύτταρα, μολονότι δεν είναι καρκινικά, δεν χαρακτηρίζονται από την τυπική εμφάνιση των υγιών κυττάρων, αλλά είναι ελαφρώς παραλλαγμένα.

2. In situ Πορογενές Καρκίνωμα: όπως έχει ήδη αναφερθεί ανωτέρω, το τυπικό DCIS περιγράφει την ύπαρξη και την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων, περιορισμένων μόνο στους γαλακτοφόρους πόρους του μαστού.

3. Το επονομαζόμενο DCIS-MI (από τον αγγλικό όρο *microinvasion*) περιγράφει ένα επί τόπου πορογενές καρκίνωμα, μερικά καρκινικά κύτταρα του οποίου έχουν αρχίσει να διαπερνούν (διηθούν) τα τοιχώματα των γαλακτοφόρων πόρων.

Αν διαπιστωθεί πως τα καρκινικά κύτταρα έχουν διαπεράσει πλήρως τα τοιχώματα του γαλακτοφόρου πόρου, το καρκίνωμα δεν εμπίπτει στην κατηγορία των *in situ* Πορογενών Καρκινωμάτων αλλά στο διηθητικό πορογενές καρκίνωμα.

Βαθμός: Υπάρχουν τρεις διαβαθμίσεις του DCIS: I, II, και III. Ο βαθμός είναι ανάλογος της διαφοράς των καρκινικών κυττάρων με τα υγιή μαστικά κύτταρα, καθώς και του ρυθμού ανάπτυξής τους: όσο μεγαλύτερη η διαφορά και όσο μεγαλύτερος ο ρυθμός ανάπτυξης, τόσο μεγαλύτερος και ο βαθμός. Οι δύο πρώτοι βαθμοί χαρακτηρίζονται από αργή ανάπτυξη, γεγονός που διαπιστώνεται από τον αριθμό των νεκρών καρκινικών κυττάρων στον όγκο - όσο περισσότερα τα νεκρά καρκινικά κύτταρα στον όγκο τόσο ταχύτερη και η ανάπτυξή του.

Έχει παρατηρηθεί πως γυναίκες με DCIS βαθμού I αντιμετωπίζουν μικρότερο κίνδυνο επανεμφάνισης μαστικού καρκίνου ή εμφάνισης νέου καρκίνου σε σχέση με γυναίκες που πάσχουν από DCIS βαθμού III, αλλά έχουν περισσότερες πιθανότητες ανάπτυξης επιθετικού καρκίνου στα επόμενα 5 χρόνια σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό.

Στα DCIS βαθμού III τα καρκινικά κύτταρα τείνουν να αναπτύσσονται ταχύτερα και διαφέρουν αρκετά από τα υγιή μαστικά κύτταρα. Οι γυναίκες που πάσχουν από DCIS αυτού του βαθμού αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης επιθετικού καρκίνου στο μέλλον ή επανεμφάνισης μαστικού καρκίνου σε διάστημα μικρότερο των 5 χρόνων.

Λοβιακό καρκίνωμα in situ

Το *in situ* λοβιακό καρκίνωμα αποτελεί τη σπανιότερη μορφή καρκινώματος *in situ* του οργάνου. Η νόσος εμφανίζεται σε γυναίκες της προεμμηνοπαυσιακής ηλικίας και σχεδόν πάντα είναι πολυεστιακή. Κατά προσέγγιση 10-20% των γυναικών με μη διηθητικό αρχικά, λοβιακό καρκίνο, αναπτύσσουν διηθητικό καρκίνο μέσα σε 15 χρόνια από τη διάγνωσή του.

Έτσι ο καρκίνος αυτός θεωρείται βιολογικός δείκτης αυξημένου κινδύνου καρκίνου του μαστού.

Η κλινική διάγνωση της νόσου είναι σπάνια, αφού η αλλοίωση είναι μη ψηλαφητή και η αναγνώρισή της συνήθως αποτελεί τυχαίο μικροσκοπικό εύρημα. Παρατηρείται απόφραξη της πορολοβιακής μονάδας από συμπαγείς μάζες νεοπλασματικών κυττάρων χαλαρής σύνδεσης και χαμηλού βαθμού κακοήθειας, που προκαλούν μικρή, αλλά εμφανή, διεύρυνση των αυλών. Η αρχιτεκτονική της πορο –λοβιακής μονάδας δεν διαταράσσεται αισθητά. Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι εντυπωσιακά ομοιόμορφα, μικρά, σφαιρικά, με ασαφή όρια, μικρούς πυκνοχρωματικούς πυρήνες και μη ευδιάκριτους πυρηνίσκους. Συχνά, περιέχουν κυτταροπλασματικά σφαιρίδια βλενώδους ουσίας. Οι μιτώσεις είναι σπάνιες. Το λοβιακό καρκίνωμα *in situ* είναι βραδείας εξέλιξης και η μετάπτωσή του σε διηθητικό καρκίνο του μαστού διατρέχει μια περίοδο 15 – 20 χρόνων [90].

Διηθητικός καρκίνος του μαστού

Πορογενές διηθητικό καρκίνωμα [Invasive Ductal Carcinoma-IDC]

Αυτός ο τύπος καρκινώματος του μαστού είναι ο επικρατέστερος του οργάνου και έχει την τάση να μεθίσταται λεμφογενώς. Αποτελεί το 75% όλων των καρκινωμάτων που εμφανίζονται και χαρακτηρίζεται από την έλλειψη ειδικών και σταθερών ιστολογικών γνωρισμάτων. Ο όγκος αναπτύσσεται ως ψηλαφητή μάζα μεγέθους 1 – 3 cm με πετρώδη σκληρία και ανώμαλο περίγραμμα. Η μάζα είναι κινητή, αν και παραμελημένες μορφές της νόσου παρουσιάζουν συμφύσεις στο δέρμα ή μεταξύ του δέρματος και του μείζονος θωρακικού μυός, προκαλώντας συρρίκνωση και ρυτίδωση του μαστού με εισολκή θηλής. Εντυπωσιακή είναι η διατομή της μάζας με νυστέρι, καθώς αυτή δίνει την ίδια αίσθηση κριγμού λόγω της σκληρής του σύστασης. Τα όρια του όγκου είναι εμφανώς ανώμαλα και φέρουν λεπτές ακτινοειδείς προσεκβολές (αστεροειδές σχήμα). Μερικοί όγκοι χαρακτηρίζονται από αφθονία καρκινικών κυττάρων και ελάχιστα μεσεγχυματικά στοιχεία, άλλοι όγκοι αποτελούνται από ελάχιστα καρκινικά κύτταρα και άφθονο μεσεγχυματικό υπόστρωμα ινώδους συνδετικού ιστού και άλλοι παρουσιάζουν τάση διαμόρφωσης άτυπων

αδενικών και σωληνωδών σχηματισμών σε υπόστρωμα, που η ποσότητά του διαφέρει από περίπτωση σε περίπτωση. Συχνή είναι η υαλοειδής εκφύλιση του υποστρώματος, η παρουσία λεμφοκυτταρικής αντίδρασης και η ελάττωση γύρω από εκφορητικούς πόρους και αγγεία. Υπάρχει η τάση διήθησης των αιμοφόρων αγγείων και λεμφαγγείων του περιμαστικού λίπους και σπανιότερα του μείζονος θωρακικού μυός. Ο όγκος είναι πολύ επιθετικός και η 5ετής επιβίωση για ασθενείς όλων των σταδίων είναι μόνο 60% [90]. Οι κύριοι ιστολογικοί τύποι του διηθητικού πορογενούς καρκίνου του μαστού είναι:

1. Μη ειδικού τύπου: ομάδες καρκινικών κυττάρων συμπαγείς ή σωληνοειδείς αναπτύσσονται μέσα σε στρώμα με έντονη ινοπλασία.

2. Μυελοειδής: αφορά το 3-5% των κρουσμάτων και εμφανίζεται συχνότερα στην 5^η δεκαετία της ζωής. Χαρακτηρίζεται από αθροίσεις καρκινικών κυττάρων περιβάλλονται από έντονο λεμφοκυτταρικό διήθημα. Μακροσκοπικά παρουσιάζεται ως όγκος μαλακής σύστασης. Κατά προσέγγιση 30% των ασθενών έχουν μεταστάσεις στους λεμφαδένες στο χρόνο της διάγνωσης.

3. Βλεννώδης: αποτελεί σπάνια μορφή. Διαγιγνώσκεται σε ποσοστό μικρότερο του 3%. Εμφανίζεται πιο συχνά μετά την 5^η δεκαετία της ζωής. Χαρακτηρίζεται από υπερπαραγωγή βλέννης που περικλείει τα νεοπλασματικά κύτταρα. Μικροσκοπικά, αδένια ή συμπαγείς καρκινικές ομάδες επιπλέουν σε βλεννώδες υπόστρωμα. Γενικά ασθενείς με αυτόν τον τύπο καρκίνου έχουν εξαιρετική πρόγνωση με >10 ετή επιβίωση.

4. Σωληνώδης: ο τύπος αυτός συνοδεύεται από χαμηλό ποσοστό προσβολής λεμφαδένων και υψηλή γενική επιβίωση. Αποτελεί το 2% των κρουσμάτων παγκοσμίως. Εμφανίζεται σε γυναίκες 40-60 ετών. Πήρε το όνομά του λόγω του επιμήκους σχήματος των καρκινικών κυττάρων. Αναπτύσσεται αργά και εξαπλώνεται κατά συνέχεια ιστού. Λόγω της ευνοϊκής πρόγνωσης, οι ασθενείς αντιμετωπίζονται συχνά μόνο με χειρουργική διατήρησης του μαστού και τοπική ακτινοθεραπεία.

5. Μεταπλαστικός: παρουσιάζει χειρότερη πρόγνωση από τους άλλους υπότυπους του διηθητικού ενδοπορικού καρκίνου, με 3ετή επιβίωση 48-71% και ελεύθερη νόσου 3ετή

επιβίωση 15-60%. Στις περισσότερες περιπτώσεις, το μεγάλο μέγεθος του όγκου και το προχωρημένο στάδιο είναι προγνωστικοί παράγοντες της κακής γενικής επιβίωσης και πρόγνωσης και όχι οι λεμφαδενικές μεταστάσεις.

6. Νόσος Paget της θηλής: συνοδεύεται σε 75% των περιπτώσεων με καρκίνο στο υπόστρωμα. Η χειρουργική διατήρησης του μαστού προσφέρει ικανοποιητικά αποτελέσματα, αλλά με κίνδυνο τοπικής υποτροπής. Η προφυλακτική θεραπεία με ταμοξιφαίνη (Tamoxifen) μπορεί να αυξήσει την επιβίωση στις προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με λεμφαδενικές μεταστάσεις. Κακοί προγνωστικοί παράγοντες περιλαμβάνουν ψηλαφητό όγκο, προσβολή λεμφαδένων, ιστολογικό τύπο και ασθενείς ηλικίας < 60 ετών, Η γενική 5ετής και 10ετής επιβίωση ανέρχεται σε 59% και 44% αντιστοίχως.

Λοβιακό διηθητικό καρκίνωμα [Invasive Lobular Carcinoma-ILC]

Αυτός ο τύπος καρκίνου του μαστού αποτελεί περίπου το 10% του συνόλου των καρκινωμάτων που εμφανίζονται στο μαστό. Τυπικά μεθίσταται στους μασχालιαίους λεμφαδένες. Ο όγκος όμως γενικά έχει την τάση να είναι πολυεστιακός και συχνά αμφοτερόπλευρος. Γενικά όμως, η πρόγνωσή του δεν είναι συγκρίσιμα δυσμενέστερη του ενδοπορικού καρκίνου. Σε μακροσκοπική εξέταση εμφανίζει σκιρρώδη σύσταση και ασαφές περίγραμμα. Εκδηλώνεται ως μια ψηλαφητή σκληρία ή ως διάχυτη αλλοίωση μη ανιχνεύσιμη ψηλαφητά ή μαστογραφικά. Αναγνωρίζονται διάφοροι τύποι διηθητικού λοβιακού καρκίνου του μαστού. Οι τύποι αυτοί, αν και διαφέρουν ως προς την αρχιτεκτονική τους δομή, αποτελούνται από όμοιου τύπου κύτταρα, μικρά, ομοιόμορφα, μάλλον σφαιρικά, χαλαρής σύνδεσης, με ομαλούς πυρήνες [90].

Οι κύριοι ιστολογικοί τύποι του διηθητικού λοβιακού καρκίνου του μαστού είναι:

- Κλασικός τύπος: είναι ο πιο συχνός τύπος. Τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν την τάση να διατάσσονται σε σειρές του ενός κυττάρου (γραμμική διάταξη) ή στροβιλοειδώς γύρω από τα αγγεία και υπολείμματα πόρων ή λοβίων
- Βοτρυοειδής τύπος: τα νεοπλασματικά κύτταρα διατάσσονται σε πυκνές σφαιροειδείς αθροίσεις των είκοσι ή περισσότερων κυττάρων.
- Συμπαγής τύπος: διάταξη νεοπλασματικών κυττάρων σε συνεχείς επιφάνειες με παρεμβολή ελάχιστου υποστρώματος.
- Σωληνολοβιακός: μικροσωληνώδεις σχηματισμοί σε γραμμική διάταξη κλασικού τύπου.
- Πολύμορφος: διάχυτος τύπος ανάπτυξης με σοβαρού βαθμού ατυπίες των κυττάρων.
- Μεικτός τύπος: συνδυασμός δύο ή περισσότερων μορφών

Άλλοι τύποι καρκινωμάτων μαστού

Θηλώδης καρκίνος του μαστού

Ο διηθητικός θηλώδης καρκίνος του μαστού είναι μια σπάνια μορφή, με ποσοστά εμφάνισης μόλις 1-2%. Συχνά συνυπάρχει με In situ πορογενές καρκίνωμα. Το όνομά του αντικατοπτρίζει τη μορφολογία κατά την οποία συντάσσονται τα καρκινικά κύτταρα κατά την ανάπτυξή του. Το κυστικό θηλώδες καρκίνωμα εμφανίζει χαμηλή μιτωτική δραστηριότητα, που καταλήγει σε βραδεία εξέλιξη και καλή πρόγνωση. Αντίθετα, το διηθητικό μικροθηλώδες ενδοπορικό καρκίνωμα έχει πιο επιθετικό φαινότυπο. Λεμφαδενικές μεταστάσεις συναντώνται συχνά σε αυτόν τον τύπο (70-90%) και ο αριθμός των λεμφαδένων που προσβάλλονται φαίνεται να σχετίζονται με την επιβίωση [90].

Διάτρητος καρκίνος του μαστού

Είναι μια σπάνια μορφή καρκίνου του μαστού. Κατά την ανάπτυξή του, τα καρκινικά κύτταρα εισβάλλουν στους συνδετικούς ιστούς του μαστού και σχηματίζουν ελλειπτικές συσσωματώσεις ανάμεσα στους πόρους και στα λόβια. Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό αυτού του τύπου καρκινώματος είναι η ιδιότυπη δομή του εσωτερικού, που δεν είναι συμπαγής αλλά διάτρητη, γεμάτη κενά. Ομοίως με το θηλώδες, και αυτός ο τύπος συχνά συνυπάρχει με In situ πορογενές καρκίνωμα [90].

Φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού

Είναι μια σπάνια αλλά εξαιρετικά επιθετική μορφή καρκίνου. Παρουσιάζεται σε ποσοστό 1-5% των καρκίνων του μαστικού αδένα στις ΗΠΑ. Ο φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού εμφανίζεται σε γυναίκες 50-60 ετών πιο συχνά και έχει συσχετισθεί με την παχυσαρκία. Συνοδεύεται από έντονο άλγος και εικόνα φλεγμονής (ερυθρότητα, θερμότητα), χωρίς να εμφανίζεται σαφής ψηλαφητή μάζα στο μαστό, αλλά μόνο αίσθημα σκλήρυνσης με συνοδό ή όχι παραμόρφωση του δέρματος του μαστού (εισολκή, εξάνθημα, μελάγχρωση). Συχνά εμφανίζεται και οίδημα στον πάσχοντα μαστό λόγω απόφραξης των λεμφαγγείων.

Διαφοροδιαγνωστικά η κλινική εικόνα μπορεί να ομοιάζει με εικόνα μαστίτιδας, χωρίς όμως να υπάρχει πυρετός ή να ανταποκρίνεται στην αντιβιοτική αγωγή [90].

Ανδρικός καρκίνος του μαστού

Ο ανδρικός καρκίνος του μαστού παρατηρείται με συχνότητα 100 φορές μικρότερη συγκριτικά με τον καρκίνο μαστού στις γυναίκες. Αν και η συχνότητά του έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες, ο καρκίνος των ανδρών ευθύνεται για λιγότερο από 1% όλων των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού [93].

Η αιτιολογία του και οι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση είναι οι ίδιοι με το γυναικείο καρκίνο του μαστού. Εκτός από περιβαλλοντικές και γενετικές συνιστώσες, στο 30% των περιπτώσεων υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό. Η οικογενής μορφή καρκίνου του μαστού έχει αποδειχθεί πως προσβάλλει και τα δύο φύλα με τους άνδρες μάλιστα να παρουσιάζουν μετάλλαξη του γονιδίου BRCA 2 παρά του γονιδίου BRCA 1. Πέραν αυτών, ειδικές καταστάσεις σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση καρκίνου του μαστού στους άνδρες. Το σύνδρομο Klinefelter είναι ο μεγαλύτερος παράγοντας κινδύνου, αφού παρουσιάζονται ποσοστά εμφάνισης ισάριθμα με το γυναικείο καρκίνο μαστού. Η ορμονοθεραπεία για καρκίνο του προστάτη δεν έχει αποδειχθεί να συσχετίζεται θετικά με την εμφάνιση. Αντίθετα η υπεροιστρογοναιμία, είτε λόγω περιβαλλοντικής έκθεσης (άνδρες στη βιομηχανία καλλυντικών), είτε λόγω θεραπείας με οιστρογόνα (λόγω αλλαγής φύλου), είτε λόγω κίρρωσης ήπατος, φαίνεται να συσχετίζεται με αυξημένη εμφάνιση καρκίνου του μαστού σε άνδρες. Σύμφωνα με μελέτες, οι άνδρες με καρκίνο του μαστού έχουν αυξημένη παραγωγή οιστριόλης, γεγονός που συνεπικουρεί στη σχέση μεταξύ ανδρικού καρκίνου του μαστού και ορμονών [94, 95].

Όσον αφορά την πρόγνωση, σύμφωνα με τις υπάρχουσες μελέτες, παρουσιάζονται τα ίδια ποσοστά επιβίωσης με αυτά του γυναικείου καρκίνου του μαστού [96]. Δυστυχώς η σπανιότητα της νόσου στον ανδρικό πληθυσμό δεν ευνοεί τη διεξαγωγή μελετών. Επίσης δεν υπάρχει και η έννοια της διεξαγωγής προληπτικού ελέγχου, αν και θα ήταν σκόπιμο, ειδικά σε άνδρες με βεβαρημένο οικογενειακό ιστορικό. Με τα υπάρχοντα στοιχεία, οι άνδρες διαγιγνώσκονται σε μεγαλύτερη ηλικία συγκριτικά με τις γυναίκες, και φαινομενικά παρουσιάζουν μεγαλύτερη θνησιμότητα, ίσως λόγω και της καθυστερημένης διάγνωσης.

Μετά από ομογενοποίηση όμως του δείγματος και υπολογισμό του σχετικού κινδύνου βάσει ηλικίας, χρόνου διάγνωσης και σταδίου νόσου, οι εκβάσεις φαίνονται παρόμοιες [97]

Ο καρκίνος του μαστού στους άνδρες εκδηλώνεται με την παρουσία ανώδυνης μάζας. Στο 75% των περιπτώσεων, κατά την ψηλάφηση, πρόκειται για σκληρό καθηλωμένο όζο στην περιοχή κάτωθεν της θηλαίας άλω, με διήθηση της θηλής σε πρωϊμότερο στάδιο από ό,τι στις γυναίκες. Ενίοτε η νόσος δεν αποκαλύπτεται παρά μόνο σε προχωρημένο στάδιο με ποσοστό μεγαλύτερο του 40% να διαγιγνώσκονται σε στάδιο III ή IV της νόσου [98].

Και στον ανδρικό καρκίνο του μαστού πρωταρχικό ρόλο παίζει η κλινική εξέταση, ειδικά σε άνδρες με γυναικομαστία. Επί ενδείξεων, μπορεί να συσταθεί μαστογραφία και για επιβεβαίωση της διάγνωσης να διεξαχθεί FNA. Η διαγνωστική ευαισθησία και ειδικότητα της μαστογραφίας ανέρχεται στο 90%. Παρόλα αυτά θα πρέπει να χρησιμοποιείται συμπληρωματικά της κλινικής εξέτασης. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για να καθορισθεί κατά πόσον ο συνδυασμός της κλινικής και της απεικονιστικής εξέτασης μπορεί να αντικαταστήσουν τη βιοψία για τη διάγνωση του ανδρικού καρκίνου του μαστού, επειδή τα ευρήματα της φλεγμονής, της γυναικομαστίας και της λιπώδους νέκρωσης μπορεί να είναι παρόμοια. Κατά συνέπεια, οι καταστάσεις αυτές μπορεί να δώσουν ψευδώς ευρήματα. Η υπερηχογραφία μπορεί να απεικονίσει μία κύστη στο μαστό, αλλά οι κύστες του μαστού στους άνδρες είναι σπάνιες. Οι υπέρηχοι από μόνοι τους δεν είναι αξιόπιστοι στη διάγνωση και στη διαφορική διάγνωση του ανδρικού καρκίνου του μαστού από άλλες αιτιολογίες, όπως αποστήματα, γυναικομαστία και λιπώδη νέκρωση και είναι πολύ πιθανόν να δώσουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα [98, 99]. Γενικά ο πιο συχνά παρατηρούμενος τύπος ανδρικού καρκίνου του μαστού είναι ο διηθητικός πορογενής, με δεύτερο πιο συχνό το θηλώδη [100].

Η βασική θεραπεία του ανδρικού καρκίνου του μαστού είναι η τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή με βιοψία του λεμφαδένα – φρουρού. Κατά προσέγγιση 90% των όγκων είναι ορμονοευαίσθητοι. Συνήθως συστήνεται επικουρική χημειοθεραπεία με ταμοξιφαίνη και ακτινοθεραπεία επί περαιτέρω ενδείξεων. Η ορμονοθεραπεία αποτελεί την πρωταρχική θεραπεία για μεταστατική νόσο. Όμως, η χημειοθεραπεία μπορεί να παράσχει και

ανακούφιση. Δεύτερης γραμμής ορμονοθεραπεία είναι η ορχεκτομή, οι αναστολείς της αρωματάσης και η αντιανδρογόνοσ θεραπεία[101].

Οι άνδρες που έχουν καρκίνο μαστού κινδυνεύουν να αναπτύξουν και δεύτερο καρκίνο στον ίδιο ή τον άλλο μαστό, ειδικά σε άνδρες <50 ετών. Συνεπώς συνίσταται παρακολούθηση και τακτικοί επανέλεγχοι [97].

Σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού

Η σταδιοποίηση της νόσου είναι σημαντική τόσο για την πρόγνωση όσο και για τη θεραπεία. Καταρχήν είναι απαραίτητη για να υπάρχει ένας κοινός κώδικας επικοινωνίας μεταξύ των επαγγελματιών υγείας, ούτως ώστε να προσδιορίζεται με ακρίβεια και συντομία η βαρύτητα της νόσου για τον κάθε ασθενή. Στην προσπάθεια ακριβέστερης προσέγγισης της επέκτασης της νόσου, όπως επίσης και της βέλτιστης θεραπευτικής προσέγγισης, έχουν αναπτυχθεί αρκετά συστήματα σταδιοποίησης. Όλα τα συστήματα ταξινόμησης βασίζονται στον προσδιορισμό της ανατομικής έκτασης της νόσου, της τάσης της για επέκταση, ιστολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά. Η ταξινόμηση που χρησιμοποιείται ευρέως σήμερα στη σταδιοποίηση όλων των ειδών καρκίνου είναι το σύστημα TNM (T= μέγεθος πρωτοπαθούς όγκου, N= προσβολή μασχαλιαίων λεμφαδένων, M= παρουσία ή όχι μεταστάσεων). Για τον καρκίνο του μαστού κατά TNM υπάρχουν 5 στάδια (0, I, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IV) [102].

Σύστημα TNM - Σταδιοποίηση όγκου-Tumor (T)

Η κλινική (T) και παθολογοανατομική (pT) κατάταξη ουσιαστικά ταυτίζονται. Παρόλα αυτά, η κλινική σταδιοποίηση υπολογίζει το μέγεθος του όγκου βάσει κλινικής εξέτασης ή απεικόνισης, η παθολογοανατομική βάσει επέκτασης της νεοπλασίας σε κυτταρικό επίπεδο. Συνεπώς μεγαλύτερη ακρίβεια παρουσιάζει η παθολογοανατομική σταδιοποίηση. Τέλος θα πρέπει να σημειωθεί ότι η παθολογοανατομική κατάταξη του όγκου απαιτεί την απουσία μακροσκοπικής νεοπλασματικής διήθησης των ορίων εκτομής, ενώ είναι αποδεκτή επί ύπαρξης μικροσκοπικής διήθησης σε κάποιο από τα όρια εκτομής.

Η κατάταξη είναι η ακόλουθη:

TX Αδυναμία εκτίμησης του πρωτοπαθούς όγκου

T0 Απουσία ενδείξεων πρωτοπαθούς όγκου

Tis Καρκίνος in situ:

Ενδοπορικός

Λοβιακός

Νόσος Paget της θηλής

T1 Πρωτοπαθής όγκος μεγίστης διαμέτρου ≤ 2 εκ

T1a Πρωτοπαθής όγκος μεγίστης διαμέτρου ≤ 0.5 εκ.

T1b Πρωτοπαθής όγκος μεγίστης διαμέτρου >0.5 και ≤ 1.0 εκ.

T1c Πρωτοπαθής όγκος μεγίστης διαμέτρου >1.0 και ≤ 2.0 εκ.

T2 Πρωτοπαθής όγκος μεγίστης διαμέτρου >2.0 και ≤ 5.0 εκ.

T3 Πρωτοπαθής όγκος μεγίστης διαμέτρου >5.0 εκ.

T3a Χωρίς καθήλωση στο μείζονα θωρακικό ή την υποκείμενη περιτονία

T3b Με καθήλωση στο μείζονα θωρακικό ή την υποκείμενη περιτονία

T4 Πρωτοπαθής όγκος με επέκταση στο θωρακικό τοίχωμα ή και στο δέρμα

T4a Επέκταση στο θωρακικό τοίχωμα

T4b Οίδημα (φλοιός πορτοκαλιού), εξέλκωση, διήθηση, δορυφόρα οζίδια στο δέρμα του μαστού

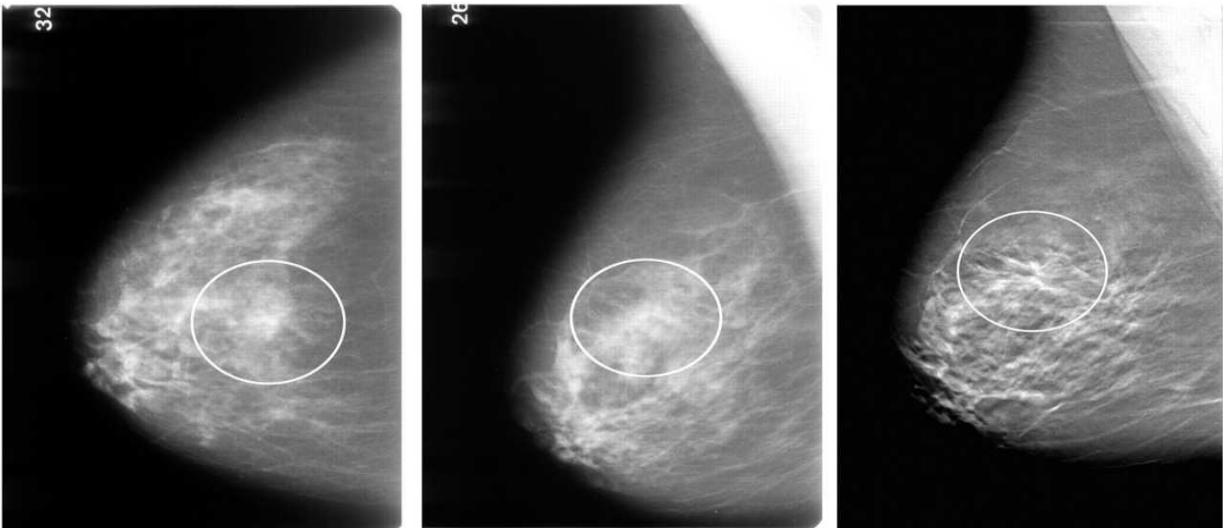
T4c Συνύπαρξη T4a και T4b

T4d Φλεγμονώδης καρκίνος

Σημαντικό είναι να διευκρινίσουμε κάποιες λεπτομέρειες που αφορούν τους ανωτέρω χαρακτηρισμούς:

- Λέγοντας θωρακικό τοίχωμα εννοούμε τις πλευρές, τους μεσοπλεύριους μύες, τον πρόσθιο οδοντωτό, τον ελάσσονα θωρακικό, όχι όμως και το μείζονα θωρακικό μυ.
- Αναφερόμενοι στο δέρμα θα πρέπει να διευκρινίσουμε ότι το εντύπωμα του δέρματος και η εισολκή της θηλής δεν παραπέμπουν σε T4b.

- Σε περίπτωση κλινικά φλεγμονώδους καρκίνου όπου μετεγχειρητικά η βιοψία δέρματος απέβη αρνητική, ο όγκος σταδιοποιείται κλινικά ως T4d και μετεγχειρητικά ως pTX.
- Όγκοι με εκτεταμένο in situ στοιχείο με συνύπαρξη διηθήσεως καθορίζονται με βάση την έκταση του διηθητικού στοιχείου.



Σύστημα TNM - Σταδιοποίηση επιχώριων λεμφαδένων-Nodes (N)

Οι λεμφαδένες του μαστού υποδιαιρούνται σε:

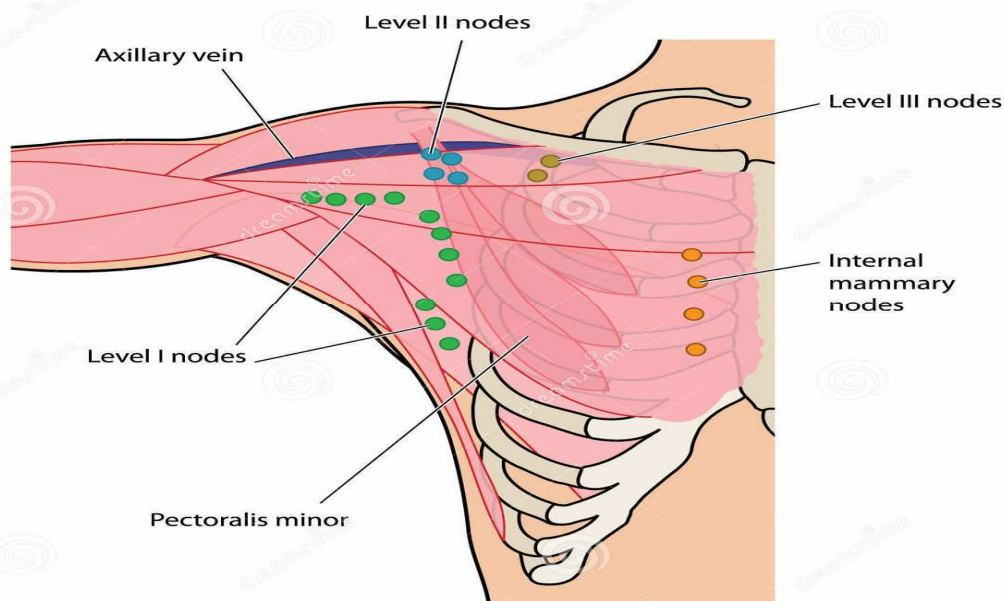
- Μασχαλιαίους
- Διαμεσοθωρακικούς ή λεμφαδένες του Rotter
- Έσω μαστικούς ή παραστερνικούς

Επίσης η λεμφική παροχέτευση του μαστού διαιρείται σε:

- Δερματική που αφορά επιπολής δίκτυο λεμφαγγείων που παροχετεύει από την άλω και ακτινωτά προς τις τέσσερις κατευθύνσεις, και
- Παρεγχυματική, που αφορά τον κυρίως μαζικό αδένα, τη θηλή και την άλω

Ήσσονος σημασίας παρόλα αυτά αυτή η ταξινόμηση, αφού τα δύο αυτά δίκτυα δεν είναι απομονωμένα, αλλά επικοινωνούν μεταξύ τους και εντέλει παροχετεύουν σε κοινούς λεμφαδένες. Συνεπώς αυτός ο τρόπος ταξινόμησης δεν είναι βοηθητικός όσον αφορά την πρόβλεψή της.

Αντίθετα, κλινική σημασία έχει η διαίρεση των λεμφαδένων με χειρουργικά κριτήρια σε λεμφαδένες πρώτου, δευτέρου και τρίτου επιπέδου, επίπεδα που καθορίζονται από τον ελάσσονα θωρακικό μυ. Βάσει αυτής της διαίρεσης ο χειρουργός διεξάγει λεμφαδενικό καθαρισμό διεγχειρητικά. Στο επίπεδο ένα ταξινομούνται οι λεμφαδένες επί τα εκτός ή κάτω του ελάσσοнос θωρακικού μυός, δηλαδή οι θωρακικοί, οι υποπλάτιοι και οι βραχιόνιοι λεμφαδένες, στο επίπεδο δύο, οι λεμφαδένες όπισθεν του ελάσσοнос θωρακικού μυός, δηλαδή οι κεντρικοί και ίσως κάποιοι από τους υποκλείδιους και στο τρίτο και τελευταίο επίπεδο, οι λεμφαδένες επί τα εντός του ελάσσοнос θωρακικού μυός στην κορυφή της μασχάλης, δηλαδή οι υποκλείδιοι. Παρατίθεται αντίστοιχο σχήμα.



Η κατάταξη βάσει κλινικής ταξινόμησης είναι η ακόλουθη:

- NX** Αδυναμία εκτίμησης των επιχωρίων λεμφαδένων (π.χ. αφαίρεση κατά το παρελθόν)
- N0** Απουσία μετάστασης στους επιχώριους λεμφαδένες
- N1** Μετάσταση σε κινητούς, ομόπλευρους μασχαλιαίους λεμφαδένες
- N2** Μετάσταση σε ομόπλευρους μασχαλιαίους λεμφαδένες, συμφυόμενους μεταξύ τους ή με γειτονικά ανατομικά στοιχεία
- N3** Μετάσταση σε ομόπλευρους έσω μαστικούς λεμφαδένες

Βάσει παθολογοανατομικής ταξινόμησης (απαιτείται η εξαίρεση των λεμφαδένων τουλάχιστον του κατώτερου επιπέδου – I):

- pNX** Αδυναμία εκτίμησης των επιχωρίων λεμφαδένων (π.χ. μη επαρκής εκτομή ή παλαιότερη αφαίρεση)
- pN0** Απουσία μετάστασης στους επιχώριους λεμφαδένες
- pN1** Μετάσταση σε κινητούς, ομόπλευρους μασχαλιαίους λεμφαδένες
 - pN1a** Μικρομετάσταση, (<0.2 εκ.)
 - pN1b** Μετάσταση >0.2 εκ.

pN1bi Σε 1-3 λεμφαδένες, >0.2 εκ. και <2.0 εκ.

pN1bii Σε ≥ 4 λεμφαδένες, >0.2 εκ. και <2.0 εκ.

pN1biii Επέκταση εκτός λεμφαδενικής κάψας, <2.0 εκ.

pN1biv Μετάσταση >2.0 εκ.

pN2 Μετάσταση σε ομόπλευρους μασχαλιαίους λεμφαδένες, συμφυόμενους μεταξύ τους, (block) ή με γειτονικά ανατομικά στοιχεία

pN3 Μετάσταση σε ομόπλευρους έσω μαστικούς λεμφαδένες.

Ουσιαστικά, ο πιο αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης είναι η ιστολογική κατάταξη των μασχαλιαίων λεμφαδένων, ενώ σε αυτόν βασίζεται σήμερα και η θεραπευτική προσέγγιση, με πρόβλεψη θνησιμότητας από τη νόσο κατά 30%. Οι λοιποί λεμφαδένες, δηλαδή οι λεμφαδένες του Rotter και οι έσω μαστικοί δεν παρουσιάζουν ιδιαίτερη προγνωστική αξία, αφού εντέλει ανευρίσκονται διηθημένοι σε μικρό ποσοστό ασθενών. Συγκεκριμένα, οι λεμφαδένες του Rotter παρουσιάζουν διήθηση σε ποσοστό μικρότερο του 0,5% σε ασθενείς με αρνητικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες και σε ποσοστό μόνο 8% σε ασθενείς με θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες. Όσον αφορά τους έσω μαστικούς λεμφαδένες, σήμερα η εξαίρεσή τους έχει εγκαταλειφθεί αφού βρίσκονται διηθημένοι σε ποσοστό μικρότερο του 5% σε ασθενείς με αρνητικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες. Αντίθετα, η διήθηση μασχαλιαίων λεμφαδένων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού κυμαίνεται μεταξύ 45% και 50%. Ακόμα και σε κλινικό στάδιο T1, 20-30% των ασθενών εμφανίζουν διηθημένους μασχαλιαίους λεμφαδένες, ενώ σε T1a όγκους, μόνο το 0-3% των ασθενών φέρει διηθημένους μασχαλιαίους λεμφαδένες. Κατά κανόνα, η διήθηση μασχαλιαίων λεμφαδένων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού είναι ευθέως ανάλογη με το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου. Όλοι οι άλλοι παράγοντες, ακόμα και ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου, φαίνεται πως έχουν ασθενή συσχέτιση με την ύπαρξη λεμφαδενικών μεταστάσεων. Τέλος, άλλοι παράγοντες όπως η ηλικία, οι ορμονικοί υποδοχείς, ο ιστολογικός τύπος, η παρουσία DCIS και κάποια κυτταρολογικά χαρακτηριστικά δεν φαίνεται να σχετίζονται με την πιθανότητα διήθησης μασχαλιαίων λεμφαδένων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού. Η ακρίβεια της σταδιοποίησης του όγκου εξαρτάται απόλυτα από την έκταση του λεμφαδενικού καθαρισμού. Σε απλή δειγματοληψία λεμφαδένων (τυχαία), το ποσοστό διαγνωστικού λάθους φθάνει στο 15-45%. Αντίθετα, όταν διεξάγεται λεμφαδενικός καθαρισμός σε όλο το επίπεδο I, το ποσοστό του διαγνωστικού σφάλματος πέφτει κάτω από 10%. Μείζονος διαγνωστικής αξίας είναι και η

ανίχνευση και χειρουργική εξαίρεση του λεμφαδένα φρουρού. Ο λεμφαδένας φρουρός είναι ο πρώτος λεμφαδένας που δέχεται τη λέμφο από την περιοχή του όγκου, ο οποίος πρώτος θα δεχτεί τη μετάσταση καρκινικών κυττάρων. Ανευρίσκεται διεγχειρητικά με την έγχυση σκιαγραφικής ουσίας. Η ανεύρεση και εξέτασή του δεν καθορίζει τον αριθμό των διηθημένων λεμφαδένων, δείχνει όμως τη διήθηση της μασχάλης με αξιοπιστία έως 96%.

Σύστημα TNM - Σταδιοποίηση όγκου-Μεταστάσεις-M

Ανάλογα με την ανάδειξη ή όχι μεταστάσεων το σύστημα TNM περιέχει τρεις υποκατηγορίες στο σκέλος M:

MX και pMX Αδυναμία εκτίμησης ύπαρξης μεταστάσεων

M0 και pM0 Απουσία μεταστάσεων

M1 και pM1 Ύπαρξη μεταστάσεων (και αυτές στους σύστοιχους υπερκλειδίου λεμφαδένες)

Ανάλογα με την εντόπισή τους έχουμε μεταστάσεις πνευμονικές (PUL), οστικές (OSS), ηπατικές (HEP), εγκεφαλικές (BRA), λεμφαδενικές (LYM), μυελού οστών (MAR), υπεζωκοτικές (PLE), περιτοναϊκές (PER), δερματικές (SKI), άλλες (OTH).

- **Οστικές:** περίπου 25% των καρκίνων του μαστού διασπείρονται πρώτα στα οστά, με τη σπονδυλική στήλη, τις πλευρές, τη λεκάνη, το κρανίο και τα μακρά οστά των χεριών και των ποδιών να προσβάλλονται συνηθέστερα. Οι οστικές μεταστάσεις μπορεί να διαβρώσουν τα οστά και να προκαλέσουν κατάγματα. Συχνότερη συμπτωματολογία ο πόνος και η συμπίεση του νωτιαίου μυελού με νευρολογική σημειολογία.
- **Πνευμονικές:** 60-70% των θανάτων από καρκίνο του μαστού οφείλονται στις πνευμονικές μεταστάσεις.
- **Ηπατικές:** δύο τρίτα των γυναικών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού θα παρουσιάσουν διασπορά και στο ήπαρ.

Τα συμπτώματα από μεταστατικό καρκίνο του μαστού μπορεί να περιλαμβάνουν οστικά άλγη, δύσπνοια, ανορεξία, απώλεια βάρους, αδυναμία, νευρολογική σημειολογία και κεφαλαλγίες. Τα παραπάνω συμπτώματα εμφανίζονται σε πολύ προχωρημένη νόσο, όπου

πλέον η οποιαδήποτε θεραπεία είναι δυσχερής, η πρόγνωση πολύ φτωχή και θέση έχει κυρίως η παρηγορητική θεραπεία με στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού σύμφωνα με την American Joint Committee on Cancer διαμορφώνεται ως εξής:

ΣΤΑΔΙΟ	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	Κάθε T	N3	M0
IV	Κάθε T	Κάθε N	M1

Ορισμός του συστήματος TNM

Πρωτοπαθής όγκος

T _x **	Δεν είναι δυνατή η εκτίμηση του πρωτοπαθούς όγκου
T ₀	Μη εμφανής πρωτοπαθής όγκος
T _{is}	Ενδοθηλιακό (in situ) καρκίνωμα : ενδοπορικό καρκίνωμα, λοβιακό καρκίνωμα in situ, νόσος Paget της θηλής με απουσία όγκου
T ₁	Διάμετρος όγκου ίση ή μικρότερη των 2 εκ. T _{1a} διάμετρος όγκου 0,5 εκ. T _{1b} διάμετρος όγκου > 0,5 και < 1 εκ. T _{1c} διάμετρος όγκου > 1 και < 2 εκ.
T ₂	Διάμετρος όγκου > 2 εκ. και < 5 εκ.
T ₃	Διάμετρος όγκου > 5 εκ.
T ₄	Όγκος οποιαδήποτε διαμέτρου με επέκταση στο θωρακικό τοίχωμα ή το δέρμα T _{4a} επέκταση του όγκου στο θωρακικό τοίχωμα T _{4b} οίδημα (συμπεριλαμβανομένης της όψης εν είδει φλοιού πορτοκαλιού), εξέλκωση του δέρματος του μαστού, ή δορυφόρα δερματικά οζίδια T _{4c} συνύπαρξη σταδίων T4a και T4b T _{4d} φλεγμονώδες καρκίνωμα

Περιοχικοί λεμφαδένες

Κλινικά

N _x **	Δεν είναι δυνατή η εκτίμηση της μεταστατικής διήθησης
N ₀	Απουσία μεταστατικής διήθησης
N ₁	Μεταστατική διήθηση, κινητοί λεμφαδένες
N ₂	Μεταστατική διήθηση και σύμφοση των μασχαλιαίων λεμφαδένων μεταξύ τους ή με άλλους ιστούς
N ₃	Μεταστατική διήθηση λεμφαδένων μασχάλης και έσω μαστικής

Ιστολογικά

PN _x **	Δεν είναι δυνατή η αξιολόγηση
PN ₀	Απουσία μεταστατικής διήθησης
PN ₁	Μετάσταση σε κινητούς μασχαλιαίους λεμφαδένες PN _{1a} Παρουσία μικρομεταστάσεων PN _{1b} Μεταστάσεις διαμέτρου > 0,2 εκ.
PN ₂	Μεταστάσεις στους σύστοιχους μασχαλιαίους λεμφαδένες που εμφανίζουν σύμφοση μεταξύ τους ή με άλλους ιστούς
PN ₃	Μεταστάσεις στους λεμφαδένες της έσω μαστικής

Απομακρυσμένες μεταστάσεις

$M_{χ}^{**}$	Δεν είναι δυνατή η εκτίμηση
M_0	Απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
M_1	Παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων (συμπεριλαμβανομένων των μεταστάσεων στους σύστοιχους υπερκλειδίους λεμφαδένες)

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Στάδιο 0	Tis, N ₀ , M ₀
Στάδιο I	T1, N ₀ , M ₀
Στάδιο II _A	T ₀ , N1, M ₀ T1, N1*, M ₀ T2, N ₀ , M ₀
Στάδιο II _B	T2, N1, M ₀ T3, N ₀ , M ₀
Στάδιο III _A	T ₀ , N2, M ₀ T1, N2, M ₀ T2, N2, M ₀ T3, N1, M ₀ T3, N2, M ₀
Στάδιο III _B	T4, οποιοδήποτε N, M ₀ Οποιοδήποτε Tα, N3, M ₀
Στάδιο IV	οποιοδήποτε T, οποιοδήποτε N, M1

* Η πρόγνωση των ασθενών με N1a είναι ίδια με αυτή των ασθενών με pNO.

** Αδυναμία εκτίμησης λόγω προηγούμενης εξαίρεσης ή αντιμετώπισης σε άλλο θεραπευτικό κέντρο.

Βαθμός Κακοήθειας (Grade κατά Bloom and Richardson)

Ένας άλλος τρόπος πρόβλεψης της βιολογικής συμπεριφοράς του καρκίνου του μαστού, συνεπώς και ενίσχυσης της προγνωστικής δυνατότητας, είναι ο προσδιορισμός κακοήθειας του όγκου, λαμβάνοντας υπόψη παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά. Γενικά υπάρχουν διαφορές ως προς τη βιολογική συμπεριφορά του κάθε τύπου όγκου. Αυτό που παρουσιάζει ενδιαφέρον είναι πως ακόμα και καρκινώματα του ίδιου τύπου εμφανίζουν σημαντική διαφορά στην κακοήθεια. Ο προσδιορισμός του βαθμού κακοήθειας γίνεται με το σύστημα Bloom & Richardson, που στηρίζεται στο άθροισμα της βαθμολόγησης τριών παραμέτρων, της διαφοροποίησης, του πυρηνικού πολυμορφισμού και του αριθμού των μιτώσεων με βαθμό από 1 έως και 3 για κάθε μια από αυτές τις παραμέτρους.

Αναλυτικά:

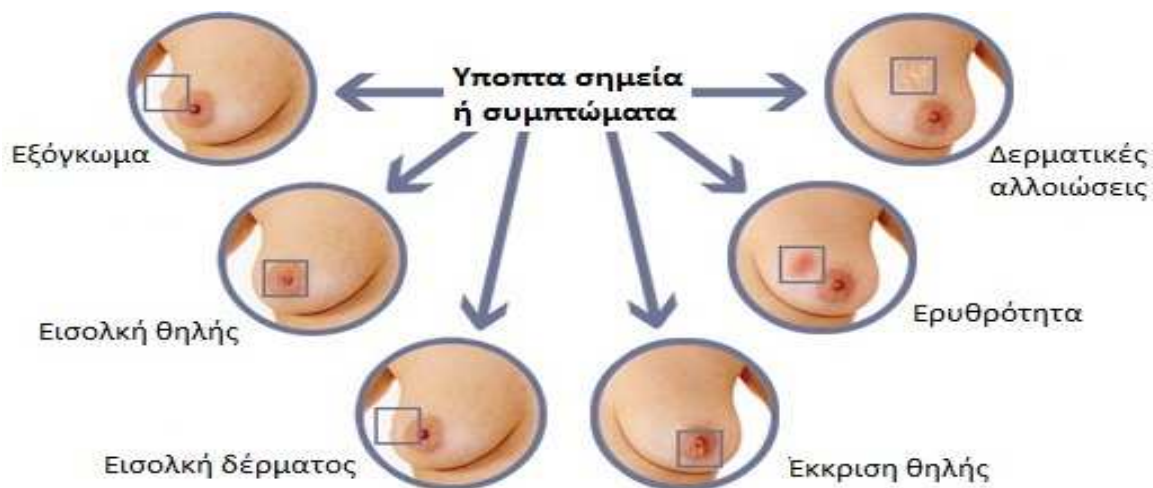
A. ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ	Βαθμολογία
Υπεροχή σωληνωδών βλαστών	1
Ενδιάμεσες εικόνες	2
Υπεροχή συμπαγών βλαστών	3
B. ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ	
Ομοιομορφία πυρήνων	1
Ενδιάμεση πυρηνική ατυπία	2
Μεγάλη πυρηνική ατυπία	3
Γ. ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΙΤΩΣΕΩΝ	
Μέχρι μια	1
Μεταξύ δυο και τριών	2
Άνω των τεσσάρων ανά Μ.Ο.Π	3

Το άθροισμα των βαθμών και από τις τρεις κατηγορίες ονομάζεται score και κυμαίνεται από 3 έως και 9. Εντέλει προκύπτουν τρεις βαθμοί κακοήθειας (Grades I, II, III), όπου Grade I=3-5, Grade II=6-7, Grade III=8-9 [103-105].

Κεφάλαιο 3

Συμπτωματολογία - Κλινική εικόνα

Οι νοσολογικές οντότητες που αφορούν στο μαστό διακρίνονται σε καλοήθειες και κακοήθειες. Αρκετές από τις καλοήθειες παθήσεις που αναπτύσσονται δε συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου, ενώ κάποιες άλλες αποτελούν παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη κακοήθειας [106-108]. Τα συμπτώματα και σημεία που εμφανίζονται στις περισσότερες καλοήθειες παθήσεις αλλά και στον καρκίνο είναι η μαστοδυνία, η παρουσία φλεγμονής, ψηλαφητές αλλοιώσεις και έκκριση υγρού από τη θηλή [31]. Επιπλέον στις περιπτώσεις καρκίνου μπορεί να παρατηρηθεί ύπαρξη εξογκώματος ή σκλήρυνσης ψηλαφητικά, διόγκωση μασχαλιαίων λεμφαδένων και εισολκή δέρματος [109].



Σε αρχικό στάδιο ο καρκίνος του μαστού δεν παρουσιάζει συμπτώματα. Σε ένα ποσοστό περίπου 70%, το μόνο σύμπτωμα είναι ένα ογκίδιο στο μαστό (συνήθως ανώδυνο). Περίπου το 90% των μαζών ανακαλύπτονται από την ασθενή κατά την αυτοεξέταση. Λιγότερο συχνά συνυπάρχουν και άλλα από τα προαναφερθέντα συμπτώματα, κυρίως σε πιο προχωρημένες περιπτώσεις. Αρθραλγίες ή άλλες συστηματικές εκδηλώσεις υποδηλώνουν νόσο πολύ προχωρημένου σταδίου (μεταστατικό καρκίνο) [110].

Εργαστηριακή διερεύνηση νόσων του μαστού

Η αυτοεξέταση, η κλινική εξέταση και οι απεικονιστικές μέθοδοι (μαστογραφία, υπερηχογραφία και μαγνητική τομογραφία) αποτελούν τα εργαλεία που υπάρχουν στη φαρέτρα των επιστημόνων υγείας για τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού. Μετά την ανίχνευση μιας ύποπτης βλάβης, ο μόνος τρόπος να επιβεβαιωθεί κακοήθεια είναι με τη βιοψία. Ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης (FNA) ή η βιοψία με κόπτουσα βελόνη. Τέλος, η ανοιχτή χειρουργική προσπέλαση με αφαίρεση της ύποπτης βλάβης και αποστολή της προς ιστολογική εξέταση είναι η πιο αξιόπιστη μέθοδος σε πολλές περιπτώσεις.

Μαστογραφία

Η μαστογραφία αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την ανίχνευση όγκων του μαστικού αδένα. Αποτελεί ένα ισχυρό διαγνωστικό εργαλείο, αφού απεικονίζει βλάβες μικρού μεγέθους και πρώιμου σταδίου. Η ευαισθησία αυτής της μεθόδου φτάνει στο 90% όσον αφορά τις γυναίκες άνω των 40, για τις οποίες αποτελεί και τη μέθοδο εκλογής στα πλαίσια προληπτικού ελέγχου. Όσον αφορά γυναίκες κάτω των 40 ετών, λόγω διαφορετικής σύστασης του μαστικού αδένα, η μαστογραφία παρουσιάζει μικρότερη ευαισθησία και δεν αποτελεί μέθοδο εκλογής για την πρόληψη ή τη διάγνωση, παρά μόνο στα πλαίσια συμπληρωματικής μεθόδου. Ύποπτα για κακοήθεια ευρήματα σε μια μαστογραφία θεωρούνται η παρουσία συμπαγούς μάζας, η διαταραχή της αρχιτεκτονικής του αδένα και η παρουσία συρρεουσών ποικιλόμορφων αποτιτανώσεων. Τα ευρήματα ταξινομούνται συνήθως με το σύστημα BI-RAD ως εξής: 0 Ατελής εξέταση 1 Φυσιολογικό 2 Καλόηθες 3 Μη ειδικό 4 Ύποπτο 5 Κακόηθες. Ύποπτο για κακοήθεια εύρημα αποτελεί η ύπαρξη μάζας με ανώμαλα όρια, ανομοιογενή ηχοδομή και διακοπή της αρχιτεκτονικής του αδένα, συχνά με συνοδό ακουστική σκιά [111, 112]. Σε περίπτωση ευρημάτων BI-RAD 4 ή 5 απαιτείται περαιτέρω έλεγχος με βιοψία, ενώ σε περίπτωση βλαβών BI-RAD 3 συνιστάται παρακολούθηση [113, 114].

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει και η δυνατότητα διεξαγωγής ψηφιακής μαστογραφίας, ακόμα και στα πλαίσια προληπτικού ελέγχου, η οποία περιλαμβάνει τη λήψη, επεξεργασία και

διαθεσιμότητα των μαστογραφικών εικόνων σε ψηφιακή μορφή, όλα τα παραπάνω με όφελος την καλύτερη ευκρίνεια και έτσι μεγαλύτερη διαγνωστική ικανότητα μέσω της εν λόγω εξέτασης [115].

Υπερηχογραφία

Η υπερηχογραφία αποτελεί συμπληρωματική διαγνωστική μέθοδο, με μεγαλύτερη ευαισθησία όσον αφορά την απεικόνιση κύστεων, τη διαφοροδιάγνωση συμπαγών από κυστικές βλάβες, την απεικόνιση σε έδαφος φλεγμονής ή αποστήματος, λόγω της καλύτερης απεικόνισης υγρού στοιχείου. Επίσης αποτελεί χρήσιμο εργαλείο στην απεικόνιση πυκνών μαστών, ειδικά σε γυναίκες κάτω των 40 ετών, και συχνά ζητείται από τους ακτινολόγους επικουρικά της μαστογραφίας [116]. Τέλος αποτελεί απαραίτητο εργαλείο για τη διεξαγωγή βιοψίας τύπου FNA ή True Cut [117].

Μαγνητική τομογραφία

Η μαγνητική τομογραφία μαστών τέλος αποτελεί την πιο ευαίσθητη μέθοδο (ευαισθησία 100%) όσον αφορά τις βλάβες του μαζικού αδένα. Χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική στη μαστογραφία μέθοδος απεικόνισης και ενδείκνυται σε περιπτώσεις διαγνωστικών προβλημάτων στην προεγχειρητική σταδιοποίηση και τη μετεγχειρητική παρακολούθηση ασθενών με καρκίνο καθώς και για τον προληπτικό έλεγχο ασθενών υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, πάντα σε συνδυασμό με τη μαστογραφία. Δεν αποτελεί μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση λόγω του υψηλού κόστους και της περιορισμένης ύπαρξης μαγνητικών τομογράφων. Η μεγάλη ευαισθησία της απεικονιστικής αυτής μεθόδου βασίζεται και στην ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας. Έτσι ένα ύποπτο για κακοήθεια εύρημα σκιαγραφείται πιο έντονα, με μηδαμινές πιθανότητες διαγνωστικού σφάλματος. Το μόνο μελανό σημείο της μεθόδου είναι η χαμηλή ειδικότητα και χαμηλή ευαισθησία της στην εντόπιση των πορογενών *in situ* καρκινωμάτων και η αδυναμία απεικόνισης αποτιτανώσεων [118, 119].

Βιοψία

Η τελική απάντηση σε περίπτωση ύποπτου μορφώματος είτε στην κλινικής εξέταση, είτε στην απεικόνιση είναι η βιοψία. Η λήψη βιοψίας με λεπτή βελόνη (FNA) είναι μια τεχνική που διεξάγεται ευρέως, αφού αποτελεί έναν γρήγορο και σχετικά ανώδυνο τρόπο λήψης βιοψίας και αποστολής του δείγματος προς κυτταρολογική εξέταση. Σε περιπτώσεις μη ψηλαφητών μορφωμάτων, υπάρχει η δυνατότητα διεξαγωγής FNA υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση. Γενικά η ευαισθησία της μεθόδου κυμαίνεται στο 80-90%, ανάλογα με την εμπειρία του κυτταρολόγου. Ωστόσο, η FNA δε μπορεί να διακρίνει το καρκίνωμα *in situ* από το διηθητικό, πράγμα που επιτυγχάνεται σε μεγάλο βαθμό από τη βιοψία ιστικού κυλίνδρου και την επακόλουθη παθολογοανατομική εξέταση. Επίσης ένδειξη για βιοψία ιστικού κυλίνδρου με στερεοτακτική μαστογραφική καθοδήγηση αποτελούν οι περιπτώσεις μικροεπασβεστώσεων, η οποία διεξάγεται εφόσον βέβαια μπορεί να συμπεριληφθεί το μεγαλύτερο μέρος των ασβεστώσεων [117]. Εάν δεν υπάρχει τέτοια δυνατότητα, προτιμάται η ανοιχτή χειρουργική βιοψία της περιοχής [120, 121]. Πάντως, τόσο η FNA όσο και η βιοψία ιστικού κυλίνδρου μπορεί να αποτύχουν να βάλουν την ακριβή διάγνωση για περιοχές με ετερογένεια [122-125]. Για αυτούς τους λόγους, η πιο αξιόπιστη διαγνωστική μέθοδος, που θέτει και οριστικά τη διάγνωση είναι η ανοιχτή βιοψία και παθολογοανατομική εξέταση του εξαιρεθέντος όγκου [126].

Σπινθηρογράφημα οστών

Σε υποψία οστικών μεταστάσεων διεξάγεται σπινθηρογράφημα οστών σε συνδυασμό με αξονική τομογραφία θώρακα/κοιλίας προς αποκλεισμό άλλων μεταστάσεων [127]. Συχνότερα σημεία μεταστάσεων σε περίπτωση νεοπλασματος μαστού είναι τα οστά, οι πνεύμονες και το ήπαρ, αν και ο καρκίνος του μαστού μπορεί να διασπαρεί σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος, καθώς και σε μία ή πολλαπλές περιοχές.

Κεφάλαιο 4

Θεραπευτική αντιμετώπιση των νοσολογικών οντοτήτων που αναπτύσσονται στο μαστό

Στις καλοήθεις παθήσεις του μαστού, μετά τον αποκλεισμό κακοήθειας, συνιστάται είτε παρακολούθηση ή φαρμακευτική αγωγή ή ακόμα και χειρουργική αφαίρεση σε περιπτώσεις ταχείας αύξησης του μεγέθους τους ή εν δυνάμει επικίνδυνων για μετάπτωση σε κακοήθεια μορφωμάτων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα, αυτό των φυλλοειδών όγκων, οι οποίοι είναι συνήθως καλοήθεις αλλά προβαίνουμε σε χειρουργική αφαίρεση επί υγιών ορίων (περίπου 2 cm), λόγω της αυξημένης πιθανότητας υποτροπής σε τοπικό επίπεδο και της ταχείας αύξησης του μεγέθους τους [128].

Όσον αφορά τον καρκίνο του μαστού, οι θεραπείες περιλαμβάνουν:

- χειρουργική εξαίρεση της βλάβης (έως και ολικής μαστεκτομής) με ή χωρίς έλεγχο του λεμφαδένα φρουρού,
- ακτινοθεραπεία,
- χημειοθεραπεία (ανθρακυκλίνες, ταξάνες, φθοροουρακίλη, κυκλοφωσφαμίδη κα),
- ορμονοθεραπεία (ταμοξιφαίνη κα) και
- στοχευμένη θεραπεία (μονοκλωνικά αντισώματα).

Αρχικό βήμα για την αντιμετώπιση της νόσου είναι η χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση του όγκου. Στη συνέχεια, η μετεγχειρητική θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία, ορμονοθεραπεία κτλ, και πολύ συχνά χρησιμοποιείται συνδυασμός των παραπάνω μεθόδων. Τα στοιχεία που λαμβάνονται υπόψη στην επιλογή της

μετεγχειρητικής θεραπείας είναι το μέγεθος και η διαφοροποίηση του όγκου, η ύπαρξη ορμονικών υποδοχέων, το αποτέλεσμα της εξέτασης του Her2/neu και η γενική κατάσταση της υγείας. Έτσι, η θεραπευτική προσέγγιση διαφοροποιείται κατά περίπτωση [128].

Χειρουργική θεραπεία

Μέχρι το 1985 ακολουθείτο η πρακτική της ριζικής μαστεκτομής για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού. Ως ριζική μαστεκτομή ορίζεται η εκτομή του μαζικού αδένου μαζί με το υπερκείμενο δέρμα τον μείζονα και τον ελάσσονα θωρακικό μυ και τους σύστοιχους μασχαλιαίους λεμφαδένες με το λιπώδη ιστό της μασχάλης [129]. Εξέλιξη αυτής αποτέλεσαν η τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή με διατήρηση του μείζονα θωρακικού μυός ή με διατήρηση και του ελάσσονα θωρακικού και εκτομή μόνο των κατώτερων δύο επιπέδων των μασχαλιαίων λεμφαδένων [130, 131]. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιήθηκε με μεγάλη επιτυχία και χρησιμοποιείται ακόμη και σήμερα σε πολλές περιπτώσεις. Βάσει μελετών το 1985 αποδείχθηκε πως συντηρητική χειρουργική αντιμετώπιση σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία έχει παρόμοια θεραπευτικά αποτελέσματα, με αποφυγή του ακρωτηριασμού που προέκυπτε από αυτή την πολύ επιθετική αντιμετώπιση. Αδιαμφισβήτητα οφέλη αυτής της προσέγγισης, το αισθητικό αποτέλεσμα, και λειτουργικά οφέλη (αποφυγή δυσκινησίας και παραισθησίας του άκρου, λεμφοίδημα κτλ) [132-135]. Εντέλει, η απόφαση της προτιμότερης μεθόδου εξαρτάται και από το στάδιο της νόσου.

Ακτινοθεραπεία

Όπως προαναφέραμε, αδιαμφισβήτητος και αποδεδειγμένος από πολυάριθμες μελέτες είναι ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στη συνολική επιβίωση αλλά και στην ελάττωση της πιθανότητας τοπικής υποτροπής. Η ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η ακτινοθεραπεία ολόκληρου του μαστού, ενώ σε περίπτωση πολλαπλών θετικών λεμφαδένων, αυτή μπορεί να συμπληρωθεί από τοπική ακτινοθεραπεία των λεμφαδένων. Ακτινοβολία εφαρμόζεται στην περιοχή του μαστού ή του θωρακικού τοιχώματος μετεγχειρητικά αδρά στις πιο κάτω περιπτώσεις:

- Πάντα μετά από συντηρητική εκτομή (ογκεκτομή)
- Μετά από μαστεκτομή εάν ο όγκος είναι μεγάλος ή κοντά στο θωρακικό τοίχωμα ή προς το στήρνο
- Εάν υπάρχει ικανός αριθμός μασχαλιαίων λεμφαδένων που έχουν επηρεαστεί από τη νόσο

Η ακτινοβολία χορηγείται καθημερινά σε ειδικά κέντρα, πέντε ημέρες την εβδομάδα για περίπου ένα μήνα. Αυτή η διαδικασία διαρκεί λίγα μόλις λεπτά την ημέρα. Η ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει ερυθρότητα του δέρματος που ακτινοβολείται καθώς και αίσθημα κόπωσης. Η ακτινοθεραπεία είναι συνολικής συνήθως δόσης 45-50 Gy, διαιρεμένη σε ημερήσιες δόσεις των 2 Gy και ξεκινά συνήθως 4 εβδομάδες μετά το τέλος της συστηματικής θεραπείας, εφόσον χορηγείται συστηματική θεραπεία, ή 2-4 εβδομάδες μετά τη χειρουργική θεραπεία. Η ενίσχυση, συνολικής δόσης 60 με 66 Gy αποδείχτηκε να μειώνει την πιθανότητα τοπικής υποτροπής σε στατιστικά σημαντικό ποσοστό [136].

Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία αποτελεί και αυτή χρήσιμο όπλο κατά των καρκινικών κυττάρων που έχουν μεταναστεύσει από τον αρχικό όγκο. Χορηγείται συνήθως ενδοφλεβίως σε κύκλους, ενδονοσοκομειακά ή και εξωνοσοκομειακά. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, σε κάποιες περιπτώσεις έχει ένδειξη η προεγχειρητική χημειοθεραπεία. Συνήθως τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα χορηγούνται σε σχήμα των 2 ή 3, σπάνια ως μονοθεραπεία. Ο πρώτος κύκλος ξεκινά τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση και ακολουθούνται 6-8 κύκλοι με μεσοδιάστημα 2-3 εβδομάδων. Βασικό μειονέκτημα της χημειοθεραπείας είναι οι παρενέργειες που παρουσιάζονται. Με τα νέα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, αυτές έχουν μειωθεί στο ελάχιστο και είναι παροδικές. Η χημειοθεραπεία αποτελεί έναν από τους βασικούς παράγοντες που συνέβαλαν στην ελάττωση της θνητότητας από τον καρκίνο του μαστού τα τελευταία χρόνια. Παρόλα αυτά, η χημειοθεραπεία δεν έχει ένδειξη σε όλες τις περιπτώσεις καρκίνου του μαστού. Υπάρχουν συγκεκριμένες ενδείξεις για τη χορήγηση χημειοθεραπείας [137-139]:

- Η ηλικία: γυναίκες νεαρότερης ηλικίας συνήθως λαμβάνουν χημειοθεραπεία, συγκριτικά με ασθενείς άνω των 70 που λαμβάνουν σπανιότερα, αφού το όφελος υπολογίζεται μικρότερο όσο αυξάνεται η ηλικία.
- Ο αριθμός των διηθημένων μασχαλιαίων λεμφαδένων: ως επί το πλείστον, επί ύπαρξης διηθημένων λεμφαδένων και σοβαρής ένδειξης εξάπλωσης της νόσου, θα χορηγηθεί επικουρικά χημειοθεραπεία. Γυναίκες με λεμφαδένες ελεύθερους νόσου σπάνια έχουν ένδειξη να λάβουν χημειοθεραπεία.
- Το μέγεθος του όγκου: γυναίκες με όγκους μεγαλύτερης διαμέτρου είναι πιθανότερο να χρήζουν επικουρικής χημειοθεραπείας.
- Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του όγκου (βαθμός κακοηθείας, ορμονικοί υποδοχείς, υποδοχέας HER-2, λεμφαγγειακή διήθηση κλπ), ως ενδείξεις επιθετικότερου όγκου.

Τα κύρια χημειοθεραπευτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στον καρκίνο του μαστού είναι [140]:

- οι ανθρακυκλίνες, αντικαρκινικά αντιβιοτικά που δρουν επηρεάζοντας ένζυμα που παίζουν ρόλο στην αναπαραγωγή των καρκινικών κυττάρων. Χρησιμοποιούνται για τις περισσότερες μορφές καρκίνου. Σε αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονται η ακλαρουμπισίνη, δαουνορουμπισίνη, δοξορουμπισίνη, επιρουμπισίνη και ιδαρουμπισίνη.
- η μιτοξαντρόνη, επίσης αντικαρκινικό αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, του προστάτη, το λέμφωμα και τη λευχαιμία.
- οι ταξάνες, οι οποίες δρουν ως αναστολείς της μίτωσης ή αναστέλλουν τη δράση ενζύμων απαραίτητων για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων. Γνωστές ταξάνες η πακλιταξέλη και η δοσεταξέλη.

- η φθοροουρακίλη, ανήκει στην κατηγορία των αντιμεταβολιτών, οι οποίοι επηρεάζουν την ανάπτυξη του DNA και του RNA των καρκινικών κυττάρων. Χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση πολλών ειδών καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού.
- η κυκλοφωσφαμίδη, χημειοθεραπευτικό που ανήκει στους αλκυλιούντες παράγοντες. Δρα προκαλώντας βλάβες στο γενετικό υλικό των καρκινικών κυττάρων, με συνέπεια τον κυτταρικό θάνατο. Συμπεριλαμβάνονται στα σχήματα σε πολλά είδη καρκίνου.

Γενικά υπάρχουν πολλά δραστικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στα χημειοθεραπευτικά σχήματα. Εκτός των παραπάνω, θέση έχουν και η μεθοτρεξάτη, η βινορελμίνη, η γεμισιταμίνη, η πλατίνα και τα παράγωγά της, η βινπλαστίνη και η μιτομυκίνη C.

Βασικές παρενέργειες των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων είναι:

- Αίσθημα κόπωσης
- Τριχόπτωση και προσωρινή αλωπεκία
- Συμπτώματα από το γαστρεντερικό (Ναυτία, έμετοι, διάρροιες)
- Εμμηνόπαυση (προσωρινή ή μόνιμη) / εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα
- Ανοσοκαταστολή/Αυξημένη πιθανότητα λοιμώξεων
- Θρομβοφλεβίτιδα
- Στοματίτιδα
- Λευκοπενία/ερυθροπενία/θρομβοπενία
- Μετά το πέρας της θεραπείας οι παρενέργειες σταδιακά εξαφανίζονται [141].

Ορμονοθεραπεία

Εάν οι ορμονικοί υποδοχείς του όγκου είναι θετικοί μπορεί να χρησιμοποιηθεί ορμονοθεραπεία, είτε μόνη είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και/ή ακτινοθεραπεία. Το πιο διαδεδομένο σκεύασμα στην κατηγορία των ορμονοθεραπευτικών είναι το αντιστρογόνο ταμοξιφαίνη (Tamoxifen) και χορηγείται για πέντε χρόνια. Πρόσφατα χρησιμοποιούνται επίσης φάρμακα που ονομάζονται αναστολείς της αρωματάσης, είτε στη θέση του Tamoxifen είτε διαδοχικά. Η ορμονοθεραπεία χορηγείται συνήθως από το στόμα και έχει λιγότερες παρενέργειες από τη χημειοθεραπεία. Μπορεί όμως να προκαλέσει και αυτή σε λίγες περιπτώσεις σημαντικές παρενέργειες και γι' αυτό χρειάζεται ιατρική παρακολούθηση κατά τη χορήγησή της [142].

Ο μηχανισμός δράσης των ορμονοθεραπευτικών βασίζεται στη δράση των οιστρογόνων του οργανισμού. Τα οιστρογόνα λειτουργούν ως αυξητικός παράγοντας για τον καρκίνο του μαστού. Η ορμονοθεραπεία λοιπόν συνίσταται στη χορήγηση φαρμάκων που ανταγωνίζονται τα οιστρογόνα στους υποδοχείς τους ή παρεμποδίζουν τη σύνθεση των οιστρογόνων.

Γενικά, ο ρόλος της συμπληρωματικής ορμονοθεραπείας ή χημειοθεραπείας συνίσταται στην καθυστέρηση ή και αποτροπή της εμφάνισης υποτροπής της νόσου (τοπικής υποτροπής ή μεταστάσεων). Η ορμονοθεραπεία περιορίζεται σε ασθενείς που ο όγκος τους έχει θετικούς ορμονικούς υποδοχείς. Περίπου το 75% των καρκίνων του μαστού φέρουν οιστρογονικούς υποδοχείς, γεγονός που σημαίνει ότι η αύξησή τους εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τα οιστρογόνα. Τα οιστρογόνα είναι οι κύριες ορμόνες του φύλου για τις γυναίκες. Η πρώτη παρατήρηση που συνέδεσε τον τύπο αυτό του καρκίνου με τις γυναικείες ορμόνες ήταν όταν διαπιστώθηκε πριν από περισσότερο από έναν αιώνα ότι η αφαίρεση των ωοθηκών (που αποτελούν το κυρίως όργανο παραγωγής οιστρογόνων στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες) μπορεί να προκαλέσει υποχώρηση προχωρημένου καρκίνου [143].

Σήμερα υπάρχουν τρία βασικά είδη φαρμάκων με τα οποία επιτυγχάνονται κατάλληλοι ορμονικοί χειρισμοί που μπορούν να εμποδίσουν την αύξηση των ορμονοευαίσθητων καρκίνων του μαστού:

- η ταμοξιφαίνη, το μόριο της οποίας εμποδίζει τη σύνδεση των κυκλοφορούντων οιστρογόνων με το κύτταρο του όγκου με αποτέλεσμα αυτό να μην ενεργοποιείται και να μην πολλαπλασιάζεται. Εξακολουθεί να είναι το φάρμακο πρώτης γραμμής για τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ορμονοευαίσθητο καρκίνο μαστού και χορηγείται μετεγχειρητικά. Τα σοβαρά συμβάματα από την ταμοξιφαίνη είναι γενικά σπάνια και το όφελος από την λήψη της είναι πολλαπλάσιο από τον κίνδυνο μιας σοβαρής επιπλοκής. Ο χρόνος λήψης της ταμοξιφαίνης είναι συνήθως πέντε χρόνια. Μπορεί όμως μετά την πάροδο του διαστήματος αυτού να συνεχιστεί η θεραπεία με άλλο σχετικό φάρμακο. Μερικές φορές επίσης διακόπτεται μετά από 2-3 έτη για να αντικατασταθεί από άλλο συγγενές σκεύασμα.
- οι αναστολείς αρωματάσης, οι οποίοι αποτελούν τα φάρμακα εκλογής για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ορμονοευαίσθητο καρκίνο του μαστού. Τα φάρμακα αυτά σταματούν τη μετατροπή πρόδρομων ορμονών σε οιστρογόνα από το ένζυμο αρωματάση. Υπάρχουν τρεις βασικές ουσίες στην οικογένεια αυτή: η λετροζόλη, η αναστραζόλη και η εξεμεστάνη. Δίνονται κι αυτά μετεγχειρητικά και η διάρκειά τους είναι επίσης συνήθως πέντε έτη.
- τα ανάλογα LHRH, τα οποία μπορούν να δοθούν σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο του μαστού. Είναι σε ενέσιμη μορφή και δίνονται σε συνδυασμό με τα προηγούμενα σκευάσματα. Δρουν κεντρικά στην υπόφυση και αναστέλλουν την παραγωγή οιστρογόνων από τις ωοθήκες [144, 145].

Στοχευμένη θεραπεία (μονοκλωνικά αντισώματα)

Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού ένα νέο φάρμακο, το trastuzumab [146] με τελείως διαφορετικό μηχανισμό δράσης. Είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που αναγνωρίζει στην επιφάνεια του καρκινικού κυττάρου έναν υποδοχέα (HER 2) για κάποιο αυξητικό παράγοντα. Στη συνέχεια συνδέεται σε αυτόν τον υποδοχέα και εμποδίζει τη σύνδεση του αυξητικού παράγοντα αναστέλλοντας το μήνυμα του πολλαπλασιασμού που αυτός δίνει προς τον πυρήνα του κυττάρου [147]. Η χρήση του φαρμάκου αυτού περιορίζεται από το γεγονός ότι μόνο το 33% των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο μαστού φέρουν αυτόν τον ειδικό υποδοχέα. Η χρήση του φαρμάκου αυτού έφερε σημαντική παράταση της επιβίωσης των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο μαστού [148]. Συνήθως χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία [144].

Αντιμετώπιση νεοπλάσματος βάσει του σταδίου της νόσου

Η αντιμετώπιση ενός νεοπλάσματος μαστού τροποποιείται περαιτέρω βάσει του σταδίου της νόσου. Στη θεραπεία πρώιμης νόσου (στάδια I-II), ακολουθείται είτε τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή, είτε συντηρητικές μέθοδοι με διατήρηση του μαστού σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία. Ωστόσο έχουν θεσπιστεί κατευθυντήριες οδηγίες που περιλαμβάνουν απόλυτες και σχετικές ενδείξεις για τη διεξαγωγή τροποποιημένης ριζικής μαστεκτομής βάσει μελετών επιβίωσης [149, 150].

Στις απόλυτες ενδείξεις περιλαμβάνονται:

- Δύο πρώτα τρίμηνα εγκυμοσύνης
- Περισσότερες της μιας εστίες σε διαφορετικά τεταρτημόρια
- Ιστορικό ακτινοθεραπείας στο μαστό
- Επανεπιλημμένες απόπειρες συντηρητικής χειρουργικής θεραπείας με θετικά όρια

Και στις σχετικές:

- Νόσος κολλαγόνου
- Περισσότερες της μιας εστίες στο ίδιο τεταρτημόριο
- Μεγάλος όγκος σε μικρό μαστό

Τα τελευταία χρόνια, σε περιπτώσεις μεγάλων όγκων ή μικρών μαστών, όπου το αισθητικό αποτέλεσμα μετά από ογκεκτομή θα είναι πτωχό, ακολουθείται πρωτόκολλο προεγχειρητικής χημειοθεραπείας με στόχο τη σμίκρυνση του όγκου [151, 152].

Σε περίπτωση ανάγκης για διεξαγωγή λεμφαδενικού καθαρισμού, αφαιρούνται συνήθως οι σύστοιχοι μασχالياίοι λεμφαδένες του πρώτου και δεύτερου χειρουργικού επιπέδου [153-155]. Τα τελευταία χρόνια ακολουθείται και η τεχνική ανίχνευσης και αφαίρεσης του λεμφαδένα φρουρού, μειώνοντας ακόμα περισσότερο τις επιπλοκές ενός έστω και περιορισμένου λεμφαδενικού καθαρισμού. Αυτή η τεχνική εφαρμόζεται μόνο σε περιπτώσεις μη διηθημένων/διογκωμένων λεμφαδένων, στα πλαίσια της σταδιοποίησης. Επίσης η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού δεν προτιμάται ως μέθοδος σε πολυεστιακούς όγκους, ή μεγάλου μεγέθους όγκους, λόγω της αυξημένης πιθανότητας λεμφαδενικών μεταστάσεων. Τέλος, μειονέκτημα της μεθόδου είναι το αυξημένο ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων και η αποτυχία πολλές φορές της σωστής ανίχνευσης και αφαίρεσης του λεμφαδένα φρουρού. Φυσικά σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος βιοψίας λεμφαδένα φρουρού, κατά κανόνα επιτελείται εκτομή των λεμφαδένων πρώτου και δεύτερου χειρουργικού επιπέδου [156-158].

Στη θεραπεία τοπικά προχωρημένης νόσου (στάδιο III), χρήσιμο εργαλείο αποτελεί η διεξαγωγή προεγχειρητικής χημειοθεραπείας ή ορμονοθεραπείας. Βασικό κριτήριο βέβαια στην επιλογή θεραπευτικού πρωτοκόλλου είναι αν ο όγκος είναι χειρουργήσιμος ή ανεγχείρητος. Ανεξαρτήτως τύπου χειρουργικής επέμβασης, η ακτινοθεραπεία είναι δεδομένη μετεγχειρητικά.

Στο χειρουργήσιμο καρκίνωμα, εναλλακτικές μέθοδοι που ακολουθούνται είναι:

- μαστεκτομή και συμπληρωματική χημειο- και ακτινοθεραπεία,
- προεγχειρητική χημειοθεραπεία και εφόσον αποδώσει, συντηρητική χειρουργική
- αντιμετώπιση με διατήρηση του μαστού και ακτινοθεραπεία, στην αντίθετη περίπτωση ολική μαστεκτομή,
- συντηρητική χειρουργική επέμβαση και λεμφαδενικός καθαρισμός με συμπληρωματική ακτινο- και χημειοθεραπεία [159]

Στο ανεγχείρητο καρκίνωμα του μαστού την αρχική προεγχειρητική χημειοθεραπεία ακολουθεί ο τοπικός έλεγχος της νόσου που περιλαμβάνει συνήθως μαστεκτομή με συμπληρωματική ακτινοθεραπεία και πολύ συχνά και χημειοθεραπεία [160].

Στην περίπτωση του φλεγμονώδους καρκινώματος μαστού, το οποίο αντιμετωπίζεται με διαφορετικό πρωτόκολλο λόγω της πτωχής του πρόγνωσης, αρχικά διεξάγεται συστηματική χημειοθεραπεία και στη συνέχεια με μαστεκτομή και συμπληρωματική ακτινοθεραπεία, με ή χωρίς περαιτέρω συστηματική χημειοθεραπεία, πρωτόκολλο που ομοιάζει αυτό του ανεγχείρητου καρκίνου μαστού [160].

Στο πορογενές *in situ* καρκίνωμα του μαστού προτείνεται απλή εξαίρεση της βλάβης, ακολουθούμενη ή όχι από ακτινοθεραπεία στην περιοχή του μαστού και η απλή μαστεκτομή στην περίπτωση ασθενών:

- Με διάχυτες αποτιτανώσεις ή περισσότερες της μιας εστίες σε διαφορετικά τεταρτημόρια
- Μετά από επανειλημμένες απόπειρες συντηρητικής χειρουργικής θεραπείας με θετικά όρια

- Που αντενδείκνυται η ακτινοθεραπεία (προηγηθείσα ακτινοβολία στο μαστό, νόσος κολλαγόνου, κύηση)
- Που το επιθυμούν [161]

Αντίθετα, στην περίπτωση λοβιακού καρκινώματος *in situ*, θεωρούμενο ως δείκτης αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού (ως 25%), αυτό αντιμετωπίζεται είτε με προφυλακτική αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή, είτε με προφυλακτική χημειοθεραπεία με ταμοξιφαίνη, είτε με τακτική παρακολούθηση ανά 6μηνο και επανέλεγχο, ανάλογα τους λοιπούς παράγοντες κινδύνου[162, 163].

Κεφάλαιο 5

Υποτροπή νόσου

Ως υποτροπή ορίζεται η επανεμφάνιση καρκίνου μετά από την αρχική θεραπεία. Υπάρχουν τρία είδη υποτροπών:

- Τοπική
- Περιοχική
- Απομακρυσμένη

Τοπική υποτροπή ονομάζεται η επανεμφάνιση καρκινικών κυττάρων στο χειρουργημένο μαστό. Αυξημένη πιθανότητα τοπικής υποτροπής παρουσιάζουν οι γυναίκες οι οποίες υπεβλήθησαν σε μερική μαστεκτομή ή ογκεκτομή ή/και ακτινοθεραπεία σε σύγκριση με τις γυναίκες που υπεβλήθησαν σε ριζική/ολική μαστεκτομή.

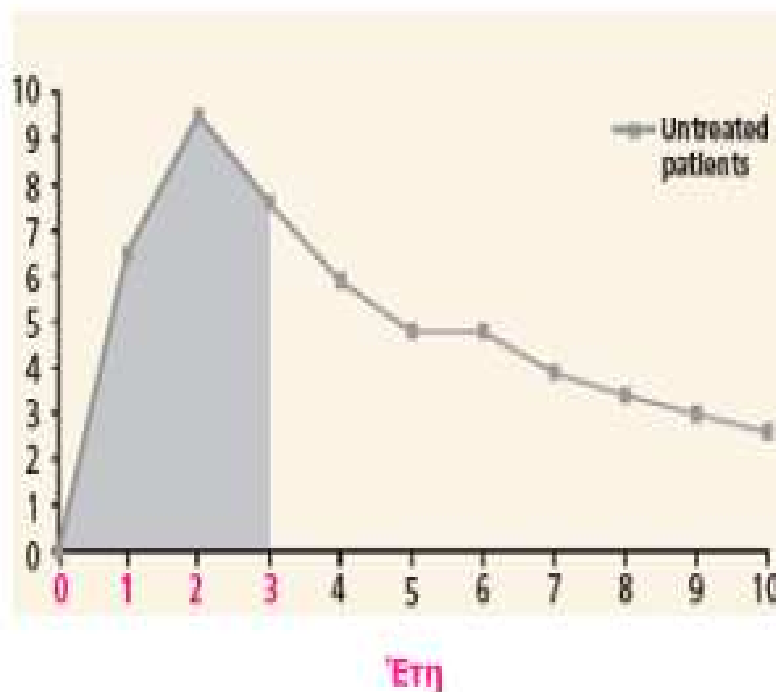
Περιοχική υποτροπή ορίζεται ως η εμφάνιση καρκινικών κυττάρων σε απομακρυσμένα σημεία, εκτός μαστού και μασχαλιαίων λεμφαδένων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα περιοχικής υποτροπής αυτή στους θωρακικούς μύες, μεταξύ των πλευρών ή οι λεμφαδενικές μεταστάσεις στο θώρακα.

Τέλος απομακρυσμένες ονομάζονται οι υποτροπές σε άλλα σημεία του σώματος, δηλαδή οι μεταστάσεις. Είναι η συχνότερα παρουσιαζόμενη υποτροπή και σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση της νόσου. Το 65-75% των μεταστάσεων αφορούν τα οστά, ενώ άλλα σημεία μπορεί να είναι το ήπαρ, οι πνεύμονες, ο εγκέφαλος, ο μυελός των οστών, οι ωοθήκες και άλλα σημεία. Στην περίπτωση απομακρυσμένων μεταστάσεων, ο ασθενής παρουσιάζει συστηματικά συμπτώματα όπως οστικά άλγη, ανορεξία, απώλεια βάρους, αναιμία, κεφαλαλγίες κτλ. Η θεραπεία των απομακρυσμένων μεταστάσεων είναι κυρίως παρηγορητική, με στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς.

Αρκετά μεγάλο είναι το ποσοστό των υποτροπών στις γυναίκες με καρκίνο του μαστού. Υπολογίζεται πως το ένα τρίτο των γυναικών με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων θα παρουσιάσει υποτροπή, 50% των υποτροπών θα συμβεί μετά την 5ετία από την εξαίρεση του όγκου, με το υπόλοιπο 50% να συμβαίνει την πρώτη διετία μετά το χειρουργείο. Το ποσοστό των υποτροπών αυξάνει αθροιστικά μέσα στο παράθυρο 10ετίας μετά τη διάγνωση. 60% των γυναικών έχουν προσδόκιμο επιβίωσης μικρότερο της 5ετίας μετά τη διάγνωση μετάστασης, εκτός αν υπάρχει μόνο τοπική υποτροπή [164, 165].

Ποσοστό κινδύνου επανεμφάνισης σε πρώιμο καρκίνου μαστού

% κίνδυνος επανεμφάνισης ανά έτος



Ο κίνδυνος υποτροπής υπολογίζεται συναρτήσει συγκεκριμένων παραγόντων [164]:

- Της ύπαρξης ή όχι διηθημένων λεμφαδένων κατά την αρχική διάγνωση, όπως επίσης και του αριθμού αυτών
- Του μεγέθους του όγκου
- Της ιστολογικής εικόνας (grade)
- Της ύπαρξης της πρωτεΐνης HER2/neu
- Ύπαρξης διήθησης αγγείων
- Ύπαρξης ορμονικών υποδοχέων (ER+, PgR+)
- Της παρουσίας του δείκτη Ki ως ένδειξη υψηλού ρυθμού πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων

Ασθενείς χαμηλού κινδύνου θεωρούνται οι ER/PgR + ασθενείς, για τις οποίες ισχύουν όλα τα παρακάτω: χωρίς συμμετοχή λεμφαδένων, διάμετρος όγκου <2cm, ευνοϊκή ιστολογική εικόνα, χωρίς διήθηση αγγείων, χωρίς παρουσία της HER2/neu πρωτεΐνης. Ακόμα και σε αυτές τις ασθενείς όμως, χωρίς επικουρική θεραπεία, το ποσοστό υποτροπής εντός της 10ετίας, μπορεί να φτάσει στο 12%.

Ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου και υψηλού κινδύνου αντίστοιχα, όπως κατηγοριοποιήθηκαν από το St Gallen International Consensus Panel, παρουσιάζονται στον πίνακα:

<p>Ενδιάμεσου κινδύνου</p>	<p>Αρνητικοί λεμφαδένες και τουλάχιστον ένα από τα:</p> <p>Μέγεθος όγκου >2cm, ή ιστολογική εικόνα βαθμού 2-3, ή περιογκική διήθηση αγγείου, ή υπερέκφραση του γονιδίου HER2/neu, ή ηλικία <35 ετών</p> <p>Θετικοί λεμφαδένες (1-3 αδένες) και χωρίς υπερέκφραση του γονιδίου HER2/neu</p>
<p>Υψηλού κινδύνου</p>	<p>Θετικοί λεμφαδένες (1-3 αδένες) και υπερέκφραση του γονιδίου HER2/neu</p> <p>Θετικοί λεμφαδένες (4 ή περισσότεροι αδένες)</p>

Πρόγνωση ασθενών με καρκίνο του μαστού

Παρότι η επιβίωση ασθενών με καρκίνο του μαστού έχει σημειώσει αξιόλογη αύξηση στις αναπτυγμένες οικονομικά χώρες, κυρίως λόγω της έγκαιρης διάγνωσης και της βελτίωσης των θεραπευτικών μεθόδων, με ποσοστό πενταετούς επιβίωσης που ξεπερνά το 80%, στις αναπτυσσόμενες χώρες ο αντίστοιχος δείκτης παραμένει σε επίπεδα ακόμη και κάτω από 40% [166]. Έτσι, ενώ η νόσος θεωρείται συχνότερη στον αναπτυγμένο κόσμο, το 70% των θανάτων αφορά τις αναπτυσσόμενες χώρες σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO 2008).

Η προσπάθεια εξατομίκευσης της πρόγνωσης και σχεδιασμού της καταλληλότερης επικουρικής θεραπείας βασίζεται κυρίως στους ποικίλους μοριακούς δείκτες που έχουν ανακαλυφθεί και έχουν προγνωστική αξία. Οι προγνωστικοί παράγοντες επιβίωσης διακρίνονται σε τέσσερις βασικές κατηγορίες :

- i) παράμετροι που εκφράζουν τις αντιρροπούμενες δυνάμεις μεταξύ ρυθμού πολλαπλασιασμού και ρυθμού απόπτωσης των καρκινικών κυττάρων,
- ii) παράμετροι που εκφράζουν την ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να διασπούν την κυτταρική συνοχή ή τη συνοχή μεταξύ καρκινικών κυττάρων – υποστρώματος,
- iii) παράμετροι που εκφράζουν την ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να δημιουργούν νέο αγγειακό και λεμφαγγειακό δίκτυο και
- iv) παράμετροι που εκφράζουν την ανοσολογική αντίδραση του οργανισμού στον όγκο και την ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να διαφεύγουν από την ανοσολογική επιτήρηση.

Ως προγνωστικοί παράγοντες ανταπόκρισης στη θεραπεία αναγνωρίζονται οι εξής κύριες κατηγορίες :

i) παράγοντες που αφορούν την επιδιόρθωση των βλαβών του DNA, μετά από έκθεση των καρκινικών κυττάρων σε κυτταροτοξικούς παράγοντες,

ii) παράγοντες που καθορίζουν την ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να σχηματίζουν νέα αγγεία και λεμφαγγεία,

iii) παράγοντες που αναστέλλουν ή επάγουν τη διαδικασία της απόπτωσης και

iv) παράγοντες που αφορούν το μεταβολισμό του όγκου και του ενδο -νεοπλασματικού περιβάλλοντος (οξυγόνωση, pH).

Πολλές μελέτες έχουν διεξαχθεί και διεξάγονται και αφορούν προγνωστικά μοντέλα επιβίωσης, βασισμένα σε χαρακτηριστικά του πληθυσμού, είτε σε διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις, είτε σε μοριακούς δείκτες των διαφόρων τύπων νεοπλάσματος [164, 165, 167]. 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).

Συνοπτικά, στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζεται η θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού βάσει του μεγέθους του όγκου και των λεμφαδενικών μεταστάσεων:

ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΑΠΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΕΝΤΟΣ 5 ΕΤΩΝ American Society of Clinical Oncology			
Μέγεθος όγκου εκ.	Αριθμός θετικών μασχαλιαίων λεμφαδένων		
	0	1-3	≥4
<0.5	0.8	4.7	41
0.5-0.9	1.7	6	45.8
1.0-1.9	4.2	13.4	32.8
2.0-2.9	7.7	16.6	36.6
3.0-3.9	13.8	21	43.1
4.0-4.9	15.4	30.2	47.4
>5	17.8	27	54.5

Η επιβίωση των ασθενών με καρκίνο μαστού σε συσχέτιση με το στάδιο σύμφωνα με τις μεγαλύτερες σειρές της διεθνούς βιβλιογραφίας (American Joint Committee on Cancer) φαίνεται πως διαμορφώνεται ως εξής:

- Για ασθενείς σταδίου I η επιβίωση είναι κατά μέσο όρο 85%.
- Σε στάδιο II το ποσοστό αυτό πέφτει στο 66% ενώ
- για τα στάδια III και IV το ποσοστό επιβίωσης είναι αντίστοιχα στο 41% και 10%.

Κεφάλαιο 6

Επιδημιολογία καρκίνου μαστού

Το 2013 σημειώθηκαν παγκόσμια 14,9 εκατομμύρια περιστατικά καρκίνου, 8,2 εκατομμύρια θάνατοι και 196,3 εκατομμύρια DALYs (χρόνια που ζει κανείς με αναπηρία ή νόσο). Όσον αφορά το γυναικείο πληθυσμό, ο καρκίνος του μαστού ήταν ο πιο συχνός καρκίνος (1,8 εκατομμύρια κρούσματα), με τον καρκίνο του προστάτη να εμφανίζεται ως ο πιο συχνός στους άνδρες. Επίσης για το 2013, ο καρκίνος του μαστού αποτέλεσε την κύρια αιτία αναπηρίας (13,1 εκατομμύρια DALYs). Από το 1990 έως το 2013, η επίπτωση των περισσότερων μορφών καρκίνου αυξήθηκε περισσότερο από 10% σε 113 χώρες και μειώθηκε κατά 10% μόνο σε 12 σε ένα δείγμα 188 χωρών [168]. Στις ΗΠΑ, το 2013 υπολογίζεται πως διαγνώστηκαν 232.340 νέες περιπτώσεις επιθετικού καρκίνου του μαστού και 64.640 περιπτώσεις in situ νεοπλασματος, περίπου 39.620 γυναίκες αναμενόταν να καταλήξουν από τη νόσο και 2.240 διαγνώσεις που αφορούσαν άνδρες, με 410 περιπτώσεις μη αναστρέψιμες [169]. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, το 2011 καταγράφηκαν 50.285 νέα κρούσματα καρκίνου μαστού, το 2012 11.716 θάνατοι από τη νόσο, με ποσοστό 10ετούς επιβίωσης 78% ενώ η πρόληψη αφορούσε μόνο 27% [170].

Ωστόσο, τα ποσοστά θανάτου από καρκίνο του μαστού χαρακτηρίζονται από πτωτική τάση από τις αρχές του 1990, με μεγαλύτερη μείωση σε γυναίκες κάτω των 50ετών. Αυτή η πτώση αποδίδεται στην έγκαιρη διάγνωση μέσω προληπτικού μαστογραφικού ελέγχου καθώς και στη βελτίωση των διαγνωστικών ελέγχων (ψηφιακή μαστογραφία κα) καθώς και στις νέες στοχευμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις που ακολουθούνται. Πλέον ο αριθμός των ατόμων που έχουν αντιμετωπίσει με επιτυχία τον καρκίνο του μαστού αυξάνεται συνεχώς. Από τον Ιανουάριο του 2006 υπολογίζεται πως περίπου 2,5 εκατομμύρια γυναίκες στις ΗΠΑ έχουν ξεπεράσει με επιτυχία τη νόσο.

Ειδικό Μέρος

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθεί η συχνότητα εμφάνισης καλοηθών και κακοηθών εξεργασιών μαστού σε δείγμα γυναικών που προσήλθαν στο τακτικό ιατρείο μαστού ενός δευτεροβάθμιου νοσοκομείου και αυτή να συσχετισθεί με τον τύπο της εξεργασίας, παράγοντες κινδύνου, κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά, διαγνωστικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν και εντέλει να αξιολογηθεί η έγκαιρη πρόληψη της νόσου. Η μελέτη είναι αναδρομική και αφορά την προσέλευση στο ιατρείο μαστού του Γενικού Παναρκαδικού Νοσοκομείου Τρίπολης "Η Ευαγγελίστρια" την 5ετία 2011-2015.

Υλικό και Μέθοδος

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε στο Γενικό Παναρκαδικό Νοσοκομείο Τρίπολης «Η Ευαγγελίστρια» σε συνεργασία με το «Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου, Σχολή Επιστημών Ανθρώπινης Κίνησης και Ποιότητας Ζωής, Τμήμα Νοσηλευτικής».

Τα δεδομένα αντλήθηκαν από τα αρχεία του τακτικού ιατρείου μαστού που λειτουργεί υπό την αιγίδα της χειρουργικής κλινικής. Συνολικά προσπελάστηκαν 705 καρτέλες γυναικών που προσήλθαν στο ιατρείο την 5ετία 2011 έως και 2015 είτε στα πλαίσια προληπτικού ελέγχου και ήταν υγιείς, είτε στα πλαίσια προληπτικού ελέγχου και διεγνώστη εξεργασία (καλοήθης ή κακοήθης) που αφαιρέθηκε, είτε στα πλαίσια συμπτωματολογίας η οποία διερευνήθηκε αντιστοίχως. Από το συνολικό δείγμα αφαιρέθηκαν οι γυναίκες οι οποίες εξετάστηκαν και βρέθηκαν υγιείς ή παρουσιάστηκε παθολογία που αντιμετωπίστηκε συντηρητικά. Δημογραφικά και άλλα δεδομένα για το συνολικό δείγμα του πληθυσμού που επισκέφθηκε το ιατρείο μαστού τη συγκεκριμένη 5ετία ελήφθησαν από παλαιότερη διπλωματική εργασία του εν λόγω προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών. Ο πληθυσμός που μελετήθηκε εντέλει αφορούσε τις γυναίκες που είχαν εξεργασία στο μαστό, είτε καλοήθη είτε κακοήθη, και η οποία αφαιρέθηκε χειρουργικά.

Για αυτές τις γυναίκες, εκτός από τα δεδομένα από τις καρτέλες παρακολούθησης του ΤΕΙ, ανασύρθηκαν οι φάκελοι από το αρχείο της χειρουργικής κλινικής, ανευρέθηκαν οι ιστολογικές εκθέσεις από το παθολογοανατομικό τμήμα του νοσοκομείου και αντλήθηκαν δημογραφικά δεδομένα και εργαστηριακές εξετάσεις από τη βάση υπολογιστικών δεδομένων και από το αρχείο του Γενικού Παναρκαδικού Νοσοκομείου Τρίπολης "Η Ευαγγελίστρια".

Καταγράφηκαν ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών, ο τόπος κατοικίας τους, ο λόγος προσέλευσης στο ιατρείο, η εμμηναρχή, η εμμηνόπαυση, η ηλικία πρώτης κύησης, ο αριθμός των κυήσεων, ο θηλασμός και άλλοι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση κακοήθειας και συσχετίστηκαν με την νοσολογική οντότητα που αυτές εμφάνισαν. Επίσης καταγράφηκαν οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση, συμπεριλαμβανομένης της κλινικής εξέτασης, απεικονιστικών μεθόδων, διεξαγωγής fna και η ιστολογική διάγνωση της εκάστοτε εξεργασίας. Επίσης καταγράφησαν οι τιμές των καρκινικών δεικτών που μετρήθηκαν προ

χειρουργικής εξαίρεσης της εξεργασίας. Όσον αφορά τις κακοήθειες, επιπλέον αποδελτιώθηκε το είδος της εξεργασίας και το grade αυτής.

Η πλειοψηφία των γυναικών κατοικούσαν στο νομό Αρκαδίας και ο τόπος κατοικίας τους κατηγοριοποιήθηκε βάσει αστικότητας, σε αστική, ημιαστική και αγροτική περιοχή, όπως προκύπτει από τα δεδομένα της απογραφής πληθυσμών του έτους 2011, βασιζόμενοι και στο «Μεθοδολογικό σημείωμα της έρευνας κάλυψης της απογραφής πληθυσμού-κατοικιών 2011». Σύμφωνα με το ανωτέρω έγγραφο, ως αστική ορίζεται η Δημοτική ή Τοπική Κοινότητα με πληθυσμό πάνω από 10.000 κατοίκους, ημιαστική αυτή με 2.000 έως 9.999 κατοίκους και τέλος αγροτική αυτή με πληθυσμό μέχρι 1.999 κατοίκους.

Για τη διεξαγωγή της εν λόγω μελέτης κατατέθηκε αίτηση προς το επιστημονικό συμβούλιο του Γενικού Παναρκαδικού Νοσοκομείου Τρίπολης "Η Ευαγγελίστρια" και προς την 6^η ΥΠΕ στην οποία υπάγεται το ανωτέρω νοσοκομείο και ελήφθη γραπτή συγκατάθεση και από τους δύο φορείς που αφορούσε τη συλλογή των δεδομένων, την επεξεργασία τους και τη συγγραφή της εν λόγω μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας, πάντα διαφυλάσσοντας την ανωνυμία του δείγματος και σεβόμενοι ευαίσθητα προσωπικά δεδομένα.

Μετά την ολοκλήρωση της καταγραφής, τέθηκαν τα ερευνητικά ερωτήματα της μελέτης και έγινε στατιστική επεξεργασία και ανάλυση των δεδομένων με τη βοήθεια του προγράμματος SPSS και τη χρήση παραμετρικών και μη παραμετρικών ελέγχων και ορίστηκε η στατιστική σημαντικότητα σε $P < 0,05$.

Χρονοδιάγραμμα διπλωματικής διατριβής

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου, Τμήμα Νοσηλευτικής και στο Γενικό Παναρκαδικό Νοσοκομείο Τρίπολης «Η Ευαγγελίστρια» σε συνεργασία με το «Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου, Σχολή Επιστημών Ανθρώπινης Κίνησης και Ποιότητας Ζωής, Τμήμα Νοσηλευτικής» στα πλαίσια διεξαγωγής της διπλωματικής εργασίας με θέμα «Πρόληψη του καρκίνου μαστού σε δευτεροβάθμιο νοσοκομείο», για την ολοκλήρωση του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών «Διοίκηση Μονάδων Υγείας και Διαχείριση Κρίσεων».

Για την ολοκλήρωση του έργου ακολουθήθηκαν οι ακόλουθες φάσεις:

Α φάση : Συλλογή των δεδομένων

Β φάση : Ανάλυση και στατιστική επεξεργασία

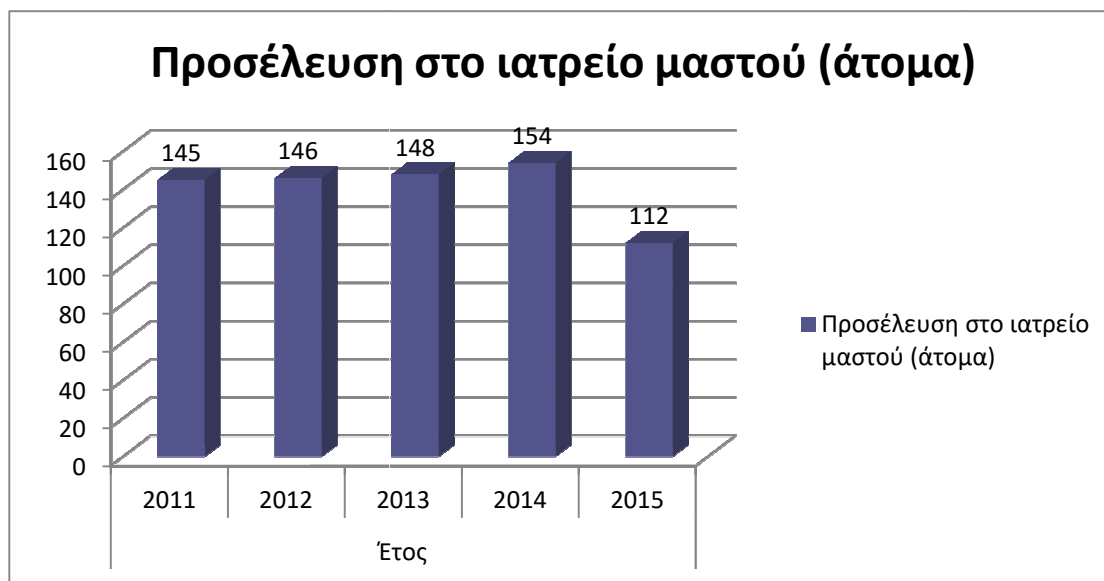
Γ φάση : Συγγραφή της διπλωματικής διατριβής

Αποτελέσματα

Περιγραφική ανάλυση

Κατά το χρονικό διάστημα της 5ετίας 2011 – 2015, επισκέφθηκαν το ιατρείο μαστού του Γενικού Παναρκαδικού Νοσοκομείου Τρίπολης «Η Ευαγγελίστρια» συνολικά 705 γυναίκες.

Αναλυτικά η προσέλευση παρουσιάζεται στο γράφημα 1.



Γράφημα 1

Από αυτές τις γυναίκες, οι 99 παρουσίαζαν εξεργασία στο μαστό (14%), είτε καλοήθη είτε κακοήθη, και υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση και αφαίρεση της βλάβης. Από τις 99 γυναίκες, οι 50 (50,5%) διαγνώστηκαν με καρκίνο μαστού, βάσει ιστολογικής διάγνωσης, ενώ οι 49 (49,5%) με καλοήθεις παθήσεις. Μια εικόνα του αρχείου καταγραφής παρουσιάζεται στον πίνακα 1.

	Γυναίκες που εμφάνισαν καλοήθεια	Γυναίκες που εμφάνισαν κακοήθεια	Συνολικός πληθυσμός
Πλήθος	49	50	705
Μέσος όρος ηλικίας	39,88	70,4	54,7
Αστική περιοχή κατοικίας	30	17	390
Ημιαστική	5	11	186
Αγροτική	14	22	129
Παιδιά	35	45	614
Θηλασμός	27	36	473
Ορμονική υποκατάσταση	3	0	36
Αντισυλληπτικά	6	2	84
Μεγάλη δόση ακτινοβολίας	1	9	48
Ca ενδομητρίου-ωοθηκών	0	0	8
Ιστορικό ογκιδίου μαστού	1	4	18
Ιστορικό Ca μαστού	1	9	19
Ca μαστού μητέρα	1	2	32
Ca μαστού αδερφή	2	3	30
Βιοψία μαστού	7	19	69
Υπέρηχος	39	20	271
Μαστογραφία	30	49	526
Κλινική εξέταση	49	50	705
MRI μαστού	1	9	26
CT μαστού	0	4	8

Πίνακας 1

Καρκίνος μαστού

Από τον Πίνακα 2 παρατηρούμε ότι η πλειοψηφία των περιπτώσεων (34,0%) διαγνώστηκαν το 2014 ενώ τα υπόλοιπα έτη υπήρχε παρόμοιος αριθμός διαγνώσεων.

		Συχνότητα	Ποσοστό
Έτος	2011	8	16,0
	2012	8	16,0
	2013	7	14,0
	2014	17	34,0
	2015	10	20,0

Πίνακας 2

Από τον Πίνακα 3 παρατηρούμε ότι η μέση ηλικία των γυναικών με καρκίνο μαστού ήταν τα 70,40 (\pm 13,961) έτη. Η μικρότερη γυναίκα που διαγνώστηκε με καρκίνο ήταν 32 ετών ενώ η μεγαλύτερη ήταν 96 ετών. Το 44,0% των γυναικών διέμενε σε αγροτική περιοχή, το 34,0% σε αστική περιοχή ενώ το υπόλοιπο 22,0% διέμενε σε ημιαστική περιοχή.

		Συχνότητα	Ποσοστό
Ηλικία		70,40 (13,961)*	
Περιοχή κατοικίας	Αστική	17	34,0
	Ημιαστική	11	22,0
	Αγροτική	22	44,0

* μέση τιμή (τυπική απόκλιση)

Πίνακας 3

Από τον Πίνακα 4 παρατηρούμε ότι η μέση τιμή του δείκτη CEA ήταν 3,46 (\pm 7,363) ng/mL ενώ η μέση τιμή του δείκτη Ca 153 ήταν 22,70 (\pm 12,304) U/mL. Το αδενοκαρκίνωμα ήταν πορογενές στο 46,0% των περιπτώσεων ενώ στο 40,0% ήταν αδιευκρίνιστου τύπου. Στο 10,0% των περιπτώσεων η διάγνωση ήταν βλεννώδες καρκίνωμα, ενώ στο υπόλοιπο 4,0% των περιπτώσεων σωληνώδες. Στο 62,0% των περιπτώσεων έγινε λεμφαδενικός καθαρισμός. Στο 96,8% των περιπτώσεων που έγινε λεμφαδενικός καθαρισμός βρέθηκε τουλάχιστον ένας

διηθημένος από τη νόσο λεμφαδένας. Όσον αφορά τον προσδιορισμό του βαθμού κακοήθειας, σύμφωνα με το σύστημα Bloom & Richardson, το 53,5% των περιπτώσεων ανήκε στον βαθμό II, το 27,9% στον βαθμό I και το 18,6% ανήκε στον βαθμό III. Το μέσο σκορ ισούταν με 6,41 ($\pm 1,211$) μονάδες. Το χαμηλότερο σκορ ήταν 4 ενώ το υψηλότερο 9.

		Συχνότητα	Ποσοστό
CEA (ng/mL)		3,46 ($\pm 7,363$)*	
Ca 153 (U/mL)		22,70 ($\pm 12,304$)*	
Αδενοκαρκίνωμα	Πορογενές	23	46,0
	Βλεννώδεις	5	10,0
	Σωληνώδεις	2	4,0
	Αδιευκρίνιστου τύπου	20	40,0
Λεμφαδενικός καθαρισμός	Όχι	19	38,0
	Ναι	31	62,0
pN	Όχι	1	3,2
	Ναι	30	96,8
Grade (Bloom & Richardson)	I	12	27,9
	II	23	53,5
	III	8	18,6
Score		6,41 ($\pm 1,211$)*	

* μέση τιμή (τυπική απόκλιση)

Πίνακας 4

Καλοήθειες παθήσεις

Από τον Πίνακα 5 παρατηρούμε ότι η πλειοψηφία των καλοηθών παθήσεων (30,6%) διαγνώσθηκαν το 2014 ενώ το 2015 διαγνώσθηκε το 28,8% των περιπτώσεων. Το 2012 διαγνώσθηκε το 22,4% ενώ τα υπόλοιπα έτη υπήρχε μικρότερος αριθμός διαγνώσεων.

		Συχνότητα	Ποσοστό
Έτος	2011	5	10,2
	2012	11	22,4
	2013	4	8,2
	2014	15	30,6
	2015	14	28,6

Πίνακας 5

Από τον Πίνακα 6 παρατηρούμε ότι η μέση ηλικία των γυναικών με καλοήθη πάθηση ήταν τα 39,88 (14,173) έτη. Η μικρότερη γυναίκα που διαγνώσθηκε με καλοήθη πάθηση και χειρουργήθηκε ήταν 20 ετών ενώ η μεγαλύτερη ήταν 76 ετών. Το 61,2% των γυναικών διέμενε σε αστική περιοχή. Το 28,6% διέμενε σε αγροτική περιοχή ενώ το υπόλοιπο 10,2% σε ημιαστική περιοχή.

		Συχνότητα	Ποσοστό
Ηλικία		39,88 (14,173)*	
Περιοχή κατοικίας	Αστική	30	61,2
	Ημιαστική	5	10,2
	Αγροτική	14	28,6

* μέση τιμή (τυπική απόκλιση)

Πίνακας 6

Από τον Πίνακα 7 παρατηρούμε ότι η μέση τιμή του δείκτη CEA ήταν 1,82 (\pm 1,679) ng/mL ενώ η μέση τιμή του δείκτη Ca 153 ήταν 15,16 (\pm 4,724) U/mL. Στο 26,5% των γυναικών διαγνώσθηκε ινοκυστική νόσος ενώ στο 44,9% των γυναικών δε διαγνώσθηκε ινοαδένωμα. Στο 26,5% των γυναικών διαγνώσθηκε ενδοσωληνώδες ινοαδένωμα, στο 16,3% διαγνώσθηκε

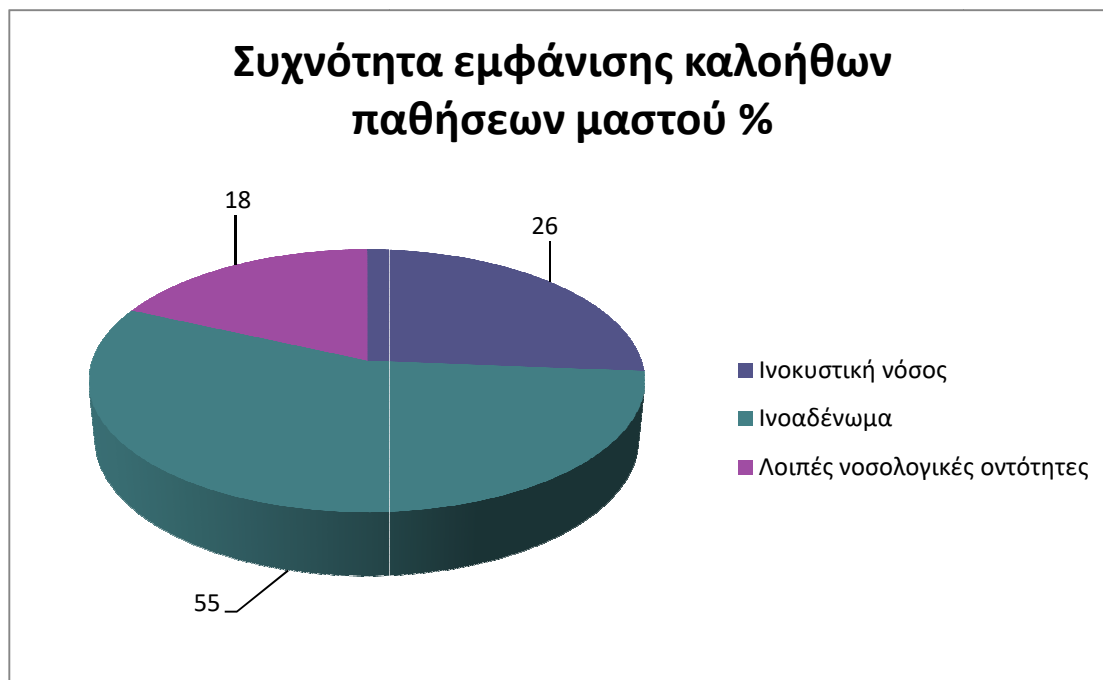
περισωληνώδες ινοαδένωμα ενώ στο 12,2% διαγνώσθηκε ινοαδένωμα αδιευκρίνιστου ή μικτού τύπου.

		Συχνότητα	Ποσοστό
CEA (ng/mL)		1,82 (\pm 1,679)*	
Ca 153 (U/mL)		15,16 (\pm 4,724)*	
Ινοκυστική νόσος	Όχι	36	73,5
	Ναι	13	26,5
Ινοαδένωμα	Όχι	22	44,9
	Ενδοσωληνώδες	13	26,5
	Περισωληνώδες	8	16,3
	Μικτού τύπου	6	12,2

* μέση τιμή (τυπική απόκλιση)

Πίνακας 7

Συνολικά 13 γυναίκες διαγνώστηκαν με ινοκυστική νόσο σε διάστημα 5 ετίας, 27 με ινοαδένωμα όλων των τύπων και 9 με άλλες καλοήθεις νόσους του μαστού. Τα αντίστοιχα ποσοστά φαίνονται στο γράφημα 2.



Συσχετίσεις

Από τον Πίνακα 8 παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και της διάγνωσης (Mann-Whitney U = 186,0; $p < 0,001$). Οι γυναίκες με καρκίνο μαστού είχαν σχεδόν διπλάσια μέση ηλικία από τις γυναίκες με καλοήθειες παθήσεις.

		N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	p-value
Διάγνωση	Καρκίνος μαστού	50	70,40	13,961	<0,001
	Καλοήθειες παθήσεις	49	39,88	14,173	

Πίνακας 8

Από τον Πίνακα 9 παρατηρούμε ότι δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της γεωγραφικής περιοχής (αγροτική έναντι μη αγροτική περιοχή) και της διάγνωσης (Pearson's $\chi^2 = 2,546$; $p = 0,111$).

		Διάγνωση		p-value
		Καρκίνος μαστού	Καλοήθειες παθήσεις	
Περιοχή	Μη αγροτική	28	35	0,111
	Αγροτική	22	14	

Πίνακας 9

Στις γυναίκες με καρκίνο μαστού, το 86,0% των περιπτώσεων είχε φυσιολογικές τιμές του δείκτη CEA. Το 82,0% των περιπτώσεων είχε φυσιολογικές τιμές του δείκτη Ca 153. Προέκυψε ότι οι δύο καρκινικοί δείκτες είναι ελαφρώς θετικά συσχετισμένοι (Pearson's $r = 0,324$; $p = 0,022$).

Από τον Πίνακα 10 παρατηρούμε ότι ο τύπος αδενοκαρκινώματος δεν συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την ηλικία των γυναικών με καρκίνο μαστού (Mann-Whitney U = 186,0; $p = 0,283$).

		N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	p-value
Τύπος αδenoκαρκινώματος	Πορογενή	23	72,13	13,525	0,283
	Αδιευκρίνιστου τύπου	20	67,65	12,347	

Πίνακας 10

Όσον αφορά τη σχέση μεταξύ του grade (στις γυναίκες με κακοήθειες) με την ηλικία των ασθενών, από τον Πίνακα 11 προκύπτει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση (Kruskal Wallis $\chi^2 = 1,297$; $p = 0,523$).

		N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	p-value
Grade (Bloom & Richardson)	I	12	74,75	13,018	0,523
	II	23	67,87	15,416	
	III	8	69,00	11,699	

Πίνακας 11

Από τον Πίνακα 12 παρατηρούμε ότι, όσον αφορά τις γυναίκες με καρκίνο μαστού, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της αιτίας προσέλευσης στο ιατρείο και της ιστολογικής διάγνωσης (Pearson's $\chi^2 = 2,659$; $p = 0,447$).

		Ιστολογική διάγνωση				p-value
		Πορογενές	Βλεννώδες	Σωληνώδες	Αδιευκρίνιστου τύπου	
Επίσκεψη στο ιατρείο	Συμπτωματολογία	16	5	2	14	0,447
	Προληπτικός έλεγχος	5	0	0	6	

Πίνακας 12

Όσον αφορά τις γυναίκες με καλοήθειες παθήσεις, από τον Πίνακα 13 παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της αιτίας προσέλευσης στο ιατρείο και της ιστολογικής διάγνωσης (Pearson's $\chi^2 = 7,232$; $p = 0,300$).

		Ιστολογική διάγνωση							p-value
		Ινοκυστική νόσος	Ενδοσωληνώδεις ινοαδένομα	Περισωληνώδεις ινοαδένομα	Ινοαδένομα	Απόστημα	Αιμάτωμα	Θήλωμα	
Επίσκεψη στο ιατρείο	Συμπτωματολογία	7	8	5	2	2	0	2	0,300
	Προληπτικός έλεγχος	10	5	3	4	0	1	0	

Πίνακας 13

Γενικά, δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της επίσκεψης στο ιατρείο και της διάγνωσης (Pearson's $\chi^2 = 0,034$; $p = 0,854$), όπως φαίνεται στον Πίνακα 14.

		Διάγνωση		p-value
		Καρκίνος μαστού	Καλοήθειες παθήσεις	
Επίσκεψη στο ιατρείο	Συμπτωματολογία	13	13	0,854
	Προληπτικός έλεγχος	37	34	

Πίνακας 14

Από τον Πίνακα 15 προκύπτει ότι προληπτικούς ελέγχους έκανε το 38,0% των γυναικών με καρκίνο μαστού και το 36,7% των γυναικών με καλοήθειες παθήσεις. Η διαφορά στα ποσοστά δεν είναι στατιστικά σημαντική (Pearson's $\chi^2 = 0,020$; $p = 0,887$).

		N	Ποσοστό	p-value
Διάγνωση	Καρκίνος μαστού	50	38,0	0,887
	Καλοήθειες παθήσεις	49	36,7	

Πίνακας 15

Όσον αφορά την σχέση μεταξύ της αιτιολογία προσέλευσης στο ιατρείο με το grade, από τον Πίνακα 16 παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση (Pearson's $\chi^2 = 3,404$; $p = 0,182$).

		Αιτιολογία προσέλευσης		p-value
		Συμπτωματολογία	Προληπτικός έλεγχος	
Grade (Bloom & Richardson)	I	10	1	0,182
	II	15	8	
	III	7	1	

Πίνακας 16

Από τον Πίνακα 17 παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της διάγνωσης και της ηλικίας διάγνωσης (Mann-Whitney $U = 192,0$; $p = 0,072$).

		N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	p-value
Διάγνωση	Καρκίνος μαστού	44	49,89	4,368	0,072
	Καλοήθειες παθήσεις	13	51,77	2,386	

Πίνακας 17

Από τον Πίνακα 18 παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της διάγνωσης και της ηλικίας πρώτης κύησης (Mann-Whitney $U = 783,0$; $p = 0,965$).

		N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	p-value
Διάγνωση	Καρκίνος μαστού	45	23,42	4,314	0,965
	Καλοήθειες παθήσεις	35	23,63	4,628	

Πίνακας 18

Αντίθετα, από τον Πίνακα 19 παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της διάγνωσης και του αριθμού των παιδιών (Mann-Whitney $U = 783,0$; $p = 0,965$). Κατά μέσο όρο, οι γυναίκες με καρκίνο μαστού έχουν σχεδόν ένα παιδί περισσότερο από τις γυναίκες με καλοήθειες παθήσεις (2,5 έναντι 1,7).

		N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	p-value
Διάγνωση	Καρκίνος μαστού	50	2,500	1,5286	0,002
	Καλοήθειες παθήσεις	49	1,653	1,4797	

Πίνακας 19

Από τον Πίνακα 20 παρατηρούμε ότι η διάγνωση συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την μεγάλη δόση ακτινοβολίας (Pearson's $\chi^2 = 6,941$; $p = 0,008$) και με το θετικό ιστορικό καρκίνου μαστού (Pearson's $\chi^2 = 6,941$; $p = 0,008$). Τα άτομα που διαγνώστηκαν με καρκίνο μαστού είχαν δεχθεί μεγάλη δόση ακτινοβολίας και είχαν ιστορικό καρκίνου μαστού.

		Διάγνωση		p-value
		Ca μαστού	Καλοήθειες παθήσεις	
Μεγάλη δόση ακτινοβολίας	Όχι	41	48	0,008
	Ναι	9	1	
Ca ενδομητρίου-ωοθηκών	Όχι	50	49	NC
	Ναι	0	0	
Ιστορικό ογκιδίου μαστού	Όχι	46	48	0,176
	Ναι	4	1	
Ιστορικό Ca μαστού	Όχι	41	48	0,008
	Ναι	9	1	
Ca μαστού μητέρα	Όχι	48	48	0,570
	Ναι	2	1	
Ca μαστού αδερφή	Όχι	47	47	0,663
	Ναι	3	2	

Πίνακας 20

Όσον αφορά την συσχέτιση της διάγνωσης με τον θηλασμό και την διάρκεια του θηλασμού, από τους Πίνακες 21 και 22, αντίστοιχα, παρατηρούμε ότι η διάγνωση δεν συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τον θηλασμό (Pearson's $\chi^2 = 3,054$; $p = 0,081$) αλλά ούτε και με την διάρκεια θηλασμού (Mann-Whitney $U = 468,0$; $p = 0,801$).

		Διάγνωση		p-value
		Ca μαστού	Καλοήθειες παθήσεις	
Θηλασμός	Όχι	14	22	0,081
	Ναι	36	27	

Πίνακας 21

		N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	p-value
Διάγνωση	Ca μαστού	36	11,65	14,447	0,801
	Καλοήθειες παθήσεις	27	11,06	10,307	

Πίνακας 22

Στο σύνολο των γυναικών, 40 (40,4%) γυναίκες είχαν κάνει μόνο μαστογραφία, 20 (20,2%) είχαν κάνει μόνο υπέρηχο και 39 (39,4%) είχαν κάνει τόσο μαστογραφία όσο και υπέρηχο είτε ως προληπτικό έλεγχο είτε για τις ανάγκες της διάγνωσης.

Στις γυναίκες με Ca μαστού, 30 (60,0%) γυναίκες είχαν κάνει μόνο μαστογραφία, 1 (2,0%) είχε κάνει μόνο υπέρηχο και 19 (38,0%) είχαν κάνει τόσο μαστογραφία όσο και υπέρηχο.

Στις γυναίκες με καλοήγη πάθηση του μαστού, 10 (20,4%) γυναίκες είχαν κάνει μόνο μαστογραφία, 19 (38,8%) μόνο υπέρηχο και 20 (40,8%) είχαν κάνει τόσο μαστογραφία όσο και υπέρηχο.

Όσον αφορά τις γυναίκες με καλοήθειες παθήσεις, από τον Πίνακα 23, παρατηρούμε ότι η διεξαγωγή μαστογραφίας δε συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με το εύρημα της ιστολογικής εξέτασης (Pearson's $\chi^2 = 10,936$; $p = 0,090$). Επειδή οι 49 από τις 50 γυναίκες με Ca μαστού είχαν κάνει μαστογραφία, δεν μπορεί να ελεγχθεί η ύπαρξη σχέσης μεταξύ της διεξαγωγής μαστογραφίας και του ευρήματος της ιστολογικής εξέτασης.

		Μαστογραφία		p-value
		Όχι	Ναι	
Εύρημα ιστολογικής εξέτασης	Ινοκυστική νόσος	4	13	0,090
	Ενδοσωληνώδες ινοαδένωμα	4	9	
	Περισωληνώδες ινοαδένωμα	5	3	
	Ινοαδένωμα	2	4	
	Απόστημα	2	0	
	Αιμάτωμα	0	1	
	Θήλωμα	2	0	

Πίνακας 23

Το 26,3% του συνόλου των γυναικών είχε κάνει fna.

Συζήτηση

Στην Ελλάδα στις γυναίκες, δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο, είναι ο καρκίνος του μαστού μετά τον καρκίνο του πνεύμονα. Κάθε χρόνο υπολογίζεται πως γίνονται 4.500 νέες διαγνώσεις. Κάθε 2,5 ώρες διαγιγνώσκεται ένα νέο περιστατικό, ενώ κάθε 6 ώρες μια γυναίκα πεθαίνει από τη νόσο. Η πρόληψη αποτελεί την καλύτερη θεραπεία. Παρόλο το μικρό ποσοστό προληπτικών ελέγχων που γίνονται στην Ελλάδα, 6% των Ελληνίδων που υποβάλλονται σε προληπτικό έλεγχο ενημερώνονται για την ύπαρξη νόσου έγκαιρα και προβαίνουν στην απαραίτητη θεραπεία αντιμετωπίζοντας τη νόσο με επιτυχία. Λυπηρό βέβαια είναι το ποσοστό αυτό σε σύγκριση με Ευρωπαϊκά δεδομένα που το αντίστοιχο ποσοστό είναι μεγαλύτερο του 60%. Σύμφωνα με την Εθνική Έρευνα Υγείας για το έτος 2009, 5 στις 10 γυναίκες ηλικίας 15 ετών και άνω και 7 στις 10 γυναίκες 35-54 ετών (66,83%) είχαν υποβληθεί έστω μια φορά σε προληπτικό μαστογραφικό έλεγχο. 6 στις 10 γυναίκες (55,99%) έκαναν μαστογραφία προληπτικά με δική τους πρωτοβουλία, 3 στις 10 (28,33%) μετά από συμβουλή ιατρού, ενώ 1 στις 10 (2,29%) συμμετείχε σε πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου.

Από αρκετές μελέτες φαίνεται πως η θνησιμότητα από καρκίνο διαφοροποιείται μεταξύ των γεωγραφικών διαμερισμάτων της χώρας, στοιχείο που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Επίσης παρατηρείται πως άτομα χαμηλότερου κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου έχουν μειωμένη πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας, με αποτέλεσμα ανεπαρκή πρόληψη, διάγνωση του καρκίνου σε πιο προχωρημένα στάδια και πλημμελή θεραπεία σύμφωνα με τα επιδημιολογικά δεδομένα από το «Εθνικό Σχέδιο Δράσης για τον Καρκίνο 2008-2012». Μια πρόσφατη, τέλος, μελέτη έδειξε ότι η αποφεύξιμη θνησιμότητα μειώθηκε κατά 30,5% μεταξύ των περιόδων 1980-1984 και 2000-2007, γεγονός που εν μέρει αποδίδεται στη βελτίωση των υπηρεσιών υγείας.

Ο καρκίνος του μαστού γενικά εντοπίζεται συχνότερα στα ανώτερα κοινωνικά στρώματα σε αντίθεση με άλλα νεοπλάσματα όπως του πνεύμονα, του στομάχου και του οισοφάγου. Τα μέχρι σήμερα επιστημονικά δεδομένα δείχνουν πως ο μαστογραφικός έλεγχος μπορεί να μειώσει τη θνησιμότητα σε γυναίκες έως και 35% (IARC 2008). Ωστόσο, σύμφωνα με

ανεπίσημα στοιχεία μόλις το 40-50% των γυναικών που πρέπει να κάνει κλινικό έλεγχο για καρκίνο του μαστού ελέγχεται.

Ο καρκίνος του μαστού δεν προλαμβάνεται ακόμα πρωτογενώς, διότι δε γνωρίζουμε ακόμα τον παράγοντα δημιουργίας του, αλλά δευτερογενώς με έγκαιρη διάγνωση, πρόληψη και θεραπεία. Η δευτερογενής πρόληψη περιλαμβάνει αυτοεξέταση, κλινική εξέταση από ιατρό και μαστογραφία. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της American Cancer Society, όλες οι γυναίκες μετά την ηλικία των 40 ετών πρέπει να κάνουν μαστογραφία ετησίως μέχρι το τέλος της ζωής τους. Όσον αφορά γυναίκες στη 2^η και 3^η δεκαετία της ζωής τους, κάθε 3 χρόνια πρέπει να διεξάγεται κλινική εξέταση μαστών από εξειδικευμένο προσωπικό, κάτι που αφορά και τις γυναίκες άνω των 40 ετών, με τη διαφορά πως σε αυτές επιβάλλεται να διεξάγεται κάθε χρόνο. Τέλος οι ίδιες οι γυναίκες πρέπει να γνωρίζουν τους μαστούς τους, τη φυσιολογική όψη και υφή τους και να αναφέρουν όποιες αλλαγές παρατηρούν στο θεράποντα ιατρό τους. Απαιτείται τακτική αυτοεξέταση με προτεινόμενη ηλικία έναρξης τα 20 έτη. Στις περιπτώσεις εκείνες που υπάρχει έντονο οικογενειακό ιστορικό, γενετική προδιάθεση ή άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες, πρέπει να γίνεται περαιτέρω έλεγχος (πέραν της μαστογραφίας) [171], είτε να ξεκινά ο ετήσιος έλεγχος σε μικρότερη ηλικία [172].



Η μαστογραφία αποτελεί την κλασική μέθοδο απεικόνισης και μέθοδο εκλογής για τον προληπτικό έλεγχο του πληθυσμού. Η ευαισθησία της μεθόδου κυμαίνεται γύρω στο 90%, εξαρτώμενη από το μέγεθος της νόσου, τον ιστολογικό τύπο, την πυκνότητα του μαστικού αδένα, την ποιότητα των εικόνων και την εμπειρία του ακτινοδιαγνώστη. Η ειδικότητα της μεθόδου επίσης ποικίλλει.



Όσον αφορά το υπερηχογράφημα μαστών, ενδείκνυται ως συμπληρωματική μέθοδος της μαστογραφίας σε γυναίκες με πυκνούς μαστούς και σε γυναίκες με ενθέματα [173]. Επίσης συνίσταται για γυναίκες μικρότερες των 35 ετών ή στο πλαίσιο ισχυρής υποψίας για καρκίνο, σε συνδυασμό με μαστογραφία και κλινική εξέταση (τριπλός έλεγχος) [112]. Η μαγνητική τομογραφία παρέχει περαιτέρω χρήσιμες πληροφορίες σε περίπτωση εξεργασίας, είτε χρησιμοποιείται για προληπτική διερεύνηση σε περιπτώσεις που η ασθενής φέρει τα ογκογονίδια BRCA1 και 2 [127].



Σε αυτά τα πλαίσια, το Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης μαζί με τη Γενική Γραμματεία Δημόσιας Υγείας έχει θεσπίσει το Εθνικό Σχέδιο Δράσης για τον Καρκίνο (2011-2015). Σύμφωνα με αυτό, έχουν καταρτιστεί άξονες παρέμβασης όσον αφορά την πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση των νεοπλασμάτων μέσω ανάπτυξης εθνικών προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνο του μαστού, όπως επίσης και του τραχήλου της μήτρας, και αύξησης της συμμετοχής του πληθυσμού σε δράσεις και προγράμματα ατομικού και ομαδικού προσυμπτωματικού ελέγχου (δευτερογενής πρόληψη). Η όλη διαδικασία των προσυμπτωματικών ελέγχων θα γίνεται βάσει επιστημονικά τεκμηριωμένων ιατρικών πρωτοκόλλων και κατευθυντήριων οδηγιών, με παράλληλη πιστοποίηση των μονάδων και των υπηρεσιών. Τέλος έχει θεσπιστεί η ίδρυση κέντρων αναφοράς για τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού και η δημιουργία εξειδικευμένου κέντρου θεραπευτικής αντιμετώπισης καρκίνου του μαστού στο νοσοκομείο «Έλενα Βενιζέλου».

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, παρατηρείται σταθερή προσέλευση κατ' έτος στο ιατρείο μαστού, είτε στα πλαίσια διεξαγωγής προληπτικού ελέγχου είτε στα πλαίσια διερεύνησης συμπτωματολογίας. Αυτή η προσέλευση είναι περίπου 150 γυναίκες το χρόνο, αριθμός μικρός για τον πληθυσμό του νομού Αρκαδίας (86.820 κάτοικοι σύμφωνα με την απογραφή του 2011). Από το σύνολο των γυναικών που προσήλθαν, 14% κατά την προσέλευσή τους διεγνώσθησαν με εξεργασία στο μαστό και χειρουργήθηκαν. Αυτό το ποσοστό καταρχήν, έμμεσα υποδηλώνει πλημμελή διεξαγωγή προσυμπτωματικών ελέγχων από τον πληθυσμό που το συγκεκριμένο ιατρείο εξυπηρετεί. Επίσης, από το σύνολο των

γυναικών που διαγνώστηκαν με εξεργασία μαστού και χειρουργήθηκαν, παρατηρείται μια τάση προσέλευσης στο ιατρείο λόγω συμπτωματολογίας και όχι διάγνωσης στα πλαίσια προληπτικού ελέγχου, χωρίς αυτό το ποσοστό σύμφωνα με την ανάλυση να είναι στατιστικά σημαντικό.

Το έτος 2014 παρατηρείται διπλάσια συχνότητα διάγνωσης καρκίνου του μαστού και αύξηση διαγνώσεων και χειρουργικών εξαιρέσεων όσον αφορά τις καλοήθεις παθήσεις. Δεν υπάρχει σαφής αιτιολογία από τις βάσεις δεδομένων που μελετήθηκαν για αυτό το φαινόμενο, ούτε αυτά τα ποσοστά συνάδουν με άλλα δεδομένα από την ελληνική ή παγκόσμια βιβλιογραφία για το έτος αυτό. Ίσως η οικονομική κρίση που είχε προηγηθεί τα παρελθόντα έτη είχε οδηγήσει σε αμέλεια διεξαγωγής προληπτικών ελέγχων. Επίσης με την περαιτέρω πτώση του εισοδήματος, πολλές γυναίκες κατέφυγαν στο δημόσιο φορέα για διερεύνηση της συμπτωματολογίας τους ή/και αντιμετώπιση.

Άλλο παράδοξο της μελέτης μας αποτελεί η μεγάλη ηλικία των ασθενών με καρκίνο του μαστού, μέσος όρος ηλικίας που δε συνάδει με τη βιβλιογραφία σύμφωνα με την οποία η μέση ηλικία εμφάνισης του καρκίνου του μαστού είναι τα 60 έτη [81]. Η μεγάλη ηλικία διάγνωσης, το προχωρημένο στάδιο διάγνωσης και η αγροτική περιοχή κατοικίας ίσως εξηγούν αυτή την παρατήρηση. Ο μέσος όρος ηλικίας που εμφανίζεται στη μελέτη μας, οφείλεται σε παραμελημένες, μεγάλης ηλικίας γυναίκες που διαμένουν σε αγροτικές περιοχές. Εδώ τίθεται και το ερώτημα της διαχείρισης περιστατικών με μικρό προσδόκιμο επιβίωσης. Η μελέτη μας περιλαμβάνει ασθενή 96 ετών που χειρουργήθηκε και διαγνώστηκε με κακοήθεια. Ίσως αν υπήρχε η δυνατότητα στο νοσοκομείο της Τρίπολης, να ήταν προτιμητέα η παρηγορητική ακτινοθεραπεία έναντι της διεξαγωγής ολικής μαστεκτομής. Τέλος, φαίνεται να υπολείπονται του δείγματος της μελέτης νεαρές γυναίκες στις οποίες να διεγνώσθη καρκίνος του μαστού. Πιθανόν μικρότερης ηλικίας γυναίκες, μεσαίου και υψηλού κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου, να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται ιδιωτικά, λαμβανομένου υπόψη πως η μελέτη διεξάγεται σε μια μικρή κοινωνία και ένα επαρχιακό νοσοκομείο.

Τέλος αξίζει να αναφερθεί πως 44% των γυναικών που αντιμετωπίστηκαν από το ιατρείο μαστού κατοικούσαν σε αγροτικές περιοχές, δημογραφικά παράδοξο για το νομό Αρκαδίας.

Σύμφωνα με την απογραφή του 2011, από τους 86.820 κατοίκους του νομού, το μεγαλύτερο ποσοστό, περίπου 50.000, ήταν κάτοικοι αστικών και ημιαστικών περιοχών, με τις αγροτικές περιοχές να είναι αραιοκατοικημένες, εξαιτίας του γεωγραφικού ανάγλυφου του νομού. Συνεπώς αυτό το ποσοστό εμφάνισης εξεργασιών μαστού από τους κατοίκους αγροτικών περιοχών κάνει επιτακτική την ανάγκη προαγωγής της πρόληψης, ενημέρωσης και διεξαγωγής προγραμμάτων προσυμπτωματικών ελέγχων στην ύπαιθρο.

Όσον αφορά τις κακοήθεις εξεργασίες, ο πιο συχνά ανευρισκόμενος τύπος ήταν το πορογενές διηθητικό καρκίνωμα, με δεύτερο σε συχνότητα το μικτού ή αδιευκρίνιστου τύπου. Τα ευρήματα αυτά συνάδουν με συναφείς μελέτες, σύμφωνα με τις οποίες το πορογενές καρκίνωμα είναι ο πιο συνήθης τύπος και ανιχνεύεται σε ποσοστό έως και 75% [65].

Στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων στις οποίες διεξήχθη λεμφαδενικός καθαρισμός, βρέθηκε έστω ένας διηθημένος λεμφαδένας. Δεν υπάρχουν πληροφορίες όσον αφορά τα κριτήρια με τα οποία επιλέχθηκαν οι ασθενείς στις οποίες έγινε λεμφαδενικός καθαρισμός ή όχι. Από την ανάλυση επίσης προκύπτει πως το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών τη χρονική στιγμή της χειρουργικής εξαίρεσης του όγκου είχε grade II καρκίνωμα, συμβατό εύρημα με την ανεύρεση λεμφαδενικών μεταστάσεων στην πλειονότητα των ασθενών. Αξιοσημείωτη επίσης και η ύπαρξη φυσιολογικών τιμών στους καρκινικούς δείκτες του δείγματος παρόλη την παρουσία εξεργασιών με grade >I.

Στις καλοήθεις εξεργασίες, ο μέσος όρος ηλικίας των γυναικών ήταν τα 40 έτη, ηλικία που συμφωνεί με το εύρος ηλικίας εμφάνισης καλοηθών παθήσεων μαστού που είναι τα 20-50 έτη [65]. Επίσης, συμβατό με τα δημογραφικά του νομού (αστική, ημιαστική, αγροτική περιοχή), παρουσιάζεται το ποσοστό του δείγματος που διεγνώσθη με καλοήθεια. Το μεγαλύτερο ποσοστό των γυναικών από τις οποίες εξαιρέθηκε καλοήθης εξεργασία, βάσει ιστολογικής διάγνωσης, αυτή ήταν ινοαδένωμα, εύρημα συμβατό με την επίπτωση της νόσου [25, 26, 65]. Η αυξημένη επίσης συχνότητα αφαίρεσης εξεργασιών που ήταν ινοαδενώματα είναι αναμενόμενη καταρχήν λόγω της συνηθέστερης μονήρους εντόπισης τους [25], των διαφοροδιαγνωστικών προβλημάτων που ενίοτε προκύπτουν και της απουσίας θορυβώδους συμπτωματολογίας (άλγος, φλεγμονή), χαρακτηριστικά ομοιάζοντα κακοήθων εξεργασιών [26].

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης μας, προέκυψε πως τακτικούς προληπτικούς ελέγχους έκανε το 38% των γυναικών που διαγνώστηκαν με καρκίνο και το 36,7% αυτών στις οποίες ανευρέθη καλοήθης εξεργασία, ποσοστά χαμηλότερα από τα επιδιωκόμενα στα πλαίσια πρωτογενούς πρόληψης της νόσου. Από τις γυναίκες που παρουσίασαν εξεργασία, δεν ανευρίσκεται στατιστικά σημαντική διαφορά στην αιτιολογία προσέλευσης στο ιατρείο. Ακόμα και στην περίπτωση ανεύρεσης εντέλει κακοήθειας, δεν παρουσιάζεται αυξημένο το ποσοστό αιτιολογίας προσέλευσης στο ιατρείο λόγω συμπτωματολογίας, ούτε στατιστικά σημαντική συσχέτιση αυτής της παραμέτρου με το grade. Ίσως το εύρημα αυτό εξηγείται λόγω των εξίσου θορυβωδών συμπτωμάτων των καλοηθών εξεργασιών μαστού.

Όσον αφορά το μαιευτικό ιστορικό των γυναικών, ανευρίσκεται θετική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού τελειόμηνων κύσεων και καρκίνου του μαστού, ενώ δεν ανευρίσκεται στατιστική σημαντικότητα μεταξύ διάγνωσης και ηλικίας πρώτης κύησης, δεδομένα αντικρουόμενα με αντίστοιχες μελέτες που ενοχοποιούν την ατεκνία και συσχετίζουν τη μεγάλη ηλικία πρώτης κύησης με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κακοήθειας στο μαστό [60, 62]. Ο θηλασμός και η διάρκεια θηλασμού, παρόλο που μελέτες αναφέρουν την πιθανή προστατευτική του δράση έναντι κακοήθων εξεργασιών, απέτυχε να συσχετιστεί.

Η έκθεση σε μεγάλη δόση ακτινοβολίας και το θετικό ιστορικό καρκίνου του μαστού παρουσίασαν θετική συσχέτιση με την εμφάνιση κακοήθειας στο μαστό, ευρήματα συμβατά με την προϋπάρχουσα βιβλιογραφία [76, 77, 87].

Όσον αφορά τις διαγνωστικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν, είτε ως προληπτικό μέτρο στα πλαίσια προσυμπτωματικού ελέγχου αρχικά και ανίχνευσαν εξεργασία, είτε για τη διερεύνηση των ογκόμορφων εξεργασιών μαστού που ανιχνεύθηκαν στα πλαίσια κλινικής εξέτασης ή αυτοεξέτασης μαστού, 40,4% των γυναικών είχαν κάνει μόνο μαστογραφία, 20,2% μόνο υπέρηχο και 39,4% διπλό έλεγχο. Το ποσοστό της μονής απεικόνισης μόνο με υπερηχογραφία ή και του διπλού ελέγχου (μαστογραφία και υπερηχογραφία), δικαιολογείται από το εύρος της ηλικιακής ομάδας (γυναίκες μικρότερες των 40 ετών), στις οποίες ενδείκνυται η υπερηχογραφία σε περιπτώσεις κυστικών μαζών που προσφέρει καλύτερη απεικόνιση του υγρού στοιχείου, όπως επίσης και καλύτερη ευκρίνεια σε

προεμμηνοπαυσιακούς μαστούς με περισσότερο αδενικό παρά λιπώδες στοιχείο [116]. Αντίθετα στις γυναίκες με κακοήθεια στο μαστό, λόγω της ηλικιακής ομάδας στην οποία εμφανίζεται πιο συχνά η νόσος (γυναίκες άνω των 40 ετών), η συντριπτική πλειοψηφία είχε υποβληθεί σε μαστογραφία, με ένα μικρό ποσοστό να έχει κάνει και υπερηχογραφία στα πλαίσια επιβεβαίωσης της διάγνωσης.

Τέλος μικρό είναι το ποσοστό των γυναικών που υπεβλήθησαν σε fna στα πλαίσια διάγνωσης (26,3%). Η αποφυγή αυτή της διαγνωστικής μεθόδου κρίνεται συνετή, αφού ως μέθοδος εμφανίζει πολλά ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα και η ευαισθησία της μεθόδου κυμαίνεται στο 80-90%, ανάλογα με την εμπειρία του κυτταρολόγου. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, τόσο η FNA όσο και η βιοψία ιστικού κυλίνδρου μπορεί να αποτύχουν να θέσουν ακριβή διάγνωση σε περιοχές με ετερογένεια [122-125]. Για αυτούς τους λόγους, η πιο αξιόπιστη διαγνωστική μέθοδος, που θέτει και οριστικά τη διάγνωση, είναι η ανοιχτή βιοψία και παθολογοανατομική εξέταση του εξαιρεθέντος όγκου [126].

Στους περιορισμούς της μελέτης που διεξαγάγαμε συμπεριλαμβάνονται:

- ο μικρός αριθμός του δείγματος
- το δείγμα ήταν στη συντριπτική πλειοψηφία κάτοικοι του νομού Αρκαδίας (χωροταξικός περιορισμός)
- δεν είχαμε πληροφορίες για το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο των ασθενών
- δεν υπήρχαν δεδομένα για προληπτικούς ελέγχους εκτός νοσοκομείου (ιδιωτικά ιατρεία, ακτινοδιαγνωστικά εργαστήρια, γυναικολογικό ιατρείο)
- δεν είχαμε πληροφορίες για την πορεία της νόσου των ασθενών ή/και για συμπληρωματικές θεραπείες που ακολουθήθηκαν

Συμπεράσματα

- Στην Ελλάδα στις γυναίκες, δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο είναι ο καρκίνος του μαστού.
- Ο καρκίνος του μαστού δεν προλαμβάνεται πρωτογενώς, αλλά δευτερογενώς με έγκαιρη διάγνωση, πρόληψη και θεραπεία.
- Παρόλο το μικρό ποσοστό προληπτικών ελέγχων, 6% των Ελληνίδων που υποβάλλονται σε προληπτικό έλεγχο ενημερώνονται για την ύπαρξη νόσου έγκαιρα και προβαίνουν στην απαραίτητη θεραπεία αντιμετωπίζοντας τη νόσο με επιτυχία.
- Η θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού ποικίλει ανά την Ελληνική επικράτεια και σχετίζεται με μειωμένη πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας, με αποτέλεσμα ανεπαρκή πρόληψη, διάγνωση του καρκίνου σε πιο προχωρημένα στάδια και πλημμελή θεραπεία.
- Η μαστογραφία αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την ανίχνευση όγκων του μαζικού αδένου, και ειδικά για γυναίκες άνω των 40, για τις οποίες αποτελεί και τη μέθοδο εκλογής στα πλαίσια προληπτικού ελέγχου.

Το Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης μαζί με τη Γενική Γραμματεία Δημόσιας Υγείας μέσω του Εθνικού Σχεδίου Δράσης για τον Καρκίνο (2011-2015) που αφορά την πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση των νεοπλασμάτων μέσω ανάπτυξης εθνικών προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνο του μαστού, επιδεικνύει σημαντικό έργο στην κατεύθυνση της πρόληψης, μέσω της βελτίωσης πρόσβασης στις υπηρεσίες υγείας.

Στόχος για το μέλλον πρέπει να είναι η καθολική διενέργεια προσυμπτωματικών ελέγχων πληθυσμού μέσω της ενημέρωσης των γυναικών, της οργάνωσης παρεμβάσεων, της αποστολής κινητών μονάδων για διεξαγωγή δωρεάν ελέγχων ακόμα και στις πιο απομακρυσμένες περιοχές, της εύκολης πρόσβασης σε υπηρεσίες υγείας, με τελικό στόχο την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού.

Βιβλιογραφία

1. D, I.M.Λ.a.G., *Σύγχρονος τρόπος διερευνήσεως των προβλημάτων του μαστού*. Ιατρ Επιθ Εν Δυναμ, 1981. **15**: p. 1-7.
2. Λ, I.M., Απλή και τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή, in *Σύγχρονη Μαστολογία*, Contemko ΕΠΕ.
3. Harris JR, H.S., Camellos GP, Fisher B, *Cancer of the breast*. Cancer.Principles and Practice of Oncology, 2004.
4. Παπανικολάου, Ν., *Γυναικολογία*. 1987.
5. Anderson JR, P.M., Spread to the nipple and areolar in carcinoma of the breast. *Ann Surg*, 1979.
6. Harold, K.L., et al., Comparison of ultrasonic energy, bipolar thermal energy, and vascular clips for the hemostasis of small-, medium-, and large-sized arteries. *Surg Endosc*, 2003. **17**(8): p. 1228-30.
7. Janeway CA, T.P., Walport M, Shlomchik M, ed. *Immunobiology*. 2001, Garland Science Publishing: London.
8. Berger, A., et al., Sealing of postoperative axillary leakage after axillary lymphadenectomy using a fibrin glue coated collagen patch: a prospective randomised study. *Breast Cancer Res Treat*, 2001. **67**(1): p. 9-14.
9. Bland, K.I., *Management and prognosis of breast cancer*. *Med Sect Proc*, 1991: p. 33-47.
10. Wysolmerski, J.J., The evolutionary origins of maternal calcium and bone metabolism during lactation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2002. **7**(3): p. 267-76.
11. Arman, E., et al., Targeted disruption of fibroblast growth factor (FGF) receptor 2 suggests a role for FGF signaling in pregastrulation mammalian development. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998. **95**(9): p. 5082-7.
12. Pittius, C.W., et al., A milk protein gene promoter directs the expression of human tissue plasminogen activator cDNA to the mammary gland in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1988. **85**(16): p. 5874-8.
13. Vorherr, H., *Induction and stimulation of labor*. *Obstet Gynecol Annu*, 1974. **3**(0): p. 283-344.

14. Hebebrand, J., et al., Low body weight in male children and adolescents with schizoid personality disorder or Asperger's disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 1997. **96**(1): p. 64-7.
15. Anbazhagan, R., et al., The development of epithelial phenotypes in the human fetal and infant breast. *J Pathol*, 1998. **184**(2): p. 197-206.
16. Abdalkhani, A., et al., Nipple connective tissue and its development: insights from the K14-PTHrP mouse. *Mech Dev*, 2002. **115**(1-2): p. 63-77.
17. Osin, P.P., et al., *Breast development gives insights into breast disease*. *Histopathology*, 1998. **33**(3): p. 275-83.
18. Burdon, T., et al., Expression of a whey acidic protein transgene during mammary development. Evidence for different mechanisms of regulation during pregnancy and lactation. *J Biol Chem*, 1991. **266**(11): p. 6909-14.
19. Topper, Y.J. and C.S. Freeman, Multiple hormone interactions in the developmental biology of the mammary gland. *Physiol Rev*, 1980. **60**(4): p. 1049-106.
20. Vonderhaar, B.K., Local effects of EGF, alpha-TGF, and EGF-like growth factors on lobuloalveolar development of the mouse mammary gland in vivo. *J Cell Physiol*, 1987. **132**(3): p. 581-4.
21. wikipedia. *Καρκίνος του μαστού*. 2016; Available from: https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%9A%CE%B1%CF%81%CE%BA%CE%AF%CE%BD%CE%BF%CF%82_%CF%84%CE%BF%CF%85_%CE%BC%CE%B1%CF%83%CF%84%CE%BF%CF%8D#cite_ref-.CE.9A.CE.B1.CF.81.CE.BA.CE.AF.CE.BD.CE.BF.CF.82_24_4-0.
22. Madej, P., et al., Evaluation of Adipokines, Inflammatory Markers, and Sex Hormones in Simple and Complex Breast Cysts' Fluid. *Dis Markers*, 2016. **2016**: p. 5174929.
23. Uzan, C., J.Y. Seror, and J. Seror, *[Management of a breast cystic syndrome: Guidelines]*. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2015. **44**(10): p. 970-9.
24. Lavoue, V., et al., Clinical practice guidelines from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF): benign breast tumors - short text. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016. **200**: p. 16-23.
25. Foldi, M., et al., Ultrasound characteristics of breast fibroadenomas are related to clinical and histological parameters. *Ultraschall Med*, 2010. **31**(5): p. 475-83.
26. Givens, M.L. and M. Luszczak, *Breast disorders: a review for emergency physicians*. *J Emerg Med*, 2002. **22**(1): p. 59-65.

27. Whitaker-Worth, D.L., et al., *Dermatologic diseases of the breast and nipple*. J Am Acad Dermatol, 2000. **43**(5 Pt 1): p. 733-51; quiz 752-4.
28. A&J, L., ed. *Breast Cancer - Can you prevent it*. ed. M. Graw. 1999 HillBook Company Sydney. 1 - 230.
29. Kuhl, C.K., *MRI of breast tumors*. Eur Radiol, 2000. **10**(1): p. 46-58.
30. Park, Y.M., et al., Palpable breast masses with probably benign morphology at sonography: can biopsy be deferred? Acta Radiol, 2008. **49**(10): p. 1104-11.
31. Guray, M. and A.A. Sahin, *Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management*. Oncologist, 2006. **11**(5): p. 435-49.
32. Lewis, J.T., et al., An analysis of breast cancer risk in women with single, multiple, and atypical papilloma. Am J Surg Pathol, 2006. **30**(6): p. 665-72.
33. Santen, R.J. and R. Mansel, *Benign breast disorders*. N Engl J Med, 2005. **353**(3): p. 275-85.
34. Scott, B.G., et al., Rate of malignancies in breast abscesses and argument for ultrasound drainage. Am J Surg, 2006. **192**(6): p. 869-72.
35. Rosner, D., Ultrasonography in diagnosis and management of palpable breast masses. N Y State J Med, 1981. **81**(7): p. 1066-72.
36. Lehman, C.D., A.Y. Lee, and C.I. Lee, *Imaging management of palpable breast abnormalities*. AJR Am J Roentgenol, 2014. **203**(5): p. 1142-53.
37. Sewell, C.W., *Pathology of benign and malignant breast disorders*. Radiol Clin North Am, 1995. **33**(6): p. 1067-80.
38. Allen, M.J., et al., Management of non-palpable breast lesions detected mammographically. Br J Surg, 1994. **81**(4): p. 543-5.
39. Heisey, R., L. Mahoney, and B. Watson, *Management of palpable breast lumps. Consensus guideline for family physicians*. Can Fam Physician, 1999. **45**: p. 1926-32.
40. Abe, M., et al., Malignant transformation of breast fibroadenoma to malignant phyllodes tumor: long-term outcome of 36 malignant phyllodes tumors. Breast Cancer, 2011. **18**(4): p. 268-72.
41. Al-Masri, M., et al., Phyllodes tumor of the breast: role of CD10 in predicting metastasis. Ann Surg Oncol, 2012. **19**(4): p. 1181-4.
42. Cole-Beuglet, C., et al., Ultrasound, x-ray mammography, and histopathology of cystosarcoma phylloides. Radiology, 1983. **146**(2): p. 481-6.

43. Chen, W.H., et al., Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. *J Surg Oncol*, 2005. **91**(3): p. 185-94.
44. Gullett, N.P., M. Rizzo, and P.A. Johnstone, National surgical patterns of care for primary surgery and axillary staging of phyllodes tumors. *Breast J*, 2009. **15**(1): p. 41-4.
45. Contarini, O., et al., Cystosarcoma phylloides of the breast: a new therapeutic proposal. *Am Surg*, 1982. **48**(4): p. 157-66.
46. Pezner, R.D., T.E. Schultheiss, and I.B. Paz, *Malignant phyllodes tumor of the breast: local control rates with surgery alone*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. **71**(3): p. 710-3.
47. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics*. *CA Cancer J Clin*, 2011. **61**(2): p. 69-90.
48. Joshi, M.G., et al., Male breast carcinoma: an evaluation of prognostic factors contributing to a poorer outcome. *Cancer*, 1996. **77**(3): p. 490-8.
49. WHO. *Cancer*. 2015 [cited 2017 2017]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>.
50. Wikipedia. *Breast*. 22 January 2017 01:57 UTC 29 January 2017 19:43 UTC]; Available from: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Breast&oldid=761279505>.
51. Korkola, J. and J.W. Gray, *Breast cancer genomes--form and function*. *Curr Opin Genet Dev*, 2010. **20**(1): p. 4-14.
52. Gusterson, B.A., et al., Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 1992. **10**(7): p. 1049-56.
53. Romond, E.H., et al., Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2005. **353**(16): p. 1673-84.
54. Inic, Z., et al., Difference between Luminal A and Luminal B Subtypes According to Ki-67, Tumor Size, and Progesterone Receptor Negativity Providing Prognostic Information. *Clinical Medicine Insights. Oncology*, 2014. **8**: p. 107-111.
55. Cui, X.S. and L.A. Donehower, Differential gene expression in mouse mammary adenocarcinomas in the presence and absence of wild type p53. *Oncogene*, 2000. **19**(52): p. 5988-96.
56. Gelfand, V.I. and A.D. Bershadsky, *Microtubule dynamics: mechanism, regulation, and function*. *Annu Rev Cell Biol*, 1991. **7**: p. 93-116.
57. Philp, A.J., et al., The phosphatidylinositol 3'-kinase p85alpha gene is an oncogene in human ovarian and colon tumors. *Cancer Res*, 2001. **61**(20): p. 7426-9.

58. Takeda, A., et al., Role of the phosphatidylinositol 3'-kinase-Akt signal pathway in the proliferation of human pancreatic ductal carcinoma cell lines. *Pancreas*, 2004. **28**(3): p. 353-8.
59. Brinton, L.A., et al., *Menstrual factors and risk of breast cancer*. *Cancer Invest*, 1988. **6**(3): p. 245-54.
60. Brinton, L.A., R. Hoover, and J.F. Fraumeni, Jr., *Reproductive factors in the aetiology of breast cancer*. *Br J Cancer*, 1983. **47**(6): p. 757-62.
61. Brinton, L.A., R. Hoover, and J.F. Fraumeni, Jr., *Epidemiology of minimal breast cancer*. *JAMA*, 1983. **249**(4): p. 483-7.
62. White, E., Projected changes in breast cancer incidence due to the trend toward delayed childbearing. *Am J Public Health*, 1987. **77**(4): p. 495-7.
63. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*, 1997. **350**(9084): p. 1047-59.
64. Nelson, H.D., et al., Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA*, 2002. **288**(7): p. 872-81.
65. Τριχόπουλος, ed. *Προληπτική Ιατρική και Δημόσια Υγεία*. ed. K.B. Πετρίδου E.
66. Gierisch, J.M., et al., Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013. **22**(11): p. 1931-43.
67. Wolski, H., [Selected aspects of oral contraception side effects]. *Ginekol Pol*, 2014. **85**(12): p. 944-9.
68. Bjelic-Radisic, V. and E. Petru, [*Hormonal contraception and breast cancer risk*]. *Wien Med Wochenschr*, 2010. **160**(19-20): p. 483-6.
69. Poosari, A., et al., *Hormonal contraceptive use and breast cancer in Thai women*. *J Epidemiol*, 2014. **24**(3): p. 216-20.
70. McPherson, K., C.M. Steel, and J.M. Dixon, *ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics*. *BMJ*, 2000. **321**(7261): p. 624-8.
71. Tretli, S., Height and weight in relation to breast cancer morbidity and mortality. A prospective study of 570,000 women in Norway. *Int J Cancer*, 1989. **44**(1): p. 23-30.
72. Goodwin, P.J., et al., Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(1): p. 42-51.

73. Del Giudice, M.E., et al., *Insulin and related factors in premenopausal breast cancer risk*. Breast Cancer Res Treat, 1998. **47**(2): p. 111-20.
74. Suga, K., et al., Molecular significance of excess body weight in postmenopausal breast cancer patients, in relation to expression of insulin-like growth factor I receptor and insulin-like growth factor II genes. Jpn J Cancer Res, 2001. **92**(2): p. 127-34.
75. Monninkhof, E.M., et al., *Physical activity and breast cancer: a systematic review*. Epidemiology, 2007. **18**(1): p. 137-57.
76. Land, C.E., et al., Breast cancer risk from low-dose exposures to ionizing radiation: results of parallel analysis of three exposed populations of women. J Natl Cancer Inst, 1980. **65**(2): p. 353-76.
77. Boice, J.D., Jr., et al., Frequent chest X-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. Radiat Res, 1991. **125**(2): p. 214-22.
78. Clemons, M., L. Loijens, and P. Goss, *Breast cancer risk following irradiation for Hodgkin's disease*. Cancer Treat Rev, 2000. **26**(4): p. 291-302.
79. Nelson, H.D., et al., Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med, 2012. **156**(9): p. 635-48.
80. Singletary, S.E., *Rating the risk factors for breast cancer*. Ann Surg, 2003. **237**(4): p. 474-82.
81. Stewart, ed. *World Cancer Report 2014*. ed. I. Press. 2014.
82. Black, D.M., *The genetics of breast cancer*. Eur J Cancer, 1994. **30A**(13): p. 1957-61.
83. Stoppa-Lyonnet, D., et al., BRCA1 sequence variations in 160 individuals referred to a breast/ovarian family cancer clinic. Institut Curie Breast Cancer Group. Am J Hum Genet, 1997. **60**(5): p. 1021-30.
84. Pierce, L.J., et al., Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations. J Clin Oncol, 2000. **18**(19): p. 3360-9.
85. Newman, B., et al., Inheritance of human breast cancer: evidence for autosomal dominant transmission in high-risk families. Proc Natl Acad Sci U S A, 1988. **85**(9): p. 3044-8.
86. Skolnick, M.H., et al., Inheritance of proliferative breast disease in breast cancer kindreds. Science, 1990. **250**(4988): p. 1715-20.
87. Board, C.N.E. (2012) Breast Cancer - Risk Factors.

88. Richie, R.C. and J.O. Swanson, *Breast cancer: a review of the literature*. J Insur Med, 2003. **35**(2): p. 85-101.
89. Hankinson S, H.D., ed. *Breast cancer*. . Textbook of Cancer Epidemiology., ed. H.D. Adami HO, Trichopoulos D. 2002, Oxford University Press: New York. 301-339.
90. Folkman, J., *Tumor angiogenesis: therapeutic implications*. N Engl J Med, 1971. **285**(21): p. 1182-6.
91. Tavassoli, F.A. and P. Devilee, *Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs*. 2003, Lyon: International Agency for Research on Cancer ; Oxford : Oxford University Press [distributor].
92. Ernster, V.L., et al., Mortality among women with ductal carcinoma in situ of the breast in the population-based surveillance, epidemiology and end results program. Arch Intern Med, 2000. **160**(7): p. 953-8.
93. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2010*. CA Cancer J Clin, 2010. **60**(5): p. 277-300.
94. Gomez-Raposo, C., et al., *Male breast cancer*. Cancer Treat Rev, 2010. **36**(6): p. 451-7.
95. Reis, L.O., et al., *Male breast cancer*. Aging Male, 2011. **14**(2): p. 99-109.
96. Contractor, K.B., et al., *Male breast cancer: is the scenario changing*. World J Surg Oncol, 2008. **6**: p. 58.
97. Patterson, S.K., et al., Outcome of men presenting with clinical breast problems: the role of mammography and ultrasound. Breast J, 2006. **12**(5): p. 418-23.
98. Gunhan-Bilgen, I., et al., Male breast disease: clinical, mammographic, and ultrasonographic features. Eur J Radiol, 2002. **43**(3): p. 246-55.
99. Appelbaum, A.H., et al., *Mammographic appearances of male breast disease*. Radiographics, 1999. **19**(3): p. 559-68.
100. Rosa, M. and S. Masood, Cytomorphology of male breast lesions: diagnostic pitfalls and clinical implications. Diagn Cytopathol, 2012. **40**(2): p. 179-84.
101. Hayes, T.G., *Pharmacologic treatment of male breast cancer*. Expert Opin Pharmacother, 2009. **10**(15): p. 2499-510.
102. Singletary, S.E., et al., Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. J Clin Oncol, 2002. **20**(17): p. 3628-36.

103. Bloom, H.J. and W.W. Richardson, Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer*, 1957. **11**(3): p. 359-77.
104. Elston, C.W. and I.O. Ellis, Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 1991. **19**(5): p. 403-10.
105. Elston, C.W. and I.O. Ellis, 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): p. 154-61.
106. Hartmann, L.C., et al., *Benign breast disease and the risk of breast cancer*. *N Engl J Med*, 2005. **353**(3): p. 229-37.
107. Dupont, W.D., et al., Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer*, 1993. **71**(4): p. 1258-65.
108. McDivitt, R.W., et al., Histologic types of benign breast disease and the risk for breast cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study Group. *Cancer*, 1992. **69**(6): p. 1408-14.
109. ACS, *Signs and symptoms of breast cancer*, A.C. Society, Editor. 2015.
110. Burgess, C.C., et al., *Who and what influences delayed presentation in breast cancer?* *Br J Cancer*, 1998. **77**(8): p. 1343-8.
111. Smith, D.N., *Breast ultrasound*. *Radiol Clin North Am*, 2001. **39**(3): p. 485-97.
112. Berg, W.A., et al., Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA*, 2008. **299**(18): p. 2151-63.
113. Moore, M.M., et al., Association of breast cancer with the finding of atypical ductal hyperplasia at core breast biopsy. *Ann Surg*, 1997. **225**(6): p. 726-31; discussion 731-3.
114. Gotzsche, P.C. and M. Nielsen, *Screening for breast cancer with mammography*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(1): p. CD001877.
115. Leung, J.W., New modalities in breast imaging: digital mammography, positron emission tomography, and sestamibi scintimammography. *Radiol Clin North Am*, 2002. **40**(3): p. 467-82.
116. Fiorica, J.V., *Breast Cancer Screening, Mammography, and Other Modalities*. *Clin Obstet Gynecol*, 2016. **59**(4): p. 688-709.

117. Field, A.S., F. Schmitt, and P. Vielh, *IAC Standardized Reporting of Breast Fine-Needle Aspiration Biopsy Cytology*. Acta Cytol, 2017. **61**(1): p. 3-6.
118. Warner, E. and P.A. Causer, *MRI surveillance for hereditary breast-cancer risk*. Lancet, 2005. **365**(9473): p. 1747-9.
119. Bigenwald, R.Z., et al., Is mammography adequate for screening women with inherited BRCA mutations and low breast density? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008. **17**(3): p. 706-11.
120. Wong, A.Y., E. Salisbury, and M. Bilous, Recent developments in stereotactic breast biopsy methodologies: an update for the surgical pathologist. Adv Anat Pathol, 2000. **7**(1): p. 26-35.
121. Wiratkapun, C., et al., Diagnostic accuracy of ultrasonography-guided core needle biopsy for breast lesions. Singapore Med J, 2012. **53**(1): p. 40-5.
122. Hammond, S., S. Keyhani-Rofagha, and R.V. O'Toole, Statistical analysis of fine needle aspiration cytology of the breast. A review of 678 cases plus 4,265 cases from the literature. Acta Cytol, 1987. **31**(3): p. 276-80.
123. Ariga, R., et al., Fine-needle aspiration of clinically suspicious palpable breast masses with histopathologic correlation. Am J Surg, 2002. **184**(5): p. 410-3.
124. Ishikawa, T., et al., False-positive and false-negative cases of fine-needle aspiration cytology for palpable breast lesions. Breast Cancer, 2007. **14**(4): p. 388-92.
125. Yu, Y.H., W. Wei, and J.L. Liu, Diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy for breast mass: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer, 2012. **12**: p. 41.
126. Dillon, M.F., et al., The accuracy of ultrasound, stereotactic, and clinical core biopsies in the diagnosis of breast cancer, with an analysis of false-negative cases. Ann Surg, 2005. **242**(5): p. 701-7.
127. Lee, C.H., et al., Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. J Am Coll Radiol, 2010. **7**(1): p. 18-27.
128. Breast Cancer Treatment (PDQ(R)): Patient Version. 2002.
129. Halsted, W.S., I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. Ann Surg, 1894. **20**(5): p. 497-555.

130. Patey, D.H. and W.H. Dyson, The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer*, 1948. **2**(1): p. 7-13.
131. Auchincloss, H., Significance of Location and Number of Axillary Metastases in Carcinoma of the Breast. *Ann Surg*, 1963. **158**: p. 37-46.
132. Fisher, B., et al., Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, 1985. **312**(11): p. 665-73.
133. Morrow, M., et al., Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin*, 2002. **52**(5): p. 277-300.
134. Veronesi, U., et al., Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*, 2002. **347**(16): p. 1227-32.
135. Fisher, B., et al., Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*, 2002. **347**(16): p. 1233-41.
136. Romestaing, P., et al., Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol*, 1997. **15**(3): p. 963-8.
137. Yoshitomi, S., et al., [*Analysis of Treatment and Outcomes in Locally Advanced Breast Cancer*]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2016. **43**(12): p. 1496-1498.
138. Jerzak, K.J., D.N. Desautels, and K.I. Pritchard, *An update on adjuvant systemic therapy for elderly patients with early breast cancer*. *Expert Opin Pharmacother*, 2016. **17**(14): p. 1881-8.
139. Alexander, M., et al., Timely initiation of chemotherapy: a systematic literature review of six priority cancers - results and recommendations for clinical practice. *Intern Med J*, 2017. **47**(1): p. 16-34.
140. Schraa, S.J., et al., Relative dose intensity as a proxy measure of quality and prognosis in adjuvant chemotherapy for breast cancer in daily clinical practice. *Eur J Cancer*, 2017. **79**: p. 152-157.
141. Goldman, M.E., Life After Treatment: Quality-of-Life Concerns in Patients Treated for Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017. **15**(5S): p. 744-747.

142. Niravath, P., B. Cakar, and M. Ellis, The Role of Genetic Testing in the Selection of Therapy for Breast Cancer: A Review. *JAMA Oncol*, 2016.
143. Rossi, L. and O. Pagani, Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer: Evolving Paradigms in Premenopausal Women. *Curr Treat Options Oncol*, 2017. **18**(5): p. 28.
144. Gradishar, W. and K.E. Salerno, *NCCN Guidelines Update: Breast Cancer*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016. **14**(5 Suppl): p. 641-4.
145. Carlson, R.W. and B. McCormick, *Update: NCCN breast cancer Clinical Practice Guidelines*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2005. **3 Suppl 1**: p. S7-11.
146. Bayouhd, L., et al., [Trastuzumab (herceptin) for the medical treatment of breast cancer]. *Tunis Med*, 2012. **90**(1): p. 6-12.
147. Padilha, M., et al., [Neoadjuvant radiotherapy and hormonotherapy in locally advanced breast cancer: state of the art]. *Acta Med Port*, 2012. **25**(6): p. 422-6.
148. Gunduz, S., et al., Factors affecting disease-free survival in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer who receive adjuvant trastuzumab. *Mol Clin Oncol*, 2015. **3**(5): p. 1109-1112.
149. Gage, I., et al., Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer*, 1996. **78**(9): p. 1921-8.
150. Winchester, D.P. and J.D. Cox, *Standards for breast-conservation treatment*. *CA Cancer J Clin*, 1992. **42**(3): p. 134-62.
151. Gianni, L., et al., *Adjuvant and neoadjuvant treatment of breast cancer*. *Semin Oncol*, 2001. **28**(1): p. 13-29.
152. Fisher, B., et al., Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*, 1998. **16**(8): p. 2672-85.
153. Fisher, B., et al., Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*, 2002. **347**(8): p. 567-75.
154. Schwartz, G.F., A.E. Giuliano, and U. Veronesi, Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer*, 2002. **94**(10): p. 2542-51.
155. Louis-Sylvestre, C., et al., Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(1): p. 97-101.

156. Rivers, A. and N. Hansen, *Axillary management after sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients*. Surg Clin North Am, 2007. **87**(2): p. 365-77, ix.
157. Wong, S.L., et al., Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: impact of the number of sentinel nodes removed on the false-negative rate. J Am Coll Surg, 2001. **192**(6): p. 684-9; discussion 689-91.
158. Stearns, V., et al., Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. Ann Surg Oncol, 2002. **9**(3): p. 235-42.
159. Recht, A., et al., Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol, 2001. **19**(5): p. 1539-69.
160. Fisher, B., et al., Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst, 1998. **90**(18): p. 1371-88.
161. Kinne, D.W., et al., *Breast carcinoma in situ*. Arch Surg, 1989. **124**(1): p. 33-6.
162. Page, D.L., et al., Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. Hum Pathol, 1991. **22**(12): p. 1232-9.
163. Vogel, V.G., et al., The study of tamoxifen and raloxifene: preliminary enrollment data from a randomized breast cancer risk reduction trial. Clin Breast Cancer, 2002. **3**(2): p. 153-9.
164. Wu, X., et al., Personalized Prognostic Prediction Models for Breast Cancer Recurrence and Survival Incorporating Multidimensional Data. J Natl Cancer Inst, 2017. **109**(7).
165. Sarin, R., et al., Epidemiological and survival analysis of triple-negative breast cancer cases in a retrospective multicenter study. Indian J Cancer, 2016. **53**(3): p. 353-359.
166. Coleman, M.P., et al., Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). Lancet Oncol, 2008. **9**(8): p. 730-56.
167. Gillon, P., et al., Factors predictive of locoregional recurrence following neoadjuvant chemotherapy in patients with large operable or locally advanced breast cancer: An analysis of the EORTC 10994/BIG 1-00 study. Eur J Cancer, 2017. **79**: p. 226-234.
168. Fitzmaurice, C., et al., *The Global Burden of Cancer 2013*. JAMA Oncol, 2015. **1**(4): p. 505-27.
169. AmericanCancerSociety. *Breast Cancer Facts & Figures*. 2013-2014.

170. UK, C.R. *Breast cancer statistics*. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/breast-cancer>.
171. Zonderland, H.M., et al., [*Revised practice guideline 'Screening and diagnosis of breast cancer'*]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2008. **152**(43): p. 2336-9.
172. Senkus, E., et al., Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2013. **24 Suppl 6**: p. vi7-23.
173. Kelly, K.M., et al., Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts. *Eur Radiol*, 2010. **20**(3): p. 734-42.