

Ανασκόπηση

Καλοήθειες και Προδιηθητικές αλλοιώσεις του Μαστού

Θ. Αργυρίου
Α. Παπαδόπουλος
Β. Ταρλατζής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα των πόρων (DCIS) αντιπροσωπεύει μια ετερογενή ομάδα νεοπλασματικών υπερπλασιών μέσα στους γαλακτοφόρους πόρους. Με την εισαγωγή της μαστογραφίας ως μέθοδο μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου, διαγιγνώσκεται όλο και συχνότερα. Το DCIS αναπτύσσεται σε μορφή πόρου-τμήματος. Ατελής αφαίρεση ενός DCIS οδηγεί συχνά σε διηθητικό καρκίνο του μαστού. Η μαστεκτομή συνιστά ασφαλή θεραπευτική μέθοδο του DCIS. Ασθενείς με μικρό εντοπισμένο DCIS μπορούν να χειρουργηθούν διατηρώντας το μαστό με μικρό κίνδυνο υποτροπής. Λεπτομερής μαστογραφικός έλεγχος και επιμελής ιστολογική εξέταση είναι απαραίτητα για τον προσδιορισμό του μεγέθους, της έκτασης, του τύπου, του βαθμού διαφοροποίησης και των χειρουργικών χειλέων. Ακρογωνιαίος λίθος της χειρουργικής θεραπείας είναι η αφαίρεση των εστιών σε υγιή όρια. Η ακτινοβολία του υπόλοιπου μαστού και η ταμοξιφαίνη μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο υποτροπής.

Όροι ευρετηρίου: Καρκίνος του μαστού, καρκίνος των πόρων, καρκίνος in situ, μαστεκτομή.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οροθέτηση καλοήθων και κακοήθων ευρημάτων στο μαστό απαιτεί τη συνεργασία γυναικολόγων ογκολόγων, ακτινολόγων και παθολογολογικών. Για τη διάγνωση και τη θεραπεία υπάρχουν ταξινομήσεις που χρησιμεύουν στην πρόγνωση και στη διασφάλιση της ποιότητας των παρεχόμενων υπηρεσιών. Στα πλαίσια της μη επεμβατικής, ακτινολογικής διάγνωσης, η ταξινόμηση κατά BIRADS έχει καταξιωθεί, όπως και η Β-ταξινόμηση στην ιστολογική διάγνωση. Για τη μορφολογική ταξινόμηση συζητούνται η διαίρεση σε ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία των πόρων (DIN) κατά Tavassoli και η διαίρεση της παγκόσμιας οργάνωσης υγείας, WHO, για τις ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες των λοβιδίων. Ταυτόχρονα στην κλινική ορολογία χρησιμοποιούνται οι όροι UDH: συνήθης υπερπλασία των πόρων, ADH: άτυπη υπερπλασία των πόρων, DCIS: ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα των πόρων, ALH: άτυπη υπερπλασία των λοβιδίων, LCIS: ενδοεπιθηλιακό λοβιδιακό καρκίνωμα.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Σε επιδημιολογικές μελέτες, ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού επί υπάρχοντος καλοήθους μορφώματος (RR) βρίσκεται με-

Α' Μαιευτική και Γυναικολογική κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

Αλληλογραφία:
Δρ. Θ. Αργυρίου
Μαιευτήρας Χειρουργός Γυναικολόγος
Μητροπόλεως 28 ΤΚ 54624 ΘΕΣ/ΝΙΚΗ
ΤΗΛ & FAX: 2310- 286130
e-mail: theodorarg@yahoo.gr
Κατέθηκε: 15/1/09
Εγκρίθηκε: 17/3/09

ταξύ 1,5 και 1,6. Ο Page έδειξε σε προοπτική μελέτη με 252 ασθενείς με ALH μετά 15 χρόνια παρακολούθησης την ανάπτυξη διηθητικού καρκίνου του μαστού σε ποσοστό 20%. Σε μια παρόμοια μελέτη του Fisher με 180 γυναίκες και ALH, μετά 12 χρόνια παρακολούθησης, 11% ανέπτυξαν διηθητικό καρκίνο του μαστού, ο οποίος στο 50% των περιπτώσεων εμφανιζόταν και στον άλλο μαστό. Συνοψίζοντας λοιπόν, ο κίνδυνος να αναπτύξουν οι γυναίκες με LIN (ALH-LCIS) μετά από 20 χρόνια καρκίνο του μαστού είναι ως 30% και η προβολή του άλλου μαστού ως 50%. Ενώ το DCIS θεωρείται πραγματική προκαρκινωματώδης κατάσταση με πρωτογενές και δευτερογενές συμβάν με όμοια εντόπιση, το LCIS θεωρείται ως παράγοντας κινδύνου με πρωτογενές και δευτερογενές συμβάν σε διαφορετικές εντοπίσεις. Ο προσδιορισμός του σχετικού κινδύνου για την ανάπτυξη διηθητικού καρκίνου του μαστού, μετά πρωτογενές DCIS είναι λόγω των διαφορετικών διαγνωστικών και θεραπευτικών προσεγγίσεων δύσκολος. Διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα όπως μαστεκτομή, διατήρηση του υπόλοιπου μαστού, επικουρική ακτινοβολία και ενδοκρινής αγωγή, με διαφορετικά μεσοδιαστήματα παρακολούθησης, οδηγούν σε αποκλίνοντα συμπεράσματα.

Σε μια μεταανάλυση το ποσοστό τοπικών υποτροπών μετά τεταρτεκτομή ήταν 22,5%, ενώ με επικουρική ακτινοβολία περιορίζονται στο 8,9% και στο 1,4% μετά από μαστεκτομή. Λόγω μη επηρεασμού, των διαφορετικών θεραπευτικών προσεγγίσεων στο προσδόκιμο επιβίωσης, η θεραπεία εκλογής είναι χειρουργική με διατήρηση του μαστού, πληρώντας τα απαραίτητα κριτήρια. Ο πραγματικός κίνδυνος του DCIS και η εκτίμηση της εξέλιξής του σε διηθητικό καρκίνο του μαστού είναι εφικτή μόνο σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε καμία περαιτέρω θεραπεία μετά την ιστολογική διάγνωση. Συγκεκριμένα μια υποομάδα της Nurses Health Study έδειξε ότι ύστερα από 15 έτη παρακολούθησης όλες οι ιστολογικά διαγνωσμένες περιπτώσεις DCIS χωρίς Ro-αφαίρεση, εξελίχθηκαν σε διηθητικό καρκίνο. Από αυτό συνάδει ότι οι DCIS- αλλοιώσεις είναι πραγματικές προδιηθητικές βλάβες που εξελίσσονται σε διηθητικές. Δεδομένα που να καλύπτουν όλη την ελληνική επικράτεια σχετικά με τις LIN και DIN αλλοιώσεις είναι δύσκολο να συγκεντρωθούν. Τα δεδομένα της Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) δείχνουν άνοδο 57% του DCIS σε διάστημα 20 ετών, από 2,8% νέα περιστατικά διηθητικού καρκίνου του μαστού το 1973 σε 12,5% το έτος 1992. Ο αριθμός των in-situ καρκίνων όπως DCIS και LCIS σε γυναίκες από προγράμματα μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου είναι περίπου 20%. Κυμαίνεται από 8,5% στο Edinburg-Screening-Project και στο 26% in National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program

(NBCCDEDP). Αποδεικνύεται όμως από την εκτίμηση των μεγαλύτερων προγραμμάτων των ετών 1985-1989 ότι οι αριθμοί με 24% και 26% βρίσκονται πάνω από το μέσο όρο.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΛΟΗΘΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΗΘΗΤΙΚΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Για την ανάπτυξη καλοήθων και προδιηθητικών αλλοιώσεων του μαστού οι παράγοντες κινδύνου αλληλεπικαλύπτονται με αυτούς του διηθητικού καρκίνου του μαστού. Οι καλοήθειες παθήσεις με μικρή υπερπλασία και υπερπλαστικές νόσους με ή χωρίς ατυπίες δείχνουν όλες μια διακύμανση του κινδύνου, εξαρτώμενου από την έκθεση σε οιστρογόνα και προγεσταγόνα. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε μονοθεραπεία με οιστρογόνα πέρα των 5 ετών αυξάνει ο κίνδυνος, ανάλογα με τον βαθμό υπερπλασίας, σε Hazard Ratio(HR) > 2,0. Σε αντίθεση με αυτά σε μελέτες πρόληψης του καρκίνου του μαστού (π.χ NSABP-P1) με ταμοξифαινη καθώς και οι μελέτες επικουρικής θεραπείας μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με καρκίνο του μαστού και αναστολές της αρωματάσης (π.χ. ATAC, BIG, IES) εμφανίζουν μια σημαντική μείωση των καλοήθων μορφωμάτων και στους δύο μαστούς. Για τους in-situ καρκίνους δεν υφίσταται αυτή η άμεση ορμονική συσχέτιση. Ενώ δηλαδή στην Women's Health Initiative Study (WHI) με την συνδυασμένη θεραπεία (οιστρογόνο, προγεστογόνο) υπήρξε μία αύξηση του κινδύνου (HR=1,24) για το διηθητικό καρκίνο του μαστού δε διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική αύξηση για τους in-situ καρκίνους με HR 1,18 (p=0,09).

ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΗΘΗΤΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Μόνο για την εξέλιξη του DCIS σε DCIS με μικροδιήθηση και διηθητικό καρκίνο του μαστού υπάρχουν πλέον μοριακές παραπομπές.

ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΚΑΙ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ - ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η πιθανή διάγνωση μιας καλοήθους και προδιηθητικής βλάβης τίθεται σχεδόν αποκλειστικά με τις απεικονιστικές μεθόδους. Για τις απεικονιστικές μεθόδους έχει καταξιωθεί η ταξινόμηση κατά BIRADS και για την ιστολογική εκτίμηση η Β-ταξινόμηση, στην καθημερινή κλινική πράξη.

BIRADS

Η διάγνωση καλοήθων, προδιηθητικών και διηθητικών αλλοιώσεων του μαστού βασίζεται στην ανίχνευση μορφωμάτων και μικροαποπιτανώσεων του μαστού. Η

ταξινόμηση των ευρημάτων ακολουθεί την κατηγοριοποίηση κατά BIRADS, βάσει της οποίας αποφασίζεται η περαιτέρω προσέγγιση. Οι μικροαποπιτανώσεις είναι το απεικονιστικό εύρημα των προδιηθητικών αλλοιώσεων στη μαστογραφία, αν και η πλειοψηφία των μικροαποπιτανώσεων εμφανίζεται σε καλοήγη μορφώματα. Γι' αυτό το λόγο είναι σημαντική η ταξινόμησή τους προεγχειρητικά σε καλοήθες και κακοήθες εύρημα. Το αμερικάνικο κολλέγιο των ακτινολόγων (ACR) πραγματοποίησε μια ταξινόμηση. Βάσει αυτής οι μικροαποπιτανώσεις πρέπει να προσδιορίζονται περαιτέρω μορφολογικά λαμβάνοντας υπ' όψη το μέγεθος και το σχήμα της κάθε μιας ξεχωριστά. Ο υπέρηχος δεν ενδείκνυται για τη διάγνωση των μικροαποπιτανώσεων. Με την μαγνητική τομογραφία με σκιαστικό δεν ανευρίσκονται όλα τα DCIS που εντοπίστηκαν με τη μαστογραφία. Μέσω της μαγνητικής μπορεί όμως να εκτιμηθεί καλύτερα η συνολική έκταση που καταλαμβάνει ένα DCIS καθώς επίσης να ανακαλύψει και ορισμένα μαστογραφικά λανθάνοντα DCIS. Άρα η μαγνητική τομογραφία μαστού με σκιαστικό δεν ενδείκνυται στην πρωτογενή διάγνωση DCIS, μπορεί όμως να φανεί χρήσιμη ως συμπληρωματική μέθοδος σε πλαίσια ελέγχου της έκτασης που καταλαμβάνει ο όγκος και στη μετεγχειρητική παρακολούθηση. Μικροεπεμβατικές μέθοδοι βιοψίας επιτρέπουν τη λήψη επαρκούς ποσότητας ιστού ώστε να τεθεί αξιόπιστα προεγχειρητικά η διάγνωση.

Παθολογοανατομικά: Β-ταξινόμηση

Για την εκτίμηση των βιοψιών μέσω επεμβατικών μεθόδων προτάθηκε από την ευρωπαϊκή εταιρεία πρόληψης του καρκίνου του μαστού (EWGBSP) μια ταξινόμηση σε πέντε κατηγορίες για την τεκμηρίωση και την επικοινωνία μεταξύ των συναδέλφων στους ογκολογικούς κύκλους εργασίας. Ιδιαίτερα μέσω της τυποποιημένης τεκμηρίωσης, στα πλαίσια των προγραμματίων μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου μέσω μαστογραφίας (screening), είναι σαφώς βελτιωμένη η συγκέντρωση των στοιχείων.

ΛΟΒΙΔΙΑΚΗ ΕΝΔΟΕΠΙΘΗΛΙΑΚΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ (LIN)

Με βάση την ταξινόμηση της παγκόσμιας οργάνωσης υγείας (WHO) όλες οι άτυπες υπερπλασίες του επιθηλίου στα λόβια, αντιστοίχως στο απομακρυσμένο TDLU (Terminal- Ductal- Lobular- Unit) συγκεφαλαιώνονται ως λοβιδιακή ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (LIN). Η ενδοεπιθηλιακή λοβιδιακή υπερπλασία (ACH) υποδιαιρείται σε:

Άτυπη λοβιδιακή υπερπλασία (ALH) και

Λοβιδιακό ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα-in situ (LCIS)

Οι λοβιδιακές νεοπλασίες εμφανίζονται σε σαφώς

μικρότερο ποσοστό από τις αντίστοιχες των πόρων. Η συχνότητα ενός LIN σε βιοψίες του μαστού υπολογίζεται με 0,5-3,8%. Τα LIN είναι συχνά πολυεστιακά (50%) και εμφανίζονται σε ποσοστό 30% στους δυο μαστούς, καθώς περίπου μια δεκαετία νωρίτερα (40-50 έτη), συγκριτικά με τις αντίστοιχες αλλοιώσεις των πόρων. Συνήθως η ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία των λοβιδίων είναι τυχαίο εύρημα χωρίς κλινική συμπτωματολογία. Η υποδιαίρεση σε ALH και LCIS είναι σημαντική καθότι ο κίνδυνος εξέλιξης σε διηθητικό καρκίνο είναι διαφορετικός (RR 3,0-5,3 για το ALH, RR 5,7-11,0 για το LCIS). Το LCIS θεωρείται παράγοντας κινδύνου με πρωτογενές και δευτερογενές συμβάν σε διαφορετικά σημεία και εμφανίζει στο 100% των περιστατικών θετικούς ορμονικούς υποδοχείς. Βάσει νέων δεδομένων, η συχνότερη εμφάνιση των μορφωμάτων στον ίδιο μαστό (3:2 ίδιος μαστός προς τον άλλον μαστό) καθώς και οι παρόμοιες γενετικές αλλοιώσεις σε LIN και λοβιδιακό καρκίνωμα (βλάβη χρωμοσωμικού υλικού στο 16q και 17p), δείχνουν μάλλον προς ένα πρόδρομο στάδιο.

ΕΝΔΟΕΠΙΘΗΛΙΑΚΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ ΤΩΝ ΠΟΡΩΝ (DIN)

Υπερπλαστικές αλλοιώσεις που δείχνουν διαφοροποίηση των πόρων, χαρακτηρίζονται μετά από πρόταση του Tavassoli, ως ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες των πόρων.

Ενδοπορική επιθηλιακή υπερπλασία (IDH)

Ένα μικρό ποσοστό αυτών των περιστατικών εμφανίζει γενετικές μεταβολές, όπως επί παραδείγματι LOH (Loss of heterozygosity) στο 17q, έως 13% των περιπτώσεων. Έτσι σχετίζεται η αλλοίωση με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού (περίπου 1,5 φορές), διαβαθμιζόμενη ως DIN 1a.

Μεταπλασία και υπερπλασία του κυλινδρικού επιθηλίου

Μια υπερπλασία του κυλινδρικού επιθηλίου διαβαθμίζεται στην κατηγορία DIN 1a, μια μεταπλασία του κυλινδρικού επιθηλίου δε συμπεριλαμβάνεται έως σήμερα στην ταξινόμηση DIN.

Επίπεδες επιθηλιακές ατυπίες (FEA)

Αρχιτεκτονικές ατυπίες, όπως δευτερογενείς ιστοί, οριοθετούν τη μετάβαση από το FEA στο ADH. Οι λίγες μελέτες που υπάρχουν δε δείχνουν αύξηση του κινδύνου για την εκδήλωση καρκίνου του μαστού και κατατάσσεται στην αναθεωρημένη ταξινόμηση κατά DIN, στην κατηγορία DIN 1b.

Άτυπη υπερπλασία του πόρου (ADH)

Ο διαχωρισμός της ADH από το DCIS εμφανίζει

πολλά προβλήματα. Συνολικά ανευρίσκεται στο 4% των συμπτωματικών καλοήθων βιοψιών, αλλά έως 31% επί μικροαποπιτανώσεων σε προγράμματα μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου. Συνδέεται με 2 έως και 4,3 φορές αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού (συγκριτικά με το DCIS με RR από 8-11). Ακόμη βάσει νέων εξετάσεων μοριακής βιολογίας, ενισχύεται η ομοιότητα με το χαμηλού βαθμού DCIS, όπως δείχνει η απώλεια του 16q και 17p. Έτσι επικρατεί πλέον η άποψη ότι το ADH αφορά μια μικρή έκφραση ενός χαμηλού βαθμού DCIS και ταξινομούνται και τα δύο ως DIN 1c.

Ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα των πόρων (DCIS)

Το DCIS ορίζεται ως υπερπλασία κακοήθων επιθηλιακών κυττάρων στο παρέγχυμα του μαστικού αδένου χωρίς ένδειξη διηθητικής ανάπτυξης μέσω της βασικής μεμβράνης. Βάσει της νέας κατηγοριοποίησης της WHO συνιστάται διαβάθμιση βάσει κυτταρολογικών κριτηρίων και νεκρώσεων. Ο τρόπος ανάπτυξης (π.χ. συμπαγής, θηλωματώδης, μικροθηλωματώδης) συνιστά ένα επιπλέον κομμάτι της διάγνωσης. Ένα DCIS θεωρείται ως κλασσικό προστάδιο ενός διηθητικού καρκίνου. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ενός διηθητικού καρκίνου του μαστού αυξάνει κατά 8-11 φορές. Το DCIS ταξινομείται στις κατηγορίες DIN 1c, DIN2 και DIN3.

ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Οι κοινοί μοριακοί δείκτες ανάμεσα στο DCIS και το διηθητικό καρκίνο του μαστού υποδεικνύουν τη συσχέτισή τους. Διαφορετικές μελέτες επεξεργάστηκαν τους ορμονικούς και τους υποδοχείς ανάπτυξης στο DCIS. Οιστρογονικοί υποδοχείς (ER) ανευρίσκονται συχνότερα σε υψηλής διαφοροποίησης DCIS χωρίς νεκρώσεις. Επί παραδείγματι ο Zafrani με τους συνεργάτες του βρήκε 91% οιστρογονικούς υποδοχείς σε DCIS-αλλοιώσεις χωρίς νεκρώσεις, αλλά μόνο 37% σε DCIS με εκτεταμένες νεκρώσεις. Το ίδιο δείχνει να ισχύει και για τους προγεστερονικούς υποδοχείς. Μικρές μελέτες δείχναν επίσης σε DCIS αλλοιώσεις, έκφραση 40% του HER-2. Ωστόσο ασθενείς με υψηλού βαθμού DCIS και κόμμεντο νεκρώσεις εμφανίζουν συχνότερα έκφραση του HER-2.

EGFR (Epidermal growth factor receptor), σε μια μελέτη του SUO, παρατηρήθηκε στα 19 από τα 40 περιστατικά με DCIS (48%). Η έκφραση αυτή ήταν άσχετη από τον ιστολογικό βαθμό διαφοροποίησης.

Άλλοι δείκτες του DCIS έχουν ερευνηθεί μόνο σε μικρές μελέτες. P53 ανιχνεύτηκε σε μια μελέτη στις 34 από τις 57 χαμηλής διαφοροποίησης DCIS αλλοιώσεις, ενώ δεν ανευρέθηκε σε κανένα από τα 22 καλώς διαφοροποιημένα DCIS. Στο μέσο ανευρίσκεται η συνολική συχνότητα 15%, -2 έως -3 φορές λιγότερο από το διηθητικό καρκίνο με p53 μετάλλαξη. Ο Guidi με τους

συνεργάτες του δείχναν έκφραση του VEGF σε DCIS μορφώματα σε ποσοστό 96%. Οι ομοιότητες των μοριακών δεικτών ανάμεσα στο DCIS και το διηθητικό καρκίνο του μαστού μας επιτρέπει να υποθέσουμε την κοινή τους εξέλιξη.

Επί προδιηθητικής αλλοίωσης, ιδιαίτερα DCIS, υποθετούνται οι αρχές θεραπείας του διηθητικού καρκίνου. Η πρωτογενής πρόληψη παραμένει η καλύτερη αφετηρία για τη μείωση της συχνότητας του διηθητικού καρκίνου. Η πρωτογενής πρόληψη πρέπει να αλλάξει το ενδοκρινές περιβάλλον συστηματικά και/ή ενδομαστικά. Τροποποιήσεις του κινδύνου νόσου ή δεν τεκμηριώνονται επαρκώς ή αλληλοσυγκρούονται, γι' αυτό και δε μπορούν να προταθούν. Εδώ συμπεριλαμβάνονται διαιτητικά, υποστηρικτικά και άλλα φαρμακευτικά μέσα, π.χ. οι στατίνες.

ΥΠΑΡΧΟΥΣΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Ότι ο ενδοκρινής χειρισμός είναι αποτελεσματικός το αποδεικνύουν τα αποτελέσματα μελετών στην επικουρική θεραπεία του διηθητικού καρκίνου. Τόσο η ταμοξιφαίνη όσο και οι αναστολείς της αρωματάσης μειώνουν τη συχνότητα εμφάνισης προδιηθητικών αλλοιώσεων (DCIS/LCIS), όσο και το διηθητικό καρκίνο, στον ίδιο και στο άλλον μαστό. Αυτά τα θεραπευτικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του διηθητικού καρκίνου αποτέλεσαν τη βάση για τη διενέργεια τριών μεγάλων προοπτικών μελετών για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού:

- 1) Royal Marsden I BIS,
- 2) NSABP-P1 και η ιταλική μελέτη με την σύγκριση της ταμοξιφαίνης vs εικονικό φάρμακο (placebo) και
- 3) για την πρόληψη της οστεοπόρωσης η μελέτη MORE με ραλοξιφαίνη vs εικονικό φάρμακο (placebo).

Αυτές οι μελέτες έχουν μεν αντικρουόμενα αποτελέσματα, η μεγαλύτερη εξ' αυτών όμως (NSABP-P1) έδειξε ιδιαίτερα για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μείωση του διηθητικού καρκίνου συμπεριλαμβάνοντας και τα προστάδια αυτού. Έτσι προχώρησαν στη σύσταση τριών νέων προοπτικών μελετών. Μετά την απάντηση της αποτελεσματικότητας της ταμοξιφαίνης, έπρεπε να δοκιμαστούν και άλλες ουσίες όπως η ραλοξιφαίνη, αναστραζόλη και εξαμεστάνη.

Η ενδιάμεση αξιολόγηση (Ιούνιος 2006) της μελέτης STAR (NSABP-P2) με 19.700 γυναίκες, έδειξε σημαντική μείωση, 40% για τις προδιηθητικές αλλοιώσεις σε εκείνες που έλαβαν ταμοξιφαίνη (n=57 vs 81). Καθότι οι τρεις πρώτες μελέτες πρόληψης έδειξαν μείωση των προδιηθητικών αλλοιώσεων όπως ADH, LCIS ή DCIS, διερευνάται στα πλαίσια της IBIS II μελέτης ένα δεύτερο σκέλος, IBIS II – DCIS μελέτη πρόληψης (Αναστραζόλη vs placebo). Επίσης στις ΗΠΑ προχωράει η μελέτη NSABP B-35, στην οποία συμπεριλαμβάνονται ασθενείς

νείς με DCIS και θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς μετά την ολοκλήρωση της τοπικής θεραπείας (χειρουργείο ή χειρουργείο και ακτινοβολία), λαμβάνοντας αναστολάση ή ταμοξифαίνη. Αυτές είναι οι πρώτες δύο προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες στις οποίες δοκιμάζεται αναστολέας της αρωματάσης στη θεραπεία ασθενών με διαγνωσμένο DCIS. Συνολικά περιορίζονται οι πρωτογενείς στρατηγικές πρόληψης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ιδιαίτερα σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν υφίσταται η δυνατότητα πρόληψης με τους αναστολείς της αρωματάσης, έτσι ώστε έως τώρα η ταμοξифαίνη να αποτελεί τη μόνη προς συζήτηση εκδοχή. Τα στοιχεία για αυτό περιορίζονται σε μικρές μελέτες και αντιστοίχως σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Στα αποτελέσματα αυτών των μελετών δεν είναι δυνατόν να συμπεριλάβουμε τις γυναίκες χαμηλού κινδύνου και αντιστοίχως όλες τις γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση. Συνοψίζοντας λοιπόν οι αναστολείς της αρωματάσης μπορούν να χορηγηθούν ως πρωτογενής πρόληψη στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ενώ η ταμοξифαίνη συνιστά τη μόνη δυνατότητα στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η θεραπεία των προδιηθητικών αλλοιώσεων του μαστού είναι αποκλίνουσα και όχι πάντοτε τεκμηριωμένη μέσω μελετών. Ενώ σε περιπτώσεις ADH, ALH και LCIS επιδιώκεται η αφαίρεση σε υγιή όρια με τη διατήρηση του μαστού, η προσέγγιση στο DCIS είναι τελείως ετερογενής. Η αλλαγή του τρόπου θεραπείας του διηθητικού καρκίνου του μαστού μπορεί να εφαρμοστεί και στο DCIS λαμβάνοντας υπ' όψιν συγκεκριμένες τοπικές ιδιαιτερότητες. Συστατικό της συζήτησης για τη χειρουργική προσέγγιση, μαστεκτομή ή διατήρηση του μαστού, όπως και η συζήτηση για τον λεμφαδένα φρουρό, αποτελούν τα ακόλουθα σημεία:

- Αναγκαιότητα επικουρικής ακτινοβολίας
- Αναγκαιότητα συστηματικής ενδοκρινούς αγωγής, ενδεχομένως
- Ο συνδυασμός περισσότερων μεθόδων

Η ιδανική προεγχειρητική διάγνωση, που πρέπει να περιλαμβάνει την έκταση που καταλαμβάνει η αλλοίωση εντός του μαστού, αποτελεί τη βάση για τη θεραπευτική προσέγγιση. Επιπλέον πρέπει να προσέξουμε τη βιολογία της αλλοίωσης, όπως ένα DCIS με διακεκομμένη ανάπτυξη, εντός του ίδιου τεταρτημορίου, καθώς και στα υπόλοιπα τεταρτημόρια. Βάση της θεραπείας των προδιηθητικών αλλοιώσεων είναι πάντοτε η χειρουργική προσέγγιση. Έως πριν από λίγα χρόνια η μαστεκτομή με συμπληρωματικό λεμφαδενικό καθαρισμό της σύστοιχης μασχαλιαίας κοιλότητας θεωρείτο η θεραπεία εκλογής στο DCIS. Μόνο μετά την εγκατάλειψη της ριζικής θεραπευτικής προσέγγισης άρχισαν να συζητούνται οι συνδυασμοί της χειρουργικής θεραπείας με ακτινοβολία εν-

δεχομένως και φαρμακευτική θεραπεία ή ο συνδυασμός και των τριών θεραπευτικών μεθόδων.

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Χειρουργική θεραπεία

Η λοβιδιακή νεοπλασία (LIN) περιλαμβάνει αλλοιώσεις υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη διηθητικού καρκίνου του μαστού. Ως τυχαίο εύρημα στα πλαίσια στερεοτακτικής ή ανοικτής βιοψίας, ανεξάρτητα από τα όρια εκτομής, δεν απαιτεί επιπλέον θεραπεία. Μοναδική εξαίρεση αποτελεί το LIN-III και αντιστοίχως η συνύπαρξη LCIS και DCIS. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις λόγω έλλειψης επιστημονικών στοιχείων δε συνιστάται κάποια επικουρική θεραπεία. Απλώς θα πρέπει να τονιστεί στον ασθενή ο υψηλός κίνδυνος για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού ώστε να προβαίνει ανελλιπώς στον προληπτικό έλεγχο. Η χειρουργική θεραπεία του DCIS αντιστοιχεί σε αυτή του LIN. Ιδιαίτερης προσοχής χρήζουν οι ADH αλλοιώσεις και το Low-grade-DCIS, τόσο η μετατροπή του ενός στο άλλο όσο και η συνύπαρξή τους. Η χειρουργική θεραπεία του DCIS του μαστού περιελάμβανε έως τη δεκαετία του 1980 την μαστεκτομή και το λεμφαδενικό καθαρισμό της σύστοιχης μασχάλης. Μόνο μετά την καθιέρωση της διατήρησης του μαστού στο διηθητικό καρκίνο του μαστού μεταβιβάστηκε αυτή η θεραπεία και στο DCIS. Σε αντίθεση βέβαια με το διηθητικό καρκίνο, απουσιάζουν οι προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες σύγκρισης, ανάμεσα στη μαστεκτομή και τη διατήρηση του μαστού. Μια μεταανάλυση δημοσιευμένων μεμονωμένων μελετών έδειξε αυξημένα ποσοστά τοπικής υποτροπής σε αντίθεση με τη μαστεκτομή, ιδιαίτερα χωρίς επικουρική ακτινοβολία. Αυτό όμως δεν επιδρά στη συνολική επιβίωση του ασθενούς. Γι' αυτό συνιστά θεραπεία εκλογής η διατήρηση του μαστού εφόσον πληρούνται συγκεκριμένες προϋποθέσεις. Επιπλέον στις μαστογραφικά ύποπτες αλλοιώσεις η χειρουργική θεραπεία πρέπει να πληροί συγκεκριμένα κριτήρια. Η μαστεκτομή εξακολουθεί να είναι η θεραπεία εκλογής επί συγκεκριμένων ενδείξεων. Το ερώτημα της διατήρησης ή όχι της θηλής με τη θηλαία άλω δεν απαντάται από μεγάλες μελέτες και θα πρέπει να εξατομικεύεται. Σίγουρα θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι σε αλλοιώσεις μεγαλύτερες των πέντε εκατοστών, ο κίνδυνος εστιών μικροδιηθητικού καρκίνου αυξάνει σημαντικά. Η ένδειξη βιοψίας του λεμφαδένα φρουρού θα πρέπει να αποφασιστεί προεγχειρητικά. Με ποσοστό διηθημένων λεμφαδένων 1,5%, ενδείκνυται μόνο σε DCIS μεγαλύτερο των πέντε εκατοστών. Εάν συνυπάρχει και μικροδιήθηση το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 5%.

Επικουρική θεραπεία

Η ακτινοβολία όπως και φαρμακευτική θεραπεία

δεν αποτελούν από μόνες τους θεραπεία εκλογής σε προδιηθητικές αλλοιώσεις του μαστού. Σε αντίθεση με το ερώτημα μαστεκτομή ή διατήρηση του μαστού, για την επικουρική θεραπεία υπάρχουν τέσσερις μελέτες: ακτινοβολία, ορμονοθεραπεία ή ο συνδυασμός τους.

- EORTC 10853 με 1010 ασθενείς
- NSABP B17 με 813 ασθενείς
- NSABP B24 με 1804 ασθενείς και
- UKCCCR DCIS Working party με 1701 ασθενείς

Άρα η επικουρική θεραπεία του DCIS βασίζεται σε μελέτες με 5328 ασθενείς.

Ακτινοβολία

Επικουρική ακτινοβολία για LIN και DIN αλλοιώσεις με βάση τα σημερινά δεδομένα δεν ενδείκνυται. Σκοπός της ακτινοβολίας είναι η μείωση των τοπικών υποτροπών, οι οποίες ανέρχονται στο 40% μετά από διατήρηση του μαστού με ασαφή όρια. Οι μελέτες με επικουρική ακτινοβολία του υπόλοιπου μαστού δείχνουν μείωση των διηθητικών και μη διηθητικών υποτροπών έως και 50%. Η ακτινοβολία δείχνει τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητά της επί υγιών χειρουργικών ορίων.

Φαρμακευτική θεραπεία

Τα δεδομένα για την επικουρική χορήγηση ταμοξιφαίνης δεν είναι τελειώς ξεκάθαρα. Δύο από τις τέσσερις μελέτες (NSABP B24, UK/CCCR-μελέτη) εξετάσανε αυτό το ερώτημα. Μόνο η τελευταία είχε ένα καθαρό σκέλος ταμοξιφαίνης, στο οποίο δεν είχε προηγηθεί ακτινοβολία του μαστού. Έτσι τα αποτελέσματα της NSABP B24 μετά συνδυασμό ακτινοβολίας και ταμοξιφαίνης, δείχνουν σημαντική μείωση του κινδύνου κατά 27%. Σε αντίθεση η UK/CCCR-μελέτη μετά τη χορήγηση μόνο ταμοξιφαίνης δείχνει σημαντική μείωση του κινδύνου των μη διηθητικών υποτροπών όχι όμως και των διηθητικών. Συνοψίζοντας καταλήγουμε ότι οι γυναίκες κάτω των πενήντα ετών με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής παρουσιάζουν μείωση του κινδύνου υποτροπής με την επικουρική χορήγηση ταμοξιφαίνης.

Summary

Argyriou T, Papadopoulos A, Tarlatzis V.

Benign and neoplastic proliferative lesions

Helen Obstet Gynecol 21(2):122-128, 2009

Ductal carcinoma in situ (DCIS) represents a heterogeneous group of intraductal neoplastic proliferative lesions of the ductal system. The widespread use of mammography has resulted a significant increase of DCIS diagnosis. Clustered microcalcification is the most common presentation of DCIS. The DCIS has a ductal-segmental distribution. Incomplete excision of DCIS lesion may progress to invasive breast cancer in many cases. Mastectomy of DCIS is associated with a high

cure rate. Patients with a localized DCIS can safely be treated with breast conserving therapy. Detailed mammography and a meticulous histologic evaluation are essential to confirm the size, extension, type, grading and adequacy of the resection. The most important goal of surgery is the complete removal of the DCIS. Radiation and Tamoxifen can reduce the recurrence rate after breast-conserving surgery. The interdisciplinary therapy planning of DCIS is necessary.

Keywords: *Breast cancer, Intraductal carcinoma, Carcinoma in situ, Mastectomy.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bradley SJ, Weaver, Bouman DL. Alternatives in the surgical management of the in situ breast cancer. A meta-analysis of outcome. *Am Surg* 1990; 56:428-432
2. Bethwaite P, Smithe, Delahunt, Kenwright. Reproducibility of new classification schemes for the pathology of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Pathol* 1998; 51:450-454
3. Douglas-Jones Ag, Attanoos RL, Morgan JM, Mansel RE. A critical appraisal of six modern classifications of ductal carcinoma in situ (DCIS) : correlation with grade of associated invasive cancer. *Histopathology* 1996; 29:397-403
4. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K Grady D. Henderson. Incidence of the treatment for ductal carcinoma in situ of the breast *JAMA* 1996; 275:913-918
5. Faverly D, Burgers, Bult Holland R. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11:193-198
6. Fisher ER Constantino J, Fisher B et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Protocol B-17: intraductal carcinoma (duct carcinoma in situ). *Cancer* 1995; 75:1310-1319
7. Gapstur S, Morrow M, Sellers TA Hormone replacement therapy and risk of the breast cancer with a favourable histology. Results of the IOWA Women's Health Study. *JAMA* 1999; 281:2091-2097
8. Holland, Hendriks. Microcalcifications associated with ductal carcinoma in situ: mammographic-pathologic correlation. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11:181-192
9. Ketttrtz U, Rotter K Scheer l et al. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 2874 Patients. A Multicenter Study. *Cancer* 2004; 2 :245-251
10. Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR et al. Mammographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local re-

- currence. *Cancer* 1989; 63:618-624
11. Lagios. (2002) Der Einfluss der histopathologischen Gewebeaufbereitung auf das Ergebnis beim dukta-
len in-situ Karzinom: In UchtM, Sittek H (Hrsg)
Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms-
State of the art Zuckschwerdt, Muenchen Wien
New York
 12. Lagios MD, Silverstein D. Ductal carcinoma in situ.
The success of the breast conservation therapy: a
shared experience of the two single institutional
nonrandomized prospective studies. *Surg Oncol
Clins N Am* 1997; 6 :385-392
 13. National Cancer Institute, DCPC, Surveillance
Program (1995) Surveillance Epidemiologic and
End Results (SEER) Program, Bethesda MD
 14. Ohtake T, Abe R, Kimijima I et al. Intraductal ex-
tension of primary invasive breast carcinoma treated
by breast conservative surgery. Computer graphic
three-dimensional reconstruction of the mammary
duct-lobular systems. *Cancer* 1995; 76:32-45
 15. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Landenberg
M. Intraductal carcinoma of the breast: follow – up
after biopsy only. *Cancer* 1982; 49:751-758
 16. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Jensen RA,
Schueler PA Continued local recurrence of carcino-
ma 15-25 years after a diagnosis of low grade ductal
carcinoma in situ of the breast treated only by bi-
opsy. *Cancer* 1995; 1197-1200
 17. Page, Lagios MD. Pathologic analysis of the Na-
tional Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) B
17 trial: unanswered considering current concepts of
ductal carcinoma in situ. *Cancer* 1995; 75:1219-1222
 18. Rosen PP, Braun Kinne D. The clinical significance
of pre-invasive breast carcinoma. *Cancer* 1980; 46:
919-925
 19. Schwartz GF, Lagios MD, Carter D et al. Consen-
sus conference on the classification of ductal carci-
noma in situ. *Cancer* 1997; 80:1798
 20. Solin LJ, Yeh It, Kurtz et al. Ductal carcinoma in
situ of the breast treated with breast conserving sur-
gery and definitive irradiation: correlation of patho-
logic parameters with the outcome of treatment.
Cancer 1993; 71:2532-2542
 21. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR et al. Prog-
nostic classification of breast ductal carcinoma in
situ. *Lancet* 1995; 345:1154-1157
 22. Silverstein, Lagios MD, Craig Ph et al. A prognos-
tic index for ductal carcinoma in situ of the breast
Cancer 1996; 77:2267-2274
 23. Silverstein MJ. (2002) The university of Southern
California/ Van Nuys Prognostic Index. In: Silver-
stein, Recht, Lagios MD (eds) Ductal carcinoma in
situ of the breast, 2nd edn Lippincott Williams &
Wilkins Philadelphia Baltimore New York
 24. Silverstein MJ, Lagios MD, Grossen S. The influ-
ence of margin width on local control of ductal car-
cinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999;
340:1455-1461
 25. Solin LJ, Recht A, Fourquet A et al. Ten-year re-
sult of breast conserving surgery and definitive irra-
diation for intraductal carcinoma (ductal carcinoma
in situ) of the breast. *Cancer* 1991; 68:2337-2344
 26. Tabar L, Gad A, Parsons WC. Et al. (2002) Mam-
mographic appearances of the in situ carcinomas.
In: Silverstein LJ, Recht A, Lagios MD (eds) Duc-
tal carcinoma in situ of the breast 2nd edn Lippin-
cott Williams & Wilkins Philadelphia Baltimore
New York
 27. Weiss HA, Brinton LA, Brogan D et al. Epidemiolo-
gy of the in situ and invasive breast cancer in women
aged fewer than 45. *Br Cancer* 1996; 73:1298-1305
 28. WHO (1981) Histological typing of breast tumors,
2nd edn. International histological classification of
tumors, no 2 World Health Organization, Geneva.