

# Καρκίνος μαστού: Χειρουργική Αντιμετώπιση. Κριτήρια επιλογής της χειρουργικής τεχνικής. Λεμφαδένας φρουρός.

Ηλίας Σπ. Λάππας

Χειρουργός, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών

Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών ΙΚΑ «Γ. Γεννηματάς»

## Εισαγωγή

Η καλύτερη κατανόηση της βιολογικής συμπεριφοράς του καρκίνου του μαστού, η διεύρυνση των διαγνωστικών και θεραπευτικών επιλογών και η εμπλοκή πολλών ειδικοτήτων στη θεραπεία της νόσου (με τη χειρουργική να εξακολουθεί βεβαίως να διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο) έχουν αλλάξει εντυπωσιακά την τοπική της αντιμετώπιση.

Η ριζική μαστεκτομή ήταν σε ισχύ επί πολλές δεκαετίες και βασιζόταν στην αντίληψη ότι η νόσος επεκτείνεται τοπικώς, κυρίως μέσω των λεμφαγγείων. Η διαπίστωση όμως ότι η υποτροπή οφείλεται στη συστηματική διασπορά των καρκινικών κυττάρων πριν τη χειρουργική αντιμετώπιση και όχι στην ανεπαρκή επέμβαση, οδήγησε σε πιο συντηρητικές επεμβάσεις στις οποίες η ασθενής διατηρεί το μαστό της, με προφανή αισθητικά και ψυχολογικά πλεονεκτήματα.

Στην έρευνα της αποτελεσματικότητας των χειρουργικών επεμβάσεων διατήρησης του μαστού οδήγησαν οι παρακάτω επιβεβαιώσεις:

α) Οι ριζικότερες χειρουργικές επεμβάσεις δεν μειώνουν τον κίνδυνο απομακρυσμένων μεταστάσεων.

β) Η ευρεία χρήση της μαστογραφίας ως μεθόδου πληθυσμιακού ελέγχου έχει ως συνέπεια την ανίχνευση καρκίνων μικρού μεγέθους.

γ) Η δυνατότητα της ακτινοθεραπείας να εξαλείφει υποκλινικές εστίες της νόσου.

## Χειρουργικές επεμβάσεις για τον καρκίνο του μαστού

1. Χειρουργικές επεμβάσεις διατήρησης του μαστού (BCS)
2. Μαστεκτομή
  1. Ως επέμβαση διατήρησης του μαστού ορίζεται η εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου και του παρακείμενου μαζικού ιστού (ογκεκτομή, μερική μαστεκτομή, τμηματική μαστεκτομή, τεταρτεκτομή), που συνδυάζεται με χειρουργική εκτίμηση της σύστοιχης μασχάλης και που συνήθως ακολουθείται από ακτινοθεραπεία.
  2. Τύποι μαστεκτομής:

α) Απλή μαστεκτομή: Η εκτομή ολόκληρου του μαστού.

β) Εκτεταμένη ολική μαστεκτομή: Η ολική εκτομή του μαστού και ο πλήρης μασχαλιαίος λεμφαδενικός καθαρισμός, χωρίς αφαίρεση ή διατομή του μείζονος ή του ελάσσονος θωρακικού μυός (Είναι ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος τα τελευταία χρόνια τύπος μαστεκτομής).

γ) Ριζική μαστεκτομή: Διακρίνεται σε κλασική ριζική μαστεκτομή κατά Halstead, στην οποία εκτέμνεται ο μαστός, το περιεχόμενο της μασχάλης, ο μείζων και ο ελάσσων θωρακικός μυς και σε τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή κατά Patey, στην οποία – σε αντίθεση με την κλασική – διατηρείται ο μείζων, αλλά διατέμνεται ο ελάσσων θωρακικός μυς.

Τα αποτελέσματα πολλών ερευνών, τόσο προοπτικών τυχαιοποιημένων, όσο και αναδρομικών, έχουν δείξει ότι η μαστεκτομή και η χειρουργική διατήρησης του μαστού (BCS) σε κατάλληλα επιλεγμένες ασθενείς, είναι ισοδύναμες όσον αφορά την συνολική επιβίωση.

Τα παρακάτω στοιχεία προσδιορίζουν την καταλληλότητα για BCS και καθορίζουν το ισοζύγιο μεταξύ του ελέγχου της τοπικής-περιοχής νόσου και της ελάχιστης εκτομής ιστών:

α) Η χορήγηση μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας.

β) Το αισθητικό αποτέλεσμα στο μαστό

γ) Η δυνατότητα ογκεκτομής με αρνητικά όρια.

Η διατήρηση του μαστού εμπεριέχει τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής, ή ανάπτυξης νέου πρωτοπαθούς καρκίνου στον διατηρημένο μαστό. Ενώ όμως η τοπική υποτροπή μετά από μαστεκτομή συνήθως είναι προάγγελος συστηματικής νόσου, η υποτροπή μετά από BCS συνήθως είναι μεμονωμένο συμβάν που μπορεί να αντιμετωπιστεί με νέα χειρουργική επέμβαση (συνήθως μαστεκτομή). Οπωσδήποτε όμως πρέπει να καταβάλλεται κάθε προσπάθεια για την εξαρχής επίτευξη τοπικού ελέγχου της νόσου. Στόχος της BCS πρέπει να είναι το ποσοστό 10ετούς τοπικής υποτροπής να κυμαίνεται μεταξύ 5% έως 10%, δηλ. μικρότερο από 1% ανά έτος.

Η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία είναι αναγκαίο συμπλήρωμα της BCS για να αντιμετωπιστούν οι μικροσκοπικές εστίες πολυεστιακού και πολυκεντρικού καρκίνου, ελαχιστοποιώντας τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής. Παλαιότερες μελέτες έδειξαν συγκρίσιμα ποσοστά επιβίωσης της BCS με ή χωρίς ακτινοθεραπεία, οδηγώντας στην πεποίθηση ότι η συμπληρωματική ακτινοθεραπεία δεν προσφέρει στην επιβίωση. Πρόσφατες όμως έρευνες και μια μετα-ανάλυση (Vinh-Hung V, Verschraegen C: Breast-conserving surgery with or without radiotherapy, 2004) συμπεραίνουν ότι η προσθήκη ακτινοθεραπείας βελτιώνει και την επιβίωση και μάλιστα διαπιστώνουν το στατιστικά σημαντικό όφελος στην επιβίωση 8,6% που προσφέρει η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία.

**Χειρουργήσιμος** θεωρείται ο καρκίνος μαστού σταδίων I, II, IIIA και ο χειρουργήσιμος σταδίου IIIC (Το στάδιο IIIC περιλαμβάνει ασθενείς με οποιοδήποτε T και pN3. Ασθενείς με pN3a και pN3b θεωρούνται χειρουργήσιμες, ενώ με pN3c ανεγχείρητες).

### **Πρωτοπαθής όγκος**

Η κρίσιμότερη παράμετρος στην BCS είναι η ευρεία εκτομή της πρωτοπαθούς βλάβης. Η επίτευξη αρνητικών μικροσκοπικών ορίων πέριξ του όγκου πρέπει οπωσδήποτε να επιτυγχάνεται, ακόμα και εάν αυτό σημαίνει επανεγχείρηση. Είναι επιθυμητό η ασθενής να οδηγείται στο χειρουργείο διαγνωσμένη και η διάγνωση του καρκίνου να έχει επιβεβαιωθεί αρχικά με βιοψία τεμαχίου του όγκου με βελόνη μεγάλης διαμέτρου (core needle biopsy). Αφού τεκμηριωθεί η διάγνωση πρέπει να γίνει η ενδεδειγμένη θεραπευτική επιλογή. Η πλειονότητα των ασθενών με όγκους T1 ή μικρούς T2 (<3 cm) προσφέρεται για BCS. Η BCS μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε επιλεγμένους όγκους με μεγαλύτερο μέγεθος, εφόσον υπάρχει η δυνατότητα επαρκούς εκτομής με αρνητικά όρια και αποδεκτό αισθητικό αποτέλεσμα. Στις περιπτώσεις αυτές με τις ογκοπλαστικές τεχνικές μπορεί να επιτευχθεί ευρεία εκτομή με αρνητικά όρια και καλό αισθητικό αποτέλεσμα. Η ογκοπλαστική χειρουργική, με την προϋπόθεση να μην αποκλίνει από τις αρχές της χειρουργικής ογκολογίας, μπορεί να διευρύνει τις ενδείξεις της BCS. Οι τεχνικές ανάπλασης του μαστού όταν χρησιμοποιούνται, πρέπει να εφαρμόζονται στην αρχική επέμβαση, διότι είναι δύσκολη η επιδιόρθωση ενός κακού αποτελέσματος εκ των υστέρων, μετά την ακτινοθεραπεία.

### **Κρίσιμα χαρακτηριστικά για την επιλογή της χειρουργικής επέμβασης**

- α. Ιστορικό και κλινική εξέταση
- β. Αξιολόγηση της μαστογραφικής εικόνας και λοιπών απεικονιστικών εξετάσεων.
- γ. Ιστολογική εκτίμηση του χειρουργικού παρασκευάσματος.
- δ. Συνεκτίμηση των προτιμήσεων και προσδοκιών της ασθενούς.

#### **α. Ιστορικό και κλινική εξέταση**

Η ηλικία αφεαυτής δεν αποτελεί κριτήριο επιλογής.

Η νεαρή ηλικία αυξάνει τις πιθανότητες τοπικής υποτροπής, αλλά το γεγονός αυτό δεν αποκλείει τη διατήρηση του μαστού. Εάν αποκλειστούν οι λοιποί παράγοντες η συνολική επιβίωση δεν επηρεάζεται από την επιλογή της BCS σε νέες ασθενείς (<40 ετών), οι οποίες όμως πρέπει να ενημερώνονται για το δυνητικό κίνδυνο υψηλότερων ποσοστών τοπικής υποτροπής. Επίσης πρέπει να καταβάλλεται κάθε προσπάθεια για τον έλεγχο των ορίων εκτομής.

Στις ηλικιωμένες ασθενείς οι παράγοντες που θα καθορίσουν την τοπική θεραπεία είναι η φυσιολογική ηλικία και η παρουσία άλλων νόσων. Υπάρχει διχογνωμία εάν η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία μπορεί να αποφευχθεί σε μεγαλύτερες ασθενείς οι

οποίες θα λάβουν συμπληρωματική ορμονοθεραπεία μετά την τοπική εκτομή. Δεν αμφισβητείται το γεγονός ότι η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία οφελεί όλες τις ηλικιακές ομάδες, αλλά το όφελος στις ηλικιωμένες ασθενείς μπορεί να είναι μικρό, οπότε πρέπει να εξετασθεί η απόφαση στις περιπτώσεις αυτές.

Πρέπει να τονιστεί ότι κατά την κλινική εξέταση η παρουσία εισολκής του δέρματος ή της θηλής, ή του μαζικού παρεγχύματος δεν αποτελεί ένδειξη τοπικά προχωρημένης νόσου και δεν είναι αντενδείξεις διατήρησης του μαστού.

#### **Πίνακας 1.** Στοιχεία από το ειδικό ιστορικό για καρκίνο μαστού

- Οικογενειακό ιστορικό: συγγενείς με καρκίνο μαστού (ηλικία κατά τη διάγνωση, αμφοτερόπλευρος ή όχι), καρκίνος ωοθήκης.
- Ιστορικό προηγούμενης ακτινοθεραπείας που συμπεριλάμβανε την περιοχή του μαστού.
- Ιστορικό νόσου του κολλαγόνου: τύπος της νόσου, τεκμηρίωση της διάγνωσης.
- Παρουσία προθεμάτων στο μαστό: υπομαστικά ή υπό τον μείζονα θωρακικό μυ.
- Ημερομηνία τελευταίας εμμήνου ρύσεως, πιθανότητα κύησης.
- Συμπτώματα ενδεικτικά μεταστατικής νόσου.

#### **Πίνακας 2.** Στοιχεία από την κλινική εξέταση

- Μέγεθος του όγκου και εντόπιση, εφόσον είναι ψηλαφητός
- Καθήλωση στο δέρμα
- Σχέση του μεγέθους του όγκου προς το μέγεθος του μαστού
- Ένδειξη για περισσότερους του ενός όγκους
- Κατάσταση μασχαλιαίων λεμφαδένων: μέγεθος, κινητικότητα
- Εκτίμηση υπερκλειδιών λεμφ/ων
- Σημεία τοπικά προχωρημένου καρκίνου: εξέλκωση δέρματος, ενδοδερμικά οζίδια, Peau d'orange, φλεγμονώδες καρκίνωμα, καθηλωμένοι λεμφ/νες, λεμφοίδημα σύστοιχου άνω άκρου.
- Αλλοιώσεις της θηλής.
- Εμφάνιση του αντίπλευρου μαστού και της μασχάλης.

### **β. Απεικονιστική εκτίμηση**

Η πρόσφατη μαστογραφική εκτίμηση, συνήθως εντός του τελευταίου τριμήνου, έχει σημαντικό ρόλο στην επιλογή της επέμβασης:

- Καθορισμός της έκτασης της νόσου
- Πολυεστιακότητα, πολυκεντρικότητα, διήθηση της θηλής
- Εκτίμηση του άλλου μαστού
- Ύπαρξη αψηλάφητων βλαβών και ύποπτων μικροαπιτατανώσεων

Το υπερηχογράφημα (US) αποτελεί συμπληρωματικό βοήθημα για τη διάκριση όγκων, διαταραχών της αρχιτεκτονικής, ή περιοχών ασυμμετρίας. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμο στην εκτίμηση μαστογραφικά πυκνών μαστών ώστε να αποφευχθεί η παράβλεψη επιπρόσθετων βλαβών, καθώς και στην καθοδήγηση της βιοψίας. Η μαγνητική μαστογραφία (MRI) ενισχύει τη διαγνωστική ακρίβεια της μαστογραφίας και του US. Η MRI μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στις παρακάτω καταστάσεις:

- Σε ασθενείς με νόσο στη μασχάλη και αρνητική μαστογραφία και US.
- Στον πληθυσμιακό έλεγχο γυναικών θετικών για BRCA1 και BRCA2 ή ηλικίας <40 ετών.
- Σε καρκίνους που εκδηλώνονται με έκκριμα από τη θηλή. Συχνά οι καρκίνοι αυτοί εμφανίζουν μεγάλη διασπορά μέσα στο σύστημα των πόρων και είναι δύσκολη η εξαίρεσή τους.
- Σε εκτίμηση του υπολειπόμενου διηθητικού όγκου μετά από προεγχειρητική χημειοθεραπεία.

Πρέπει να σημειωθεί ότι δεν πρέπει να επιλέγεται η μαστεκτομή με βάση μόνο τα ευρήματα της MRI.

#### **γ. Παθολογοανατομική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος**

Διάφοροι παθολογοανατομικοί παράγοντες έχουν μελετηθεί για τη δυνατότητα πρόβλεψης αυξημένου κινδύνου υποτροπής σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με συντηρητική χειρουργική και ακτινοθεραπεία, όπως:

- Ο ιστολογικός τύπος και ο βαθμός διαφοροποίησης (grade),
- Η παρουσία νέκρωσης,
- Η αγγειακή ή λεμφαγγειακή διήθηση,
- Η φλεγμονώδης διήθηση,
- Η ιστολογική εκτίμηση των μασχαλαίων λεμφ/ων,
- Η παρουσία μη διηθητικού καρκινώματος (DSIS) σε συνδυασμό με πορογενές διηθητικό καρκίνωμα,
- Τα όρια εκτομής

Μερικές μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι η αγγειακή ή λεμφαγγειακή διήθηση, η παρουσία νέκρωσης και η φλεγμονώδης διήθηση μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής στο μαστό (περίπου 10% -15% στην πενταετία). Επίσης σε μερικές έρευνες φάνηκε ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υποτροπής σε όγκους υψηλού grade, αλλά δεν αποτελεί σταθερό εύρημα.

Το διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα είναι γνωστό ότι συχνά εμφανίζεται ως ασαφής σκληρία, χωρίς ειδικά μαστογραφικά ή υπερηχογραφικά ευρήματα. Η παραπλανητική αυτή εικόνα μπορεί να υποκρύπτει διάχυτη μικροσκοπική νόσο, με αποτέλεσμα να καθίσταται δύσκολη η προσπάθεια επίτευξης αρνητικών ορίων. Οι διηθητικοί λοβιακοί καρκίνοι σχετίζονται επίσης με υψηλότερο κίνδυνο νέων πρωτοπαθών όγκων στον άλλο μαστό. Το διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα δεν αποτελεί αντένδειξη

διατήρησης του μαστού, η οποία μπορεί να εφαρμοστεί με ασφάλεια εφόσον δεν είναι διάχυτο στο μαστό και η πλήρης εκτομή με αρνητικά όρια είναι εφικτή.

Η παρουσία παθολογοανατομικώς θετικών μασχαλιαίων λεμφ/νων δεν αυξάνει τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής και δεν αποτελεί αντένδειξη διατήρησης του μαστού (ενώ έχει διαπιστωθεί ότι σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μαστεκτομή ο αριθμός των θετικών λεμφ/νων σχετίζεται με την επίπτωση περιοχικής υποτροπής). Ίσως ο μειωμένος κίνδυνος υποτροπής στο μαστό σε ασθενείς με θετικούς λεμφ/νες να σχετίζεται με τον συνδυασμό χημειοθεραπείας και/ή ορμονοθεραπείας με την ακτινοθεραπεία σε αυτές τις ασθενείς.

Η παρουσία εκτεταμένου ενδοπορικού στοιχείου (EIC) αποτελεί δείκτη ότι η νόσος στο μαστό μπορεί να είναι πιο εκτεταμένη από ό,τι έχει εκτιμηθεί κλινικώς. (Ως EIC ορίζεται η ταυτόχρονη παρουσία DSIS που περιλαμβάνει το 25% ή περισσότερο του διηθητικού όγκου και η παρουσία DSIS στον παρακείμενο μαζικό ιστό. Ο ορισμός συμπεριλαμβάνει επίσης και το DSIS με τοπικές εστίες διήθησης). Η παρουσία εκτεταμένου ενδοπορικού στοιχείου δεν αποτελεί αντένδειξη διατήρησης του μαστού εφόσον μπορούν να επιτευχθούν αρνητικά όρια. Σε όγκους με EIC που τα όρια της αρχικής εκτομής είναι θετικά πρέπει να υποβάλλονται σε επανεκτομή και σε περίπτωση εμμονής των θετικών ορίων η προτιμητέα αντιμετώπιση είναι η μαστεκτομή.

Όρια εκτομής. Ποιο είναι το ιδανικό εύρος εκτομής του όγκου αποτελεί αντικείμενο αμφωνίας και διχογνωμίας. Όλοι συμφωνούν ότι η επίτευξη μικροσκοπικά «ελεύθερων» ορίων είναι επιβεβλημένη και ότι ευρύτερα όρια εκτομής μάλλον συνεπάγονται μικρότερη πιθανότητα υποτροπής, παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχουν τεκμηριωμένα δεδομένα υπέρ ενός συγκεκριμένου εύρους των ορίων. Οι περισσότεροι ακτινοθεραπευτές είναι ικανοποιημένοι με εύρος εκτομής 1-2 mm. Πάντως η ευρεία εκτομή του όγκου έχει συνήθως μικρή επίδραση στο αισθητικό αποτέλεσμα. Όταν εφαρμόζεται η επίσης αποδεκτή τεχνική να «ζύνονται» τα όρια μετά την εκτομή του όγκου (shaved margins), προκύπτει εύρος ορίων τουλάχιστον 10 mm.

#### **δ. Προτιμήσεις και προσδοκίες της ασθενούς**

Η εκτίμηση των προτιμήσεων και των προσδοκιών της ασθενούς σχετικά με την επιλογή της χειρουργικής επέμβασης είναι μία από τις δυσκολότερες παραμέτρους της αντιμετώπισης της νόσου. Ο χειρουργός πρέπει να συζητήσει με την ασθενή τα οφέλη και τους κινδύνους της μαστεκτομής σε σύγκριση με την επέμβαση διατήρησης του μαστού, εξατομικεύοντας το κάθε περιστατικό. Συγκεκριμένα πρέπει να συζητηθούν τα παρακάτω στοιχεία:

- δεν υπάρχει διαφορά στην μακροπρόθεσμη επιβίωση μεταξύ των δύο επιλογών.
- η πιθανότητα και οι επιπτώσεις της τοπικής-περιοχικής υποτροπής της κάθε επιλογής.

- η εκτίμηση της ψυχοσύνθεσης της ασθενούς και η ψυχολογική επιβάρυνση που θα υποστεί σε περίπτωση υποτροπής στο μαστό.
- το αισθητικό αποτέλεσμα, η επίδραση στην αυτοεκτίμηση και στη σεξουαλικότητα, καθώς και η λειτουργική επάρκεια.

### **Μασχάλη**

Η εκτίμηση της κατάστασης των μασχαλιαίων λεμφαδένων είναι σημαντικός προγνωστικός παράγων σε ασθενείς με χειρουργήσιμο καρκίνο του μαστού και παραμένει ισχυρός προγνωστικός δείκτης της υποτροπής και της επιβίωσης. Ο ακριβής προσδιορισμός της κατάστασης των μασχαλιαίων λεμφαδένων είναι σημαντικός για α) την σταδιοποίηση, β) την πρόγνωση, γ) την καθοδήγηση για την επιλογή της θεραπείας και δ) τον τοπικό έλεγχο της νόσου.

Σε ασθενή που υποβάλλεται σε μαστεκτομή, ο λεμφαδενικός καθαρισμός της μασχάλης (ΜΛΚ) γίνεται μέσω της τομής της μαστεκτομής, ενώ σε επέμβαση διατήρησης του μαστού εκτελείται με ξεχωριστή τομή, διότι η συνεχής τομή από το μαστό στην μασχάλη έχει ως αποτέλεσμα δυσμορφία που μπορεί να αποφευχθεί. Εάν ο όγκος εντοπίζεται στην ουρά του μαστού μπορεί να αφαιρεθεί από την ίδια τομή του ΜΛΚ. Με μια εγκάρσια τομή χαμηλά στη μασχάλη, που εκτείνεται πίσω από το χείλος του μείζονος θωρακικού έως το πρόσθιο χείλος του πλατύ ραχιαίου, επιτυγχάνεται άριστη αποκάλυψη της μασχάλης και ικανοποιητικό αισθητικό αποτέλεσμα. Μερικοί χειρουργοί προτιμούν κάθετη τομή πίσω και παράλληλα στο χείλος του μείζονος θωρακικού, με επίσης ικανοποιητικά αποτελέσματα. Κατά την εκτομή, το μακρό θωρακικό, το θωρακο-ραχιαίο και το μέσο θωρακικό νεύρο διατηρούνται. Η διατήρηση του βραχιονιο-μεσοπλευρίου νεύρου είναι επιθυμητή, αλλά σε περιπτώσεις μεγάλης διήθησης των λεμφαδένων αυτό δεν είναι εφικτό. Η μασχαλιαία φλέβα παρασκευάζεται και διατηρείται. Συνήθως είναι επιθυμητή η τοποθέτηση παροχέτευσης κενού.

Η τρέχουσα πρακτική είναι η αφαίρεση των λεμφ/νων επιπέδου I και II, κατά την οποία προκύπτουν περί τους 10 λεμφ/νες, αριθμός ικανοποιητικός για την ακριβή σταδιοποίηση της νόσου στο 97% περίπου των ασθενών. Η αφαίρεση των λεμφαδένων του επιπέδου III, ενώ έχει αυξημένη νοσηρότητα, προσφέρει ελάχιστη επιπλέον πληροφόρηση.

### **ΑΠΟΛΥΤΕΣ ΚΑΙ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ (ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΜΑΣΤΕΚΤΟΜΗΣ)**

Για την επιλογή των ασθενών κατάλληλων να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού και ακτινοθεραπεία υπάρχουν απόλυτες και σχετικές αντενδείξεις.

#### **Απόλυτες αντενδείξεις**

1. Ασθενείς με 2 ή περισσότερους όγκους σε ξεχωριστά τεταρτημόρια του μαστού ή με διάχυτες μικροαποτιτανώσεις κακοήθους εμφάνισης.
2. Ιστορικό προηγηθείσης ακτινοθεραπείας στην περιοχή του μαστού
3. Κύηση 1<sup>ου</sup> και 2<sup>ου</sup> τριμήνου. Η κύηση αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για τη χρήση ακτινοθεραπείας στο μαστό. Σε αρκετές όμως περιπτώσεις μπορεί η έγκυος ασθενής να υποβληθεί σε χειρουργική διατήρησης του μαστού στο 3<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης και σε ακτινοθεραπεία μετά από τον τοκετό.
4. Θετικά όρια εκτομής που επιμένουν μετά από ένα λογικό αριθμό χειρουργικών προσπαθειών εκτομής του όγκου επί υγιών ορίων (Δεν υπάρχει προκαθορισμένο όριο για τον αριθμό των προσπαθειών επανεκτομής, αλλά επανειλημμένες ανεπιτυχείς απόπειρες: α) μπορεί να σημαίνουν εκτεταμένο καρκινικό φορτίο στο μαστό, β) καθυστερούν την χορήγηση συμπληρωματικής μετεγχειρητικής θεραπείας, γ) επηρεάζουν αρνητικά το αισθητικό αποτέλεσμα.

### **Σχετικές αντενδείξεις**

1. Ιστορικό νόσου του κολλαγόνου αποτελεί σχετική αντένδειξη διατήρησης του μαστού, διότι οι ασθενείς αυτές δεν ανέχονται ικανοποιητικά την ακτινοθεραπεία. Οι περισσότεροι ακτινοθεραπευτές δεν ακτινοβολούν ασθενείς που πάσχουν από σκληρόδερμα ή ενεργό ερυθρηματώδη λύκο, θεωρώντας αυτές τις νόσους απόλυτη αντένδειξη. ( Η ρευματοειδής αρθρίτιδα δεν είναι αντένδειξη).
2. Ασθενείς με πολλούς μακροσκοπικούς όγκους στο ίδιο τεταρτημόριο και ακαθόριστες αποτιτανώσεις πρέπει να εξετάζονται λεπτομερώς εάν προσφέρονται για τη διατήρηση του μαστού, διότι δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες μελέτες αυτών των περιπτώσεων.
3. Το μέγεθος του όγκου δεν αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για BCS, παρά περιορισμένο αριθμό μελετών ασθενών με όγκους μεγέθους μεγαλύτερου των 4-5 cm. Η παρουσία όμως μεγάλου όγκου σε μικρό μαστό, όπου η επαρκής εκτομή συνεπάγεται πτωχό αισθητικό αποτέλεσμα, είναι σχετική αντένδειξη. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να εξεταστεί η προεγχειρητική χημειοθεραπεία ή ορμονοθεραπεία, καθώς και η χρήση ογκοπλαστικών τεχνικών αντικατασκευής του μαστού, εφόσον η ασθενής επιθυμεί τη διατήρηση του μαστού της.
4. Το μέγεθος του μαστού μπορεί να είναι σχετική αντένδειξη. Ασθενείς με μεγάλους ή κρεμάμενους μαστούς μπορούν να υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία εάν είναι τεχνικώς δυνατή η επίτευξη επαρκούς ομοιογένειας της δόσης της ακτινοβολίας.

### **Χαρακτηριστικά που δεν αποκλείουν τη διατήρηση του μαστού**

1. Μασχαλιαίοι λεμφαδένες κλινικώς ή παθολογοανατομικώς διηθημένοι.
2. Η εντόπιση του όγκου δεν αποτελεί παράγοντα που επηρεάζει τη χειρουργική επιλογή. Για όγκους με επιφανειακή οπισθοθηλαία εντόπιση μπορεί να απαιτείται εκτομή του συμπλέγματος θηλής – θηλαίας άλω, για να



επιτευχθούν αρνητικά όρια εκτομής, οπότε η ασθενής και ο χειρουργός πρέπει να συζητήσουν αν αυτή η προοπτική είναι προτιμότερη από τη μαστεκτομή.

3. Το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου μαστού δεν είναι αντένδειξη για BCS. Για ασθενείς με κληρονομικό καρκίνο μαστού έχει αποσαφηνιστεί ότι δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος τοπικής υποτροπής στο σύστοιχο μαστό, αλλά οι ασθενείς αυτές έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νέων πρωτοπαθών όγκων, τόσο στον ίδιο όσο και στον αντίπλευρο μαστό. Το ενδεχόμενο λοιπόν αυτό πρέπει να συζητείται μεταξύ της ασθενούς και του χειρουργού.
4. Ο υψηλός κίνδυνος συστηματικής υποτροπής δεν είναι αντένδειξη για BCS, αλλά καθορίζει την ανάγκη συμπληρωματικής θεραπείας.

Στη συνέχεια θα αναφερθούμε σε περιπτώσεις όπου δυνητικά μπορεί να επεκταθεί η καταλληλότητα της διατήρησης του μαστού, σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες.

### **Προεγχειρητική χημειοθεραπεία και διατήρηση του μαστού**

Η προεγχειρητική χημειοθεραπεία (ΧΜΘ) αποτελεί την κλασική αντιμετώπιση του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του μαστού, με ποσοστά ανταπόκρισης περίπου 80%. Έτσι ο όγκος μπορεί να καταστεί χειρουργήσιμος και επίσης εκτιμάται in vivo η ευαισθησία του στη ΧΜΘ.

Με τη συμπλήρωση αρκετών τυχαιοποιημένων προοπτικών μελετών, αποδεικνύονται α) η ογκολογική ασφάλεια της προεγχειρητικής ΧΜΘ τόσο σε καρκίνο πρώιμου σταδίου, όσο και σε τοπικά προχωρημένο, β) η υποσταδιοποίηση του όγκου μπορεί να τον καταστήσει κατάλληλο για BCS, χωρίς αύξηση των ποσοστών τοπικής υποτροπής.

Η χειρουργική παράμετρος αντιμετώπισης των ασθενών αυτών είναι σημαντική, διότι τα ποσοστά τοπικής υποτροπής είναι υψηλότερα όταν η ακτινοθεραπεία είναι η μόνη τοπική αγωγή που εφαρμόζεται μετά από την προεγχειρητική ΧΜΘ.

Η προεγχειρητική χημειοθεραπεία είναι λογική και ασφαλής θεραπευτική προσέγγιση για καρκίνο μαστού οποιουδήποτε σταδίου εφόσον είμαστε βέβαιοι ότι πρέπει μετεγχειρητικώς να χορηγηθεί ΧΜΘ. Ο κίνδυνος υπερθεραπείας μειώνεται όταν τεκμηριωθεί ότι ο όγκος είναι διηθητικός, αφού η ΧΜΘ δεν ενδείκνυται για μεγάλου μεγέθους ή ψηλαφητό DCIS. Η προεγχειρητική ΧΜΘ δεν καθιστά ασθενείς με πολλούς όγκους ή διάχυτες αποτιτανώσεις κατάλληλες για διατήρηση του μαστού ανεξάρτητα από τον βαθμό συρρίκνωσης του όγκου.

### **Υποθηλαίοι όγκοι και νόσος Paget**

Όγκοι με εντόπιση στον υποθηλαίο μαζικό ιστό ή στη θηλή (όπως για παράδειγμα η νόσος Paget της θηλής) αποτελούσαν σχετική αντένδειξη για BCS, εξαιτίας της ανάγκης αφαίρεσης της θηλής. Εφόσον όμως η νόσος εντοπίζεται κεντρικά και είναι μονοεστιακή, χωρίς διάχυτες μικροαποτιτανώσεις και με εξασφάλιση αρνητικών ορίων εκτομής, μπορεί να αντιμετωπιστεί με κεντρική τμηματοεκτομή. Η ασθενής

εφόσον το επιθυμεί, μπορεί μετά την συμπλήρωση της ακτινοθεραπείας να υποβληθεί σε αποκατάσταση του συμπλέγματος θηλής-θηλαίας άλω.

### **Τοπική υποτροπή μετά από διατήρηση του μαστού**

Η γνήσια τοπική υποτροπή στο μαστό μετά από BCS και ακτινοθεραπεία χαρακτηρίζεται από την εντόπισή της κοντά στην κοίτη της προηγηθείσης εκτομής και από ιστολογικά ευρήματα όμοια με εκείνα του αρχικού όγκου, ενώ νέοι πρωτοπαθείς όγκοι είναι πιθανότερο να εμφανίζονται σε πιο απομακρυσμένες θέσεις, να έχουν διαφορετική μικροσκοπική εικόνα και να αναπτύσσονται μετά από παρέλευση μεγαλύτερου χρονικού διαστήματος.

Η τρέχουσα ενδεδειγμένη αντιμετώπιση της υποτροπής στο μαστό είναι η μαστεκτομή. Οι λόγοι που δικαιολογούν αυτή την πρακτική σχετίζονται με τη βιολογική συμπεριφορά ενός μαστού που εκδηλώνει καρκινογενές δυναμικό και την αβεβαιότητα της τοπικής αντιμετώπισης του με ελάχιστη τοξικότητα, αφού ήδη έχει υποστεί ακτινοβολία. Μπορεί όμως να υποστηριχτεί δικαιολογημένα ότι η επανάληψη της προσπάθειας διατήρησης του μαστού μπορεί να μη θέτει απαραίτητα σε κίνδυνο τη συνολική επιβίωση. Η τοπική υποτροπή εκλαμβάνεται συνήθως ως δείκτης της υποκείμενης βιολογίας του όγκου και όχι ως πηγή μεταστατικής νόσου. Οι πρόοδοι στην απεικόνιση του μαστού, που επιτρέπουν πιο έγκαιρη ανίχνευση της υποτροπής, οι αποτελεσματικότερες συστηματικές θεραπείες και οι νεωτεριστικές μέθοδοι χορήγησης ακτινοθεραπείας μπορεί να επιτρέψουν τη διατήρηση του μαστού και αρκετοί ερευνητές έχουν ανακοινώσει την εμπειρία τους με επεμβάσεις διατήρησης του μαστού μετά από τοπική υποτροπή του καρκίνου.

### **ΤΟΠΙΚΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ (LABC)**

Ο τοπικά προχωρημένος καρκίνος του μαστού (LABC) περιλαμβάνει:

- α) πρωτοπαθείς όγκους μεγάλου μεγέθους (>5 cm)
- β) όγκους κάθε μεγέθους που σχετίζονται με διήθηση του δέρματος ή του θωρακικού τοιχώματος
- γ) όγκους με διήθηση των σύστοιχων υποκλειδίων και υπερκλειδίων λεμφ/ων.

Η πολυπαραγοντική αντιμετώπιση του LABC (σταδίου IIIA) η τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή που ακολουθείται από συμπληρωματική συστηματική θεραπεία είναι αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή. Τα περισσότερα όμως κέντρα προτιμούν τη χορήγηση προεγχειρητικής ΧΜΘ, προτού επιχειρηθεί χειρουργική αντιμετώπιση. Μετά την προεγχειρητική ΧΜΘ η χειρουργική, η ακτινοθεραπεία – μόνες ή σε συνδυασμό – έχουν εφαρμοστεί. Η χειρουργική θεραπεία μπορεί να είναι μαστεκτομή ή ευρεία εκτομή, σε συνδυασμό με μασχαλιαίο λεμφαδενικό καθαρισμό. (Για την χειρουργική διατήρησης του μαστού μετά από προεγχειρητική ΧΜΘ αναφερθήκαμε παραπάνω).

Ο συνδυασμός χειρουργικής και ακτινοθεραπείας μετά την προεγχειρητική ΧΜΘ φαίνεται ότι επιτυγχάνει τα υψηλότερα ποσοστά τοπικού ελέγχου της νόσου. Η

ανάγκη συμπληρωματικής ΧΜΘ, μετά από τη χειρουργική θεραπεία και την ακτινοθεραπεία για όλες τις ασθενείς με LABC δεν έχει τεκμηριωθεί σε τυχαιοποιημένες μελέτες.

## **ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΜΗ ΔΙΗΘΗΤΙΚΟΥ (IN SITU) ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

### **Μη διηθητικό ενδοπορικό καρκίνωμα (DCIS)**

Το μη διηθητικό ενδοπορικό καρκίνωμα του μαστού (DCIS), του οποίου η συχνότητα έχει αυξηθεί πολύ εξαιτίας της μεγάλης διάδοσης της μαστογραφίας, αποτελεί ποικίλη και ανομοιόμορφη ομάδα παθήσεων με διαφορετικό δυναμικό κακοήθειας, δηλαδή μπορεί να εξελιχθεί σε διηθητικό καρκίνο.

Η θεραπεία του είναι ουσιαστικά θεραπεία πρόληψης του διηθητικού καρκίνου.

Στην προσπάθεια τυποποίησης της διάγνωσης και της πρόγνωσης του DCIS, έχουν προταθεί αρκετά συστήματα ταξινόμησης, αλλά κανένα δεν έχει γίνει καθολικά αποδεκτό. Από αυτά, το σύστημα ταξινόμησης *Van Nuys* (προγνωστικός δείκτης *Van Nuys – VNPI*), που περιλαμβάνει το μέγεθος του όγκου, το εύρος των ορίων, την παθολογοανατομική κατάταξη καθώς και – σε μεταγενέστερη τροποποίηση – την ηλικία. (Πίνακας 3), φαίνεται να είναι το πλέον αναπαραγωγίμο.

### **Πίνακας 3.** Προγνωστικός δείκτης *Van Nuys – VNPI*

	VNPI Score		
	1	2	3
Μέγεθος (mm)	<16	16-40	>40
Εύρος ορίων (mm)	>9	1-9	<1
Ηλικία (έτη)	>60	40-60	<40
Grading	1 και 2 - νέκρωση	1 και 2 + νέκρωση	3 +/- νέκρωση

Οι εισηγητές αυτού του συστήματος ταξινόμησης προτείνουν ότι δείκτης 3-4 αποτελεί ένδειξη εκτομής χωρίς ακτινοθεραπεία, δείκτης 5-7 ένδειξη εκτομής και ακτινοθεραπείας, ενώ αν ο δείκτης είναι 8-9 συνιστάται μαστεκτομή.

### **Αντιμετώπιση**

Η αντιμετώπιση του DCIS αποτελεί συλλογική ευθύνη του χειρουργού, του παθολογοανατόμου, του ακτινοδιαγνώστου και του ακτινοθεραπευτού. Η ομάδα αυτή θα αποφασίσει εάν η ασθενής είναι υποψήφια για θεραπεία διατήρησης του μαστού. Εάν αυτό συμβαίνει, απαιτείται περαιτέρω συζήτηση σχετικά με το θέμα της τοπικής υποτροπής. Με την μαστεκτομή η τοπική υποτροπή σχεδόν εκμηδενίζεται, ενώ υψηλότερα ποσοστά παρατηρούνται σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε τοπική εκτομή. Η επίπτωση όμως των τοπικών αυτών υποτροπών στη συνολική επιβίωση είναι μικρή. Είναι σημαντικό να κατανοήσει η ασθενής την καλή πρόγνωση της νόσου, ανεξάρτητα από τη μέθοδο αντιμετώπισης.

Απόλυτες ενδείξεις μαστεκτομής είναι:

1. Η παρουσία πολυκεντρικού DCIS, δηλ. η παρουσία δύο ή περισσότερων όγκων σε ξεχωριστά τεταρτημόρια του μαστού.
2. Ασθενείς με διάχυτες μικροαποτιτανώσεις ύποπτες για κακοήθεια.
3. Όρια εκτομής που επιμένουν να είναι θετικά μετά από ένα λογικό αριθμό προσπαθειών τοπικής εκτομής.
4. Απροθυμία της ασθενούς να διακινδυνεύσει την παραμικρή πιθανότητα αποβίωσης εξαιτίας τοπικής υποτροπής.
5. Αδυναμία της ασθενούς να υποβληθεί σε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία, εξαιτίας αγγειακής νόσου του κολλαγόνου (όπως σκληροδερμίας ή ενεργού συστηματικού ερυθηματώδους λύκου), προγενέστερης υποβολής σε ακτινοθεραπεία του μαστού και/ή του θώρακα, ή κύησης.

Ούτε το μέγεθος ούτε συγκεκριμένος ιστολογικός τύπος του DCIS αποτελούν απόλυτη ένδειξη μαστεκτομής. Σχετική όμως ένδειξη είναι η παρουσία εκτεταμένου DCIS που μπορεί να εκταμεί μόνο με πολύ μικρά όρια, ιδιαίτερα σε ασθενή με μικρό μαστό στην οποία η επαρκής εκτομή δημιουργεί σημαντικό αισθητικό πρόβλημα.

### **Χειρουργική διατήρησης του μαστού και ακτινοθεραπεία**

Ενδείξεις BCS και ακτινοθεραπείας:

1. Εντοπισμός DCIS διαγνωσθέν με την μαστογραφία ή την κλινική εξέταση, χωρίς ένδειξη πολυκεντρικότητας ή διάχυτων μικροαποτιτανώσεων.
2. Η έκταση του DCIS πρέπει να είναι  $\leq 4$  cm, διότι τα δεδομένα που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της διατήρησης του μαστού σε μεγαλύτερες βλάβες είναι πενιχρά. Η δυσχέρεια μέτρησης του μεγέθους του DCIS καθιστά τις οριστικές υποδείξεις δύσκολες. Όταν το DCIS διαπιστώνεται μαστογραφικώς με την μορφή μικροαποτιτανώσεων, όλες οι κακοήθειες αποτιτανώσεις πρέπει να εκταμούν πριν την έναρξη της ακτινοθεραπείας.

Η ύπαρξη αρνητικών ορίων εκτομής είναι σημαντική για να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα τοπικής υποτροπής. Η προσεκτική σήμανση προσανατολισμού του χειρουργικού παρασκευάσματος διευκολύνει την μελλοντική επανεκτομή, αν κριθεί αναγκαία. Περίπου οι μισές από τις ασθενείς με απόσταση από τα χείλη

της εκτομής <1 mm έχουν υπολειπόμενο DCIS στην επανεκτομή. Το ιδανικότερο πάντως εύρος των ορίων εκτομής δεν είναι γνωστό. Ως ελάχιστη προϋπόθεση θα μπορούσε να θεωρηθεί να μην υπάρχει όγκος στα χείλη της εκτομής, ενώ εύρος ορίων >1 mm μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής.

### **BCS χωρίς ακτινοθεραπεία**

Μεμονωμένα κέντρα έχουν διαπιστώσει χαμηλό ποσοστό τοπικής υποτροπής για DCIS χαμηλού grade και μικρής έκτασης, με ελεύθερο όριο εκτομής. Το μέγιστο όμως μέγεθος DCIS για το οποίο η ακτινοθεραπεία μπορεί να αποφευχθεί με ασφάλεια, δεν είναι γνωστό. Προς το παρόν δεν είναι δυνατός ο προοπτικός προσδιορισμός ασθενών που είναι επαρκώς χαμηλού κινδύνου ώστε η ακτινοθεραπεία να μη προσφέρει κλινικό όφελος στην πρόληψη της υποτροπής. Η ασθενής, μετά από συζήτηση των υπαρχουσών επιλογών, μπορεί να αποφασίσει να αποφύγει την ακτινοθεραπεία, αλλά πρέπει να έχει κατανοήσει και να έχει αποδεχθεί τον αυξημένο κίνδυνο υποτροπής που πιθανώς εμπεριέχει αυτή η απόφαση.

### **Αντιμετώπιση της μασχάλης**

Ο λεμφαδενικός καθαρισμός της μασχάλης ή η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού (SLN) δεν δικαιολογούνται στο DCIS, λόγω της αμελητέας επίπτωσης μασχαλιαίων μεταστάσεων. Σε πρόσφατες μελέτες διαπιστώθηκε ότι το 3-13% ασθενών με αμιγές DCIS και ελαφρά υψηλότερο ποσοστό με DCIS που εμφάνιζε μικροδιήθηση, είχαν μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα στον λεμφαδένα φρουρό. Η προγνωστική σημασία αυτών των κυττάρων δεν είναι σαφής και οι μικρομεταστάσεις αυτές έχουν αδιευκρίνιστο μεταστατικό δυναμικό. Σε επιλεγμένες ασθενείς με μεγάλη πιθανότητα αφανούς διηθητικού καρκίνου, δηλ. α) με εκτεταμένο DCIS, β) υψηλού grade, γ) στρώματος, ε) ψηλαφητό όγκο, θα μπορούσε να γίνει βιοψία του SLN, καθώς και σε εκείνες που υποβάλλονται σε μαστεκτομή, διότι δεν μπορεί να γίνει βιοψία του SLN μετά την επέμβαση, αν προκύψει διηθητικός όγκος.

### **Μη διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα (LCIS)**

Το LCIS αποτελεί οντότητα μη διηθητικού καρκίνου του μαστού που δεν είναι κλινικά ανιχνεύσιμη. Το LCIS – σε αντίθεση με το DCIS – περιορίζεται στα λόβια και τους τελικούς πόρους και διαγιγνώσκεται σχεδόν αποκλειστικά ως τυχαίο εύρημα σε βιοψία που γίνεται για άλλο λόγο. Το LCIS διαφέρει από την άτυπη λοβιακή υπερπλασία (ALH) μόνο ως προς τον βαθμό της νεοπλασίας και πολλοί συγγραφείς χρησιμοποιούν τον όρο λοβιακή νεοπλασία (LN) για να περιγράψουν και τις δύο καταστάσεις.

Το LCIS δεν θεωρείται προκαρκινική κατάσταση, αλλά δείκτης υψηλού κινδύνου μελλοντικής ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου. Ο κίνδυνος αυτός παραμένει αυξημένος και πέραν της 20ετίας μετά από τη διάγνωση. Το LCIS είναι συνήθως πολυκεντρικό και συχνά αμφοτερόπλευρο.

Για τις περισσότερες ασθενείς με LCIS δεν απαιτείται περαιτέρω τοπική αντιμετώπιση μετά τη χειρουργική βιοψία. Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι χρειάζεται επανεκτομή για να επιτευχθούν αρνητικά όρια. Όταν η διάγνωση του LCIS είναι αποτέλεσμα βιοψίας τεμαχίου όγκου (core biopsy) συνίσταται χειρουργική βιοψία, διότι η πιθανότητα συνύπαρξης DCIS ή διηθητικού καρκινώματος ανέρχεται στο 17%.

Θεραπευτικές επιλογές

1. Παρακολούθηση
2. Χορήγηση ταμοξιφένης για να μειωθεί ο κίνδυνος μελλοντικού καρκίνου
3. Συμμετοχή σε έρευνες πρόληψης του καρκίνου του μαστού
4. Αμφοτερόπλευρη απλή μαστεκτομή

[Πρόσφατες μελέτες μοριακής γενετικής διαπιστώνουν συχνή συσχέτιση μεταξύ LCIS και διηθητικού λοβιακού καρκίνου και διατυπώνεται η άποψη ότι το LCIS αποτελεί πρόδρομη μορφή διηθητικού καρκίνου, δηλαδή προκαρκινική βλάβη και όχι δείκτη αυξημένου κινδύνου. Η τρέχουσα και η μελλοντική έρευνα θα αποσαφηνίσουν το θέμα και πιθανώς να μεταβληθεί η αντιμετώπιση της νόσου].

#### **ΒΙΟΨΙΑ ΤΟΥ ΛΕΜΦΑΔΕΝΑ ΦΡΟΥΡΟΥ (SNB)**

Όπως προαναφέρθηκε, ο προσδιορισμός της κατάστασης των μασχαλιαίων λεμφαδένων είναι ισχυρός προγνωστικός παράγων για ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Ασθενείς με διηθημένους μασχαλιαίους λεμφαδένες έχουν πολύ μεγαλύτερες πιθανότητες να εκδηλώσουν συστηματικές μεταστάσεις και να καταλήξουν εξαιτίας της νόσου, σε σχέση με ασθενείς που έχουν αρνητικούς λεμφαδένες. Στις περισσότερες περιπτώσεις η κατάσταση των μασχαλιαίων λεμφαδένων δεν θα καθορίσει την ανάγκη μετεγχειρητικής θεραπείας, αλλά μπορεί να μεταβάλλει το είδος της θεραπείας. Η σύσταση για συμπληρωματική ΧΜΘ συχνά εξαρτάται από την ύπαρξη θετικών λεμφαδένων και επίσης υπάρχει ισχυρή ένδειξη ότι η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία αυξάνει την επιβίωση σε ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες.

Οι ανατομικές κακώσεις που προκαλεί ο λεμφαδενικός καθαρισμός της μασχάλης μπορεί να προκαλέσουν επιπλοκές (Πίνακας 4) που επηρεάζουν τη λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής της ασθενούς.

#### **ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟΥ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΜΑΣΧΑΛΗΣ (ΜΛΚ):**

**A)** Μέτριο έως σοβαρό λεμφοίδημα στο 7% των ασθενών, που μπορεί να είναι διαρκές ή υποτροπιάζον.

**B)** Δυσλειτουργία του ώμου (συνήθως προσωρινή).

**Γ)** Μεγαλύτερος κίνδυνος παρενεργειών αν συνδυαστεί με ακτινοθεραπεία απευθείας στη μασχάλη.

Δ) Νευραλγία στη κατανομή του μεσοπλευροβραχιονίου νεύρου ή άλλων αισθητικών νεύρων (συνήθως επουσιώδης αλλά μπορεί να είναι και σοβαρή).

Ε) Πιθανή κάκωση κινητικών νεύρων κατά την εκτομή.

---

#### Πίνακας 4

Η ανίχνευση και η δειγματοληψία του λεμφαδένα φρουρού μπορεί να εκτελεστεί με αξιοπιστία σε επιλεγμένες ασθενείς με καρκίνο μαστού πρώιμου σταδίου. Έτσι μειώνεται η νοσηρότητα του άνω άκρου και βελτιώνεται η ποιότητα ζωής σε σχέση με τον τυπικό ΜΛΚ.

#### Η ΒΙΟΨΙΑ ΤΟΥ ΛΕΜΦΑΔΕΝΑ ΦΡΟΥΡΟΥ (SNB):

1. Μειώνει τον κίνδυνο λεμφοιδήματος.
2. Σχετίζεται με λιγότερες επιπλοκές, όπως λοίμωξη του θωρακικού τοιχώματος και του άνω άκρου, ή αισθητικές δυσλειτουργίες.

---

#### Πίνακας 5

Η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού (ΛΦ), ως εναλλακτική μέθοδος του ΜΛΚ άρχισε να εφαρμόζεται από τα μέσα της δεκαετίας του '90 και έχει υιοθετηθεί ευρύτατα τα τελευταία χρόνια, παρά τις λίγες ελεγχόμενες κλινικές έρευνες και την έλλειψη δεδομένων μακροπρόθεσμης επιβίωσης.

Ο λεμφαδένας φρουρός (ή οι λεμφαδένες φρουροί) είναι ο πρώτος λεμφαδένας ή η ομάδα λεμφαδένων που δέχεται τη λεμφική αποχέτευση και τη μετάσταση καρκινικών κυττάρων από την περιοχή του καρκίνου. Συνήθως πρόκειται για μασχαλιαίο λεμφαδένα και συνηθέστερα του επιπέδου I. Μπορεί όμως να εντοπίζεται στα επίπεδα II ή III, ή να είναι ενδομαζικός, διαθωρακικός (Rotter), λεμφαδένας της έσω μαστικής ή ακόμα και υπερκλείδιος λεμφαδένας (πολύ σπάνια), ή σπανιότατα λεμφαδένας της αντίπλευρης μασχάλης.

Η SNB είναι ομαδική διαδικασία και η εκτέλεσή της απαιτεί την ενεργό συμμετοχή έμπειρων επιστημόνων πολλών ειδικοτήτων: χειρουργού, παθολογοανατόμου, ακτινολόγου, πυρηνικού ιατρού, φαρμακοποιού και νοσηλευτού.

Τεχνική SNB: Αρχικά γίνεται ένεση της χρωστικής (συνήθως isosulfan blue ή patent blue), ή ραδιοσημασμένου κολλοειδούς (technetium sulfur colloid ή colloidal albumin), ή συνδυασμού τους, στη θέση του όγκου ή της κοιλότητας της βιοψίας. Η ένεση μπορεί να γίνει πέριξ του όγκου, ενδοογκικά, υποδόρια, ενδοδερμικά ή υπό τη θηλαία άλω. Μεγαλύτερη εμπειρία υπάρχει με την ένεση γύρω από τον όγκο, αλλά αρκετά δεδομένα δείχνουν ότι η ενδοδερμική τεχνική μπορεί να αυξάνει την ευκολία ανίχνευσης του ΛΦ, λόγω του πλούσιου λεμφικού δικτύου του δέρματος και της μικρότερης διασποράς σε σχέση με την ένεση γύρω από τον όγκο. Υπάρχει επίσης ενδείξεις ότι η ένεση υπό τη θηλαία άλω μπορεί να είναι εξίσου ακριβής. Η επιφανειακή όμως ένεση (ενδοδερμική ή υπό τη θηλαία άλω) υστερεί στην ανίχνευση μη μασχαλιαίων ΛΦ (π.χ. της έσω μαστικής), διότι η αποχέτευση σ' αυτούς τους λεμφαδένες φαίνεται να προέρχεται μόνο από την εν

τω βάθει λεμφική οδό, σε αντίθεση με την επιτολής οδό που αποχετεύει στη μασχάλη.

Όταν χρησιμοποιείται η κυανή χρωστική, ακολουθείται η λεμφική οδός με εκτομή μέχρι να αναγνωριστούν ένας ή περισσότεροι χρωματισμένοι λεμφαδένες οι οποίοι και αφαιρούνται, ενώ αν χρησιμοποιείται κολλοειδές, η εντόπιση του «θερμού» ΛΦ γίνεται με ειδικό στυλέο ανίχνευσης που καθοδηγείται με το χέρι.

Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι με το συνδυασμό της κυανής χρωστικής με το ραδιοσημασμένο κολλοειδές επιτυγχάνονται υψηλότερα ποσοστά εντόπισης του ΛΦ.

---

Η SNB ενδείκνυται για τη σταδιοποίηση της νόσου σε κλινικά αρνητικούς (N0) μασχαλιαίους λεμφαδένες. Τα αρνητικά αποτελέσματα της SNB φαίνεται να είναι προβλεπτικά της αρνητικότητας των μασχαλιαίων λεμφαδένων σε όλες σχεδόν τις ασθενείς. Η επίπτωση της υποτροπής στη μασχάλη μετά από αρνητική SNB είναι συγκρίσιμη με εκείνη έπειτα από ΜΛΚ. Τα ποσοστά των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων της SBN είναι συγκρίσιμα τόσο στη μαστεκτομή όσο και στις επεμβάσεις διατήρησης του μαστού.

Σε 69 μελέτες στις οποίες συγκρίνεται η SNB με τον ΜΛΚ (8.059 ασθενείς) η ευαισθησία της SNB κυμαίνεται μεταξύ 71% και 100% και το ποσοστό ψευδώς αρνητικών ευρημάτων είναι κατά μέσον όρο 8,4% (από 0% έως 29%). Το ποσοστό ψευδώς αρνητικών ευρημάτων ποικίλλει μεταξύ άλλων ανάλογα με τον αριθμό των ασθενών, τα ποσοστά θετικών χαρτογραφήσεων, τη συμπερίληψη των χαρακτηριστικών της ασθενούς, το είδος του μέσου χαρτογράφησης κ.λπ. Σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη όπου συγκρίνεται η SNB με τον ΜΛΚ, το ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε SNB και ΜΛΚ ήταν 8,8%. Αρκετές ακόμη μελέτες είναι σε εξέλιξη. Τα προκαταρκτικά ευρήματα της NSABP B-32 δείχνουν ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων 9,7%.

Η διαγνωστική ακρίβεια της SNB είναι αποδεδειγμένη, αλλά απαιτούνται περαιτέρω προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες για την εκτίμηση της θεραπευτικής επίδρασης και των μακροπρόθεσμων εκβάσεων αυτής της μεθόδου.

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



(Είναι γνωστό ότι στον ΜΛΚ για να τεκμηριωθεί η ύπαρξη ή όχι διήθησης, πρέπει να εκταμούν τουλάχιστον 6-8 λεμφαδένες. Οπότε είναι εύλογο να αναρωτηθούμε αν στην SNB είναι ανάγκη να αφαιρέσουμε 4-5 λεμφαδένες, μήπως ουσιαστικά μιλάμε για ΜΛΚ;)

Όταν η SNB αποτύχει ή είναι τεχνικά μη ικανοποιητική καθώς και όταν υπάρχουν κλινικά ύποπτοι λεμφαδένες στη μασχάλη μετά την αφαίρεση όλων των λεμφαδένων φρουρών, επιβάλλεται ΜΛΚ.

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση διαπιστώθηκε ότι το 48,3% των ασθενών με θετική SNB είχε επιπρόσθετη λεμφαδενική νόσο στο ΜΛΚ [33]. Όταν λοιπόν η SNB είναι θετική συνιστάται ΜΛΚ.

Στο 10% περίπου των ασθενών με μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα (ITCs) και στο 20%-35% με μικρομεταστάσεις ( $>0,2 \leq 2\text{mm}$ ) στην SNB ανευρίσκονται μεταστάσεις σε μη λεμφαδένες φρουρούς.

Η ανοσοϊστοχημική (IHC) ανάλυση μπορεί να υπερσταδιοποιεί τη νόσο στο 10% των ασθενών που με την ιστολογική εξέταση ρουτίνας έχουν αρνητική SNB. Η σημασία της μετατροπής αυτής σε υψηλότερο στάδιο είναι άγνωστη προς το παρόν. Παραμένει επίσης αδιευκρίνιστο αν τα μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα (ITCs) ή οι μικρομεταστάσεις που ανιχνεύονται με τη χρώση H&E ή με ειδικές χρώσεις αποτελούν δυσμενή προγνωστικό δείκτη και αν θα πρέπει να εκτελείται ΜΛΚ σε όλες αυτές τις περιπτώσεις. Έως ότου ολοκληρωθούν οι έρευνες που βρίσκονται σε εξέλιξη, όταν ανιχνευθούν μικρομεταστάσεις στη SNB συνιστάται ΜΛΚ, ανεξάρτητα από την μέθοδο εντόπισής τους.

Η χρήση της ακτινοθεραπείας στο μαστό, με ή χωρίς ακτινοθεραπεία της μασχάλης, μπορεί να εξεταστεί σε περιπτώσεις ασθενών με κλινικά αρνητικούς λεμφαδένες και θετική SNB, οι οποίες είναι υψηλού κινδύνου για χειρουργική επέμβαση ή αρνούνται επιπλέον επέμβαση. Δεν υπάρχουν όμως δεδομένα για τις μακροπρόθεσμες συνέπειες αυτής της θεραπευτικής προσέγγισης.

Οι περισσότερες μελέτες περιορίζουν τη χρήση της SNB σε όγκους T1 ( $\leq 2\text{cm}$ ) ή T2 ( $>2$  αλλά  $<5\text{cm}$ ). Έτσι η εκτέλεση της SNB δεν ενδείκνυται σε μεγάλους μεγέθους και τοπικά προχωρημένους καρκίνους μαστού (T3-T4), αλλά συνιστάται σε ασθενείς με όγκους  $<5\text{cm}$ .

Στο φλεγμονώδη καρκίνο του μαστού τα λεμφαγγεία εμφανίζουν μερική απόφραξη, λειτουργική ανωμαλία και περιέχουν καρκινικά έμβολα, οπότε τα ποσοστά ψευδώς αρνητικών ευρημάτων της SNB είναι πολύ υψηλά [35]. Έτσι στον φλεγμονώδη καρκίνο μαστού δεν συνιστάται SNB.

Οι περισσότεροι ερευνητές αποκλείουν ασθενείς με πολυκεντρικούς όγκους από τη SNB. Πρόσφατα όμως, με την ένεση του ανιχνευτικού υλικού ενδοδερμικά ή υπό την θηλαία άλω, ο ΛΦ ή οι ΛΦ φαίνεται ότι μπορεί να εντοπιστούν σε περιπτώσεις πολυκεντρικού καρκίνου, οπότε θεωρείται εφικτή η SNB σε ανάλογα περιστατικά.

Η σταδιοποίηση της μασχάλης δεν θεωρείται γενικά απαραίτητη σε ασθενείς με πορογενές καρκίνωμα in situ (DCIS). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ποσοστό 5-15% θετικών ΛΦ με την ανοσοϊστοχημική (IHC) ανάλυση, αλλά η κλινική σημασία τους παραμένει αδιευκρίνιστη. (Βλ. παραπάνω 'Αντιμετώπιση της μασχάλης στο DCIS')

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

Ο καρκίνος μαστού στον άνδρα είναι σπάνιος και τα δεδομένα της εκτέλεσης SNB είναι περιορισμένα. Δεν είναι όμως πιθανό ότι η SNB είναι λιγότερο ακριβής στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες, αλλά τα διαθέσιμα στοιχεία είναι ανεπαρκή για να γίνουν κατηγορηματικές συστάσεις.

Η ασφάλεια της SNB στην κύηση δεν έχει εκτιμηθεί πλήρως. Η χρήση των χρωστικών αντενδείκνυται, ενώ το κολλοειδές φαίνεται ασφαλέστερο. Προς το παρόν δεν συνιστάται η εκτέλεση SNB κατά τη διάρκεια της κύησης.

Η σημασία των λεμφαδένων της έσω μαστικής είναι προγνωστική. Η αφαίρεση τους δεν προσφέρει θεραπευτικό όφελος και πολύ σπάνια αποτελούν αιτία τοπικής υποτροπής σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο μαστού. Η εντόπιση ενός θετικού λεμφαδένα της έσω μαστικής οφελεί μόνο τις ασθενείς που διαφορετικά δεν θα υποβάλλονταν σε συμπληρωματική συστηματική θεραπεία. Η SNB μπορεί να είναι χρήσιμη σε κάποιες περιπτώσεις, αλλά τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα για τη χρήση της στην εκτίμηση των λεμφαδένων της έσω μαστικής. (Στην 6<sup>η</sup> έκδοση του AJCC Cancer Staging Manual for Breast Cancer η διήθηση των έσω μαστικών λεμφαδένων ταξινομείται ως N1, N2, ή N3 με βάση το μέγεθος της βλάβης και τη ταυτόχρονη παρουσία ή μη διήθηση των μασχαλιαίων λεμφαδένων. Στην προηγούμενη έκδοση η διήθηση των έσω μαστικών λεμφαδένων ταξινομούσαν ως N3).

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

Μετά από προεγχειρητική συστηματική θεραπεία η SNB είναι τεχνικώς εφικτή. Επειδή όμως μπορεί να εκριζωθούν εστίες της νόσου στους μασχαλιαίους λεμφαδένες, η μακροπρόθεσμη κλινική σημασία των αρνητικών ευρημάτων της SNB είναι ασαφής. Έτσι τα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να συσταθεί SNB μετά από προεγχειρητική ΧΜΘ.

Καθώς η SNB αντικαθιστά με ταχείς ρυθμούς τον ΜΛΚ για τη σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού, η εκπαίδευση και ο έλεγχος της ποιότητας της μεθόδου αποκτούν μεγάλη σημασία. Μειώνοντας το ποσοστό ψευδώς αρνητικών ευρημάτων μειώνονται οι πιθανότητες τόσο της τοπικής όσο και της συστηματικής υποθεραπείας. Η Αμερικανική Εταιρεία Χειρουργών Μαστού συνιστά ποσοστό ανίχνευσης του ΛΦ 85% και ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων  $\leq 5\%$  ως προϋπόθεση εγκατάλειψης του ΜΛΚ. Επίσης θεωρεί ότι είναι αναγκαία η εκτέλεση τουλάχιστον 20 επεμβάσεων SNB σε συνδυασμό με ΜΛΚ ή υπό την επίβλεψη έμπειρου εκπαιδευτού για να περιοριστεί ο κίνδυνος ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων. Ο χειρουργός που επιθυμεί να ασχοληθεί με την SNB πρέπει: 1) να ακολουθήσει κανονικό εκπαιδευτικό πρόγραμμα, 2) να βρίσκεται υπό την καθοδήγηση έμπειρου εκπαιδευτού, 3) να τηρεί αρχείο ατομικών αποτελεσμάτων: α) ποσοστά επιτυχών χαρτογραφήσεων, β) ποσοστά ψευδώς αρνητικών ευρημάτων, γ) ποσοστά επιπλοκών και 4) να παρακολουθεί όλες τις ασθενείς μακροπρόθεσμα (follow-up).

### **Βιβλιογραφία**

1. Fisher B, Jong-Hyeon J, Andreson S et al. Twenty-five years follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002;347:567-75.
2. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-1232.
3. American College of Radiology. Practice Guideline for Breast Conservation Therapy in the management of Invasive Breast Carcinoma. Ed. Morrow M, Harris JR. Rev. 2006
4. Newman LA, Kuerer HM. Advances in Breast Conservation Therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:1685-1697.
5. Diseases of the breast 3<sup>rd</sup> edition. Ed Harris JR et al. Lippincot Williams & Wilkins.