

ΜΗ ΨΗΛΑΦΗΤΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ:

Χειρουργικές επιλογές – Επικουρική θεραπεία

Η ευρεία χρήση της μαστογραφίας ως μεθόδου προληπτικού πληθυσμιακού ελέγχου στην προσπάθεια έγκαιρης διάγνωσης του καρκίνου του μαστού, έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση του αριθμού των ψηλάφητων μαστογραφικών ευρημάτων, τα οποία πρέπει να αξιολογηθούν. Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με καρκίνο του μαστού εμφανίζονται χωρίς ψηλαφητές αλλοιώσεις: Είτε με ένα πολύ μικρό διηθητικό καρκίνωμα σταδίου T1a ή T1b (διαμέτρου ≤ 1 cm), είτε με ένα καρκίνωμα in situ. Πολλά από αυτά τα μικρού μεγέθους διηθητικά καρκινώματα είναι σχετικώς χαμηλού grade, με αρνητικούς λεμφαδένες, άρα και καλύτερης πρόγνωσης.

Η ιστολογική εξέταση μιας μη ψηλαφητής αλλοίωσης που εντοπίστηκε με τη μαστογραφία θα εξετάσει τη φύση της βλάβης και θα επιβεβαιώσει τη διάγνωση.

Ύποπτα μαστογραφικά ευρήματα για τα οποία απαιτείται διερεύνηση είναι:

1. Αστεροειδής, ασαφώς περιγεγραμμένη, ή λοβωτή περιγεγραμμένη σκίαση
2. Άθροισμα μικροαποτιτανώσεων
3. Απεικονιστική παραμόρφωση της αρχιτεκτονικής του μαστού και, ασύμμετρες σκιάσεις

Για να υποβληθούν σε βιοψία οι αλλοιώσεις αυτές – αφού, εξ' ορισμού, δεν είναι δυνατό να εκτιμηθούν κλινικώς – χρειάζονται διαδικασίες εντοπισμού ώστε ο χειρουργός να μπορεί να προσπελάσει τη βλάβη. Η συνεργασία ακτινοδιαγνώστου και χειρουργού είναι απαραίτητη για την εντόπιση και τη λήψη ιστού από το ύποπτο εύρημα για μικροσκοπική εξέταση.

Προτού εξετάσουμε τις προοπτικές βιοψίας θα αναφερθούμε στη **βιοψία αναρρόφησης με λεπτή βελόνη (FNAB)**. Η FNAB έχει αρκετούς περιορισμούς όταν πρόκειται για ψηλάφητες αλλοιώσεις. Σύμφωνα με μελέτες μέχρι και το 54% των κυτταρολογικών δειγμάτων είναι ανεπαρκή. Το υψηλό ποσοστό ανεπαρκών δειγμάτων οδήγησε, πρόσφατα σχετικά, σε πρόωρο τερματισμό μία πολυκεντρική έρευνα. Τα μεγάλα ποσοστά ανεπαρκών παρασκευασμάτων έχουν σχετιστεί με την έλλειψη εμπειρίας και με την ύπαρξη καλοήθων βλαβών και ειδικά μικροαποτιτανώσεων, όπου είναι δύσκολο να επιτευχθεί τελεσίδικη διάγνωση καλοήθειας. Επίσης το DCIS δεν μπορεί να διαφοροδιαγνωστεί από το διηθητικό πορογενές καρκίνωμα με την κυτταρολογική εξέταση, λόγω έλλειψης πληροφόρησης για την αρχιτεκτονική τους διάταξη. Έτσι οι βιοψίες με χονδρή βελόνα έχουν αντικαταστήσει, μερικώς τουλάχιστον, την FNAB.

Τεχνικές Βιοψίας:

α) Στερεοτακτική εντόπιση με τη χρήση συρμάτινου οδηγού και ανοιχτή βιοψία

(Wire – localized Biopsy – WLB)

β) Στερεοτακτική βιοψία με χονδρή βελόνα (Stereotactic core-needle Biopsy –

SCB)

γ) Στερεοτακτική κατευθυνόμενη βιοψία με τη βοήθεια κενού

(Vacuum-assisted Biopsy – VAB; Mammotome

Minimally Invasive Breast Biopsy – MIBB)

δ) ανάπτυξη νέων στερεοτακτικών εργαλείων για την εξαίρεση μεγαλύτερων

τμημάτων μαζικού ιστού :Advanced Breast Biopsy Instrumentation – ABBI

Ανοιχτή Βιοψία με τη χρήση συρμάτινου οδηγού (WLB)

Η τεχνική αυτή, σε αντίθεση με τις υπόλοιπες, είναι διαδικασία δύο φάσεων. Αρχικά, η ασθενής οδηγείται στο τμήμα μαστογραφίας όπου τοποθετείται ο συρμάτινος οδηγός για να εντοπιστεί η υπό διερεύνηση βλάβη. [Η ιδανική τοποθέτηση του σύρματος είναι να διαπερνά τη βλάβη και η κορυφή του να βρίσκεται ακριβώς κάτω από αυτή. Αν η απόσταση μεταξύ της βλάβης και του σύρματος είναι < 1cm η προεγχειρητική εντόπιση θεωρείται επιτυχής και αποστάσεις μεταξύ 1 και 2 cm θεωρούνται αποδεκτές].

Ακολουθως η ασθενής οδηγείται στο χειρουργείο, όπου πραγματοποιείται χειρουργική εξαίρεση της βλάβης υπό την καθοδήγηση του συρμάτινου οδηγού. Ακολουθεί μαστογραφία του παρασκευάσματος για να επιβεβαιωθεί ότι η αλλοίωση περιλαμβάνεται στον εξαιρεθέντα ιστό.

Για πολλά χρόνια η ανοιχτή βιοψία ήταν η τυπική εξέταση για τις περισσότερες βλάβες και εξακολουθεί να παραμένει η μέθοδος αναφοράς. Τα ποσοστά αποτυχίας της είναι πολύ χαμηλά (κατά μέσον όρο 2,6 %). Επιπλέον, σε περιπτώσεις μικρών καρκίνων, μπορεί να θεωρηθεί ως οριστική ογκεκτομή, όταν επιλέγεται η διατήρηση του μαστού (και εφόσον βεβαίως τηρούνται τα ογκολογικά κριτήρια των ελευθέρων ορίων).

Δεν παύει όμως να είναι αιματηρή επέμβαση, να αφήνει ουλή, με το επακόλουθο ψυχολογικό και συναισθηματικό stress και να είναι σχετικά δαπανηρή. Επίσης η πλειονότητα των ευρημάτων για το οποία μια ασθενής υποβάλλεται σε βιοψία αποδεικνύονται καλοήγη* και αρκετές γυναίκες κατά τη διάρκεια της ζωής τους υποβάλλονται σε περισσότερες από μια βιοψίες. Έτσι αναπτύχθηκαν τεχνικές διαδερμικής βιοψίας λιγότερο επιθετικές. Το σημαντικότερο θέμα που πρέπει να

μας απασχολεί όσων αφορά τις νέες αυτές τεχνικές είναι η ακρίβεια της διάγνωσης, με άλλα λόγια να μη μείνει αδιάγνωστο ένα καρκίνωμα.

[*Καλοήθειες βλάβες

α) ινοκυστικές αλλοιώσεις

β) ίνωση

γ) ινοαδένωμα

δ) λεμφαδένας

ε) μη ειδικές βλάβες]

Στερεοτακτική βιοψία με χονδρή βελόνα (SCB)

Κριτήρια επιλογής για αυτή την τεχνική είναι:

Αα) Ογκόμορφη αλλοίωση, ασυμμετρία ή άθροισμα μικροαποτιτανώσεων που μπορεί να εντοπιστεί με τη χρήση ψηφιακού απεικονιστικού εξοπλισμού.

Ββ) Η ασθενής πρέπει να είναι ικανή να παραμείνει σε πρηνή θέση και ακίνητη για 30 με 60 λεπτά.

Γγ) Ο μαστός πρέπει να έχει πάχος ≥ 20 mm όταν συμπιέζεται.

Η ασθενής τοποθετείται πρηνής στο τραπέζι μαστογραφίας Lorad και η βιοψία, μετά από την ενδεδειγμένη αντισηψία και τοπική αναισθησία, εκτελείται υπό στερεοτακτική καθοδήγηση με τη χρήση αυτόματου πιστολιού βιοψίας με βελόνα με νούμερο 14G και λαμβάνονται 3 έως 9 δείγματα. Αν η βιοψία γίνεται για μικροαποτιτανώσεις λαμβάνεται μια επιπλέον μαστογραφία για να επιβεβαιωθεί ότι αυτές περιλαμβάνονται στα δείγματα.

(Αντί για στερεοτακτική μαστογραφική καθοδήγηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί η *υπερηχογραφική καθοδήγηση (US guidance)*. Η χρήση της δεν έχει ευρέως τεκμηριωθεί και μάλλον είναι πιο δύσκολη τεχνικά η εκτέλεσή της, αλλά αποτελεί αξιόλογο συμπλήρωμα της μαστογραφίας στην καθοδήγηση της βιοψίας αψηλάφητων αλλοιώσεων που φαίνονται ως περιγεγραμμένες ή αστεροειδείς σκιάσεις στη μαστογραφία. Η υπερηχογραφία φαίνεται να είναι λιγότερο χρήσιμη στον εντοπισμών ασύμμετρων σκιάσεων και δεν έχει θέση στην εντόπιση μικροαποτιτανώσεων).

Στερεοτακτική κατευθυνόμενη βιοψία με τη βοήθεια κενού (VAB ; MIBB)

Η τοποθέτηση της ασθενούς και η στερεοτακτική καθοδήγηση είναι ίδια με την SCB. Τα δύο συστήματα αυτής της τεχνικής που είναι σε χρήση είναι

- 1) Ο Mammotome
- 2) Το MIBB (Minimally Invasive Breast Biopsy)

Και τα δύο συστήματα με τη χρήση κενού έλκουν τον μαζικό ιστό μέσα σε ένα θάλαμο δειγματοληψίας όπου εκτέμνεται με μαχαιρίδια περιστρεφόμενα με μεγάλη ταχύτητα. Το δείγμα κατόπιν αναρροφάται σε ένα θάλαμο έξω από το μαστό. Το πλεονέκτημά τους είναι ότι μπορούν να λαμβάνουν παρακείμενα δείγματα από την ίδια περιοχή με κυκλική περιστροφή της συσκευής, ενώ στην κλασική SCD η βελόνα ανασύρεται και επανεισάγεται. Ακολουθεί πάλι μαστογραφία για να επιβεβαιωθεί η παρουσία των μικροαποστιτανώσεων.

Επειδή μερικές βλάβες είναι ιστολογικά ετερογενείς και μπορεί να περιέχουν ταυτόχρονα περιοχές άτυπης υπερπλασίας των πόρων, DCIS και διηθητικού καρκινώματος, η ακρίβεια της διάγνωσης εξαρτάται σε ένα βαθμό από το μέγεθος της βελόνης δειγματοληψίας. Έτσι στην VAB προτιμάται η βελόνη με 11G.

Βιοψία του μαστού με εξελιγμένο τεχνολογικό εξοπλισμό

(Advanced Breast Biopsy Instrumentation – ABBI)

Τα κριτήρια επιλογής εκτός από τα προαναφερθέντα, είναι και τα εξής επιπρόσθετα:

- α) Ο μαστός πρέπει να έχει πάχος ≥ 30 mm όταν συμπιέζεται
- β) Η βλάβη πρέπει να είναι ≤ 1 cm
- γ) Η βλάβη πρέπει να βρίσκεται σε απόσταση ≥ 1 cm από το θωρακικό τοίχωμα και από το δέρμα.

Η τριδιάστατη στερεοτακτική εντόπιση είναι η ίδια με τις προηγούμενες και μετά από αντισηψία και αναισθησία γίνεται τομή του δέρματος μήκους 1 με 2,5 cm και εισάγεται μια χειρουργική κάνουλα διαμέτρου 10, 15 ή 20 mm και χρησιμοποιείται για την εκτομή κυλίνδρων μαζικού ιστού που περικλείουν τη βλάβη. Ακολούθως εκτελείται μαστογραφία του παρασκευάσματος για να επιβεβαιωθεί η παρουσία της βλάβης.

Η ποσότητα του ιστού που μπορεί να αφαιρεθεί με την ABBI είναι περίπου η μισή συγκριτικά με την ανοικτή βιοψία, είναι όμως σημαντικά μεγαλύτερη από εκείνη που λαμβάνεται με την SCD και δεν απαιτεί πολλές επανεισαγωγές της βελόνας. Επίσης με την ABBI υπάρχει το επιπρόσθετο πλεονέκτημα ότι δυνητικά μπορούμε

να έχουμε στη διάθεσή μας τα όρια της βλάβης για παθολογοανατομική ανάλυση. Μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι απαιτείται τομή, όπως προαναφέρθηκε για την τοποθέτηση της κάνουλας.

Τα παθολογοανατομικά αποτελέσματα των βιοψιών που λήφθηκαν με τις προαναφερθείσες τεχνικές αναλύονται με τη συνεργασία παθολογοανατόμου και ακτινοδιαγνώστου, για να διαπιστωθεί αν η παθολογοανατομική διάγνωση είναι σε συμφωνία με τη μαστογραφική απεικόνιση. Όταν δεν συμβαίνει αυτό, δηλ. αν τα ιστολογικά ευρήματα δεν μπορούν να ερμηνεύσουν τα απεικονιστικά δεδομένα και αντιστρόφως, τότε η βιοψία θεωρείται «ασύμφωνη» (discordant), οπότε προχωρούμε συνήθως σε ανοικτή βιοψία. Επίσης μερικές φορές ο χειρουργός μπορεί να μην είναι ικανοποιημένος με τα αποτελέσματα της βιοψίας και μπορεί να συστήσει WLB για επιβεβαίωση.

Πρέπει να τονιστεί ότι οι SCBs έχουν περιορισμούς. Επανάληψη της βιοψίας απαιτήθηκε στο 15% με 25,7% των περιπτώσεων σε πρόσφατες μελέτες. *Η επανάληψη της βιοψίας* κρίνεται απαραίτητη α) όταν εντοπίζεται βλάβη υψηλού κινδύνου* β) όταν ο ιστός του παρασκευάσματος είναι ανεπαρκής και η ιστολογική διάγνωση δεν είναι κατηγορηματικά καλοήθης ή κακοήθης γ) όταν δεν υπάρχουν αποτιτανώσεις στην ακτινογραφία του παρασκευάσματος σε βιοψία που έγινε με σκοπό την εξέταση περιοχών μικροαποτιτανώσεων δ) σε περιπτώσεις ασυμφωνίας μεταξύ μαστογραφίας και παθολογοανατομικής εξέτασης. Μερικά καρκινώματα υποδιαγιγνώσκονται όταν το διηθητικό στοιχείο δεν εντοπίζεται, ιδιαίτερα σε δειγματοληψία με βελόνη διαμέτρου 14G. Το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων κυμαίνεται, στις διάφορες σειρές από 0,3%-8,2%, δηλ. κατά μέσο όρο 4,2%.

*(Όπως θα αναφέρουμε αργότερα, επανάληψη της βιοψίας ή ανοικτή βιοψία απαιτείται όταν από το παρασκεύασμα προκύπτει άτυπη υπερπλασία των πόρων, λοβιακό καρκίνωμα in situ, ακτινωτή ουλή ή φυλλοειδής όγκος).

Η χρήση της VAB με βελόνη 11G έχει ελαττώσει αλλά δεν έχει εξαλείψει την ανάγκη επανάληψης της βιοψίας.

Το πλεονέκτημα της τεχνικής ABBi είναι ότι αποτελεί βιοψία εκτομής (excisional biopsy), όπως και η WLB και εφόσον η διαδικασία είναι τεχνικά επιτυχής, ο παθολογοανατόμος έχει στη διάθεσή του ολόκληρη τη βλάβη. Συγκριτικά με την WLB, η ABBi πλεονεκτεί στο ότι αποφεύγεται το χειρουργείο, η αναισθησία, οι δαπάνες νοσηλείας και χρονικά είναι πολύ πιο σύντομη. Τα ποσοστά θετικών ορίων και υπολειμματικής παθολογίας της ABBi είναι συγκρίσιμα με εκείνα που παρατηρούνται στη WLB.

Οι ασθενείς στις οποίες διαπιστώνεται κακοήθεια με τη βιοψία, υποβάλλονται στην ενδεδειγμένη αγωγή ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του όγκου και της

ασθενούς. Αν το αποτέλεσμα της βιοψίας είναι καλοήθης βλάβη*, σε περιπτώσεις αμφιβολίας μπορεί να ακολουθήσει επιβεβαιωτική ανοικτή βιοψία. Όταν τεκμηριωθεί η καλοήθεια, συνήθως η ασθενής τίθεται υπό παρακολούθηση με follow-up μαστογραφία ανά εξάμηνο, για τουλάχιστον 36 μήνες.

[Στην επαναληπτική μαστογραφία υπάρχει πιθανότητα μια ιστολογικά καλοήθης βλάβη να εμφανίσει μαστογραφική «πρόοδο». Τότε επιβάλλεται επαναληπτική βιοψία, που μπορεί να αποκαλύψει κακοήθη βλάβη, η οποία αρχικά δεν είχε διαγνωστεί. Με άλλα λόγια υπάρχει ο μικρός, αλλά υπαρκτός κίνδυνος να μη διαγνωστεί αρχικά μια κακοήθεια, οπότε δυνητικά το καρκίνωμα μπορεί να έχει προοδεύσει σε μέγεθος ή σε στάδιο.]

Στις περισσότερες περιπτώσεις η αγωγή των ασθενών μετά από τη διάγνωση που τίθεται με την SCB είναι καθορισμένη. Υπάρχουν όμως κάποιες βλάβες που προβληματίζουν το χειρουργό όσον αφορά την ενδεδειγμένη αντιμετώπισή τους:

α) άτυπη υπερπλασία των πόρων (ADH)

β) άτυπη υπερπλασία των λοβίων και λοβιακό καρκίνωμα *in situ* (ALH-LCIS)

γ) θηλώδεις βλάβες (*papillary lesions*)

δ) ακτινωτή ουλή (*radial scar*)

ε) ινοεπιθηλιακές βλάβες (*fibroepithelial lesions*)

στ) βλάβες κυλινδρικών κυττάρων (*columnar cell lesions*)

ζ) βλάβες όμοιες με βλεννοκήλη (*mucocoele-like lesions*)

Άτυπη υπερπλασία των πόρων (ADH)

Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, όταν υπάρχει ADH είναι 4-5 φορές μεγαλύτερος, σε σύγκριση με τον πληθυσμό αναφοράς και ο κίνδυνος αυτός είναι περίπου ο ίδιος και για τους δύο μαστούς. Όταν προκύπτει ADH σε CB που έγινε για κάποια μαστογραφική αλλοίωση (συχνότερα για μικροαποτιτανώσεις), το πρόβλημα που τίθεται είναι αν το ιστολογικό εύρημα της ADH είναι πλήρως αντιπροσωπευτικό της υποστόχευσης βλάβης. Αυτό συμβαίνει για αρκετούς λόγους:

1^{ov} Η διάκριση μεταξύ ADH και DCIS χαμηλού grade είναι μερικές φορές προβληματική 2^{ov} Σε πολλές περιπτώσεις εστίες ADH βρίσκονται στην περιφέρεια περιοχών DCIS οπότε ακόμη και αν η διάγνωση της ADH είναι αδιαμφισβήτητη στο παρασκεύασμα της βιοψίας, δεν αποκλείεται η παρουσία DCIS στην άμεση γειτνίαση της βλάβης.

Δηλαδή πολλές φορές η διάγνωση ADH αποτελεί υποδιάγνωση, ενώ στην πραγματικότητα πρόκειται περί καρκινώματος. Επίσης σε περιπτώσεις που παρουσιάζονται ως μικροαποτιτανώσεις στην μαστογραφία, προκύπτει συχνότερα ιστολογική υποεκτίμηση όταν η μαστογραφική αλλοίωση δεν έχει αφαιρεθεί πλήρως, αλλά και η πλήρης αφαίρεσή της δεν μας διαβεβαιώνει ότι η παθολογική βλάβη έχει αφαιρεθεί στην ολότητά της.

Οι παρατηρήσεις αυτές οδηγούν στη σύσταση της χειρουργικής εξαίρεσης σε όλες τις περιπτώσεις που η απάντηση στην ιστολογική εξέταση της βιοψίας είναι ADH. Ο προσδιορισμός ασθενών με άτυπη υπερπλασία των πόρων στη βιοψία που θα μπορούσαν να αποφύγουν την χειρουργική αφαίρεση της βλάβης αποτελεί πεδίο έντονης έρευνας, αλλά, προς το παρόν δεν έχουν προσδιοριστεί οι κλινικοί, ακτινολογικοί, τεχνικοί και παθολογοανατομικοί παράγοντες στους οποίους θα βασίζεται η απόφαση αυτή.

Άτυπη υπερπλασία των λοβίων και λοβιακό καρκίνωμα in situ (ALH-LCIS)

Οι βλάβες αυτές είναι πολυκεντρικές και αμφοτερόπλευρες και θεωρούνται δείκτες αυξημένου κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου. Ο κίνδυνος αυτός είναι περίπου ο ίδιος και για τους δύο μαστούς. Θα ήταν λοιπόν λογικό το συμπέρασμα ότι δεν είναι αναγκαία η χειρουργική εκτομή, όπως δεν συνιστάται περαιτέρω επέμβαση σε ασθενείς με ALH ή LCIS στην ανοικτή χειρουργική βιοψία. Είναι όμως δύσκολο να βγουν ασφαλή συμπεράσματα όσον αφορά την ενδεδειγμένη αγωγή ασθενών με ALH ή LCIS στην CB λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών στις μελέτες και λόγω σφαλμάτων επιλογής (selection bias). Έτσι θεωρείται συνετό μέχρι να είναι διαθέσιμα περισσότερα δεδομένα από μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών να ακολουθείται η εξής τακτική: Αν πιστοποιηθεί ALH ή LCIS στην CB, τότε η ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε χειρουργική εκτομή 1) αν υπάρχει ακτινολογική – παθολογοανατομική ασυμφωνία, γεγονός που υποδηλώνει ότι η υπό διερεύνηση βλάβη δεν αντιπροσωπεύεται στο παρασκεύασμα της CB 2) αν είναι παρούσα άλλη βλάβη στην CB που αφεαυτής αποτελεί ένδειξη χειρουργικής εκτομής (π.χ. ADH), 3) αν η ALH ή το ACIS έχουν ιστολογικά χαρακτηριστικά που δημιουργούν προβλήματα στην διαφοροποίηση της βλάβης από DCIS. [σημ. εδώ μπορεί να αναφερθεί η ανοσοϊστοχημική εξέταση για την e-cadherin]

Αν η ALH ή LCIS είναι εντελώς τυχαίο εύρημα στην CB η χειρουργική εκτομή μπορεί να μην είναι αναγκαία. Οπωσδήποτε όμως απαιτείται περισσότερη έρευνα του θέματος.

Θηλώδεις βλάβες (papillary lesions)

Στις θηλώδεις βλάβες του μαστού περιλαμβάνονται εντελώς καλοήθεις αλλοιώσεις, όπως το ενδοπορικό θήλωμα, θηλώματα που εμφανίζουν εστίες ατυπίας ή καρκινώματος *in situ*, DCIS με θηλώδη χαρακτηριστικά ανάπτυξης (συμπεριλαμβανομένων και των ενδοκυστικών θηλωδών καρκινωμάτων) και διηθητικά θηλώδη καρκινώματα. Υπάρχουν αρκετά θέματα που μας προβληματίζουν όταν συναντούμε θηλώδεις βλάβες σε παρασκευάσματα της CB:

α) η δυνατότητα των παθολογοανατόμων να διακρίνουν με αξιοπιστία μεταξύ καλοήθων, ατύπων ή κακοήθων θηλωδών αλλοιώσεων στο περιορισμένο υλικό της CB, αφού αυτή η διάκριση μπορεί να είναι δύσκολη ακόμη και όταν ακέραιη η βλάβη είναι διαθέσιμη. Να σημειωθεί ότι η ακτινολογική διάκριση μεταξύ καλοήθους θηλώματος και θηλώδους DCIS είναι δύσκολη και δεν βοηθά στην ιστολογική διάκριση μεταξύ τους, β) η δυνατότητα των παθολογοανατόμων να διακρίνουν τις καλοήθεις θηλώδεις βλάβες με σκλήρυνση και παγίδευση επιθηλιακών στοιχείων, από το διηθητικό καρκίνωμα, γ) αν τα ιστολογικά χαρακτηριστικά που παρατηρούνται στο δείγμα της CB είναι αντιπροσωπευτικά της πιο ύποπτης περιοχής της θηλώδους βλάβης.

Με τα περιορισμένα δεδομένα που διαθέτουμε συμπεραίνεται ότι μεταξύ ασθενών με καλοήθεις θήλωμα στην CB, υπάρχει μια μικρή αλλά υπαρκτή πιθανότητα ατυπίας ή κακοήθειας στην εκτομή. Γι' αυτό μπορεί να θεωρηθεί συνετό να συστήνεται εκτομή για όλες τις θηλώδεις βλάβες, ακόμη και εκείνων με καλοήθη χαρακτηριστικά στην CB.

Ακτινωτή ουλή (radial scar)

Η σχέση μεταξύ ακτινωτής ουλής και καρκίνου του μαστού έχει προκαλέσει το ενδιαφέρον των ερευνητών για πολλά χρόνια. Το θέμα όμως αποκτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον με τη διάδοση της χρήσης της CB.

Η πλειονότητα των ακτινωτών ουλών αποτελεί τυχαίο ιστολογικό εύρημα. Πάντως ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού αυξάνει στις ακτινωτές ουλές μεγαλύτερου μεγέθους. Οι τυχαίες ακτινωτές ουλές είναι δείκτες αυξημένου κινδύνου αμφοτερόπλευρου καρκίνου του μαστού, αλλά δεδομένου του γεγονότος ότι *in situ* και διηθητικά καρκινώματα φαίνεται να είναι συχνότερα εντός ακτινωτών ουλών μεγαλύτερου μεγέθους, η πιθανότητα τουλάχιστον μερικές ακτινωτές ουλές να είναι άμεσες πρόδρομες καρκινικές αλλοιώσεις πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν.

Στην ανασκόπηση 4 ερευνών, 16 ασθενείς είχαν ακτινωτή ουλή στην CB και υποβλήθηκαν σε χειρουργική εξαίρεση. Απ' αυτές, 3 είχαν καρκίνωμα (διηθητικό ή DCIS) στην ανοικτή βιοψία. Με βάση τα αποτελέσματα ερευνών που δείχνουν αυξημένη πιθανότητα ύπαρξης καρκινώματος σε μεγάλες ακτινωτές ουλές και έχοντας πολύ περιορισμένα αντικειμενικά δεδομένα από σχετικές έρευνες,

προτείνεται όλες οι ασθενείς με ακτινωτή ουλή στην CB να υποβάλλονται σε χειρουργική εκτομή για να αποκλεισθεί η πιθανότητα συνύπαρξης με καρκίνωμα.

Ινοεπιθηλιακές βλάβες (fibroepithelial lesions)

Η διάγνωση του ινοαδενώματος είναι συνήθως εύκολη με βάση τα ιστολογικά χαρακτηριστικά στην CB. Οπότε η αντιμετώπιση αυτών των βλαβών με παρακολούθηση μόνο είναι ασφαλής όταν τα απεικονιστικά δεδομένα συμφωνούν με τη διάγνωση. Υπάρχουν όμως περιπτώσεις όπου το εύρημα της ινοεπιθηλιακής βλάβης στην CB μπορεί να δημιουργήσει προβλήματα: 1) μερικά ινοαδενώματα μπορεί να εμφανίζουν εστίες άτυπης υπερπλασίας, οπότε είναι προτιμότερη η χειρουργική εκτομή για να αποκλειστεί η πιθανότητα καρκινώματος *in situ* στο ινοαδένωμα ή η παρουσία ατυπίας στον παρακείμενο μαζικό ιστό, 2) η παρουσία στο δείγμα της CB μιας ινοεπιθηλιακής βλάβης αυξημένης κυτταροβρίθειας του συνδετικού ιστού (*stromal cellularity*), οπότε τίθεται θέμα δ.δ. μεταξύ ινοαδενώματος και φυλλοειδούς όγκου. Στην περίπτωση αυτή συνιστάται εκτομή της βλάβης για ολοκληρωμένη εκτίμηση.

Βλάβες κυλινδρικών κυττάρων (columnar cell lesions)

Βλάβες όπου παρατηρούνται κυλινδρικά επιθηλιακά κύτταρα να επαλείφουν τις λοβιακές μονάδες του τελικού πόρου συναντώνται με αυξημένη συχνότητα στην CB και στις ανοικτές βιοψίες που γίνονται σε περιπτώσεις μαστογραφικών μικροαποτιτανώσεων. Η παρουσία τέτοιων αλλοιώσεων όταν εμφανίζουν ατυπία αποτελεί λόγο χειρουργικής εκτομής της βλάβης. Αν δεν παρατηρείται ατυπία δεν συνιστάται εκτομή, εφόσον υπάρχει ακτινολογική – παθολογοανατομική συμφωνία. Πάντως το θέμα χρήζει περαιτέρω έρευνας.

Βλάβες όμοιες με βλεννοκήλη (mucocoele-like lesions)

Αυτές οι βλάβες αποτελούνται από κύστες που περιέχουν βλέννη οι οποίες συχνά ρήγνυνται με αποτέλεσμα την εξαγγείωση βλέννης στο περιβάλλον στρώμα. Το επιθήλιο που καλύπτει αυτές τις κύστες κυμαίνεται από καλόηθες σε ADH, μέχρι DCIS. Τέτοιες βλάβες μπορεί να παρατηρηθούν σε υλικό βιοψίας που λήφθηκε εξαιτίας μικροαποτιτανώσεων στη μαστογραφία. Σε περιπτώσεις αλλοιώσεων ομοίων με βλεννοκήλη, συνιστάται η χειρουργική εξαίρεσή τους για να αποκλεισθεί η ύπαρξη ενός βλεννώδους (κολλοειδούς) DCIS ή ενός διηθητικού βλεννώδους καρκινώματος.

ΛΟΒΙΑΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ IN SITU (LCIS)

Σύμφωνα με το NCI (National Cancer Institute) μια ασθενής με LCIS έχει 25% πιθανότητα να αναπτύξει διηθητικό καρκίνωμα του μαστού είτε λοβιακό, είτε πορογενές (σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις).

Επιλογές θεραπείας του LCIS:

1. Παρακολούθηση μετά τη διαγνωστική βιοψία
2. Ταμοξιφένη για την μείωση της εμφάνισης διηθητικού καρκίνου*
3. Αμφοτερόπλευρη προφυλακτική μαστεκτομή, χωρίς μασχάλιαίο λεμφαδενικό καθαρισμό σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (ισχυρό κληρονομικό ιστορικό, ένδειξη κληρονομικότητας – BRCA 1-2) (*Μελέτες για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού που βρίσκονται σε εξέλιξη περιλαμβάνουν μεγάλη κλινική έρευνα (STAR) που συγκρίνει τα οφέλη και τους κινδύνους της ταμοξιφένης έναντι της ραλοξιφένης σε μετεμμην/κές ασθενείς υψηλού κινδύνου).

ΠΟΡΟΓΕΝΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ IN SITU (DCIS)

το εξεργασίων με διαφορετικό δυναμικό κακοήθειας. Οι περισσότερες από τις νέες περιπτώσεις DCIS είναι μη ψηλαφητές βλάβες που αποκαλύπτονται με τη μαστογραφία. Τα συχνότερα μαστογραφικά ευρήματα είναι μικροαποτιτανώσεις, αλλά μερικές βλάβες μπορεί να εμφανίζονται ως οζώδεις σκιάσεις ή ως απεικονιστικές παραμορφώσεις της αρχιτεκτονικής του μαστού.

20% των ασθενών με διάγνωση DCIS στην SCB με βελόνη 14G στην τελική διάγνωση μετά την χειρουργική επέμβαση είχαν διηθητικό καρκίνο και αυτό οφείλεται στο μικρό σχετικά μέγεθος του δείγματος. Συνέπεια αυτού του γεγονότος είναι η ασθενής να οδηγηθεί ξανά στο χειρουργείο για λεμφαδενικό καθαρισμό της μασχάλης. Με τη χρήση πιο εξελιγμένων τεχνικών βιοψίας, όπως τις VAB με βελόνη 11G, λαμβάνονται μεγαλύτερα δείγματα ιστού, οπότε το παραπάνω ποσοστό πέφτει στο 5% σε μεγάλες σειρές.

Επιλογές θεραπείας του DCIS:

Το πυρηνικό grade, η παρουσία νέκρωσης τύπου comedo, το μέγεθος του όγκου και το εύρος των ορίων εκτομής και η ηλικία είναι σημαντικοί παράγοντες για την πρόβλεψη τοπικής υποτροπής ασθενών με DCIS. Ο *προγνωστικός δείκτης Van Nuys* συνδυάζει τα παραπάνω χαρακτηριστικά και μας βοηθά στην ορθολογικότερη προσέγγιση της αγωγής του DCIS.

Προγνωστικός δείκτης Van Nuys

Βαθμολογία

Προγνωστικός Παράγων	1	2	3
Μέγεθος όγκου (mm)	<15	16-40	>41
Εύρος όγκου (mm)	>10	1-9	<1
Παθολογοανατομική ταξινόμηση	πυρηνικά grade 1 και 2 χωρίς νέκρωση	πυρηνικά grade 1 και 2 με νέκρωση	πυρηνικά grade 3, με ή χωρίς νέκρωση

Score: 3-4 εκτομή, 5-7 εκτομή + ακτινοθεραπεία, 8-9 μαστεκτομή

Από τη στιγμή που τεκμηριωθεί η διάγνωση του DCIS παρέχεται στην ασθενή πλήρης πληροφόρηση για τη φύση της νόσου, δίνοντας ιδιαίτερη σημασία στο μέγεθος και στην κατανομή της νόσου. Εάν τηρούνται οι προϋποθέσεις διατήρησης του μαστού (δηλ. αν η παθολογία μπορεί να εξαιρεθεί πλήρως με ελεύθερα όρια, δίχως μεγάλη παραμόρφωση του μαστού) εκτελείται ευρεία εκτομή. Η προσθήκη ακτινοθεραπείας βασίζεται στα βιολογικά χαρακτηριστικά της βλάβης, στο μέγεθός της και στην επάρκεια των χειρουργικών ορίων, δηλ. στον εξατομικευμένο κίνδυνο για τοπική υποτροπή. Σε ασθενείς με ελάχιστο κίνδυνο τοπικής υποτροπής μπορεί να αποφευχθεί η ακτινοθεραπεία. Ασθενείς με ενδιάμεσο κίνδυνο θα επωφεληθούν με τη χρήση της, ενώ εκείνες που είναι υψηλού κινδύνου θα πρέπει μάλλον να υποβληθούν σε μαστεκτομή. Σε ασθενείς με μεγάλη βλάβη, τόση ώστε να είναι δύσκολη η επίτευξη καθαρών ορίων και παραδεκτού αισθητικού αποτελέσματος, πρέπει να συστήνεται μαστεκτομή, με ή χωρίς άμεση αποκατάσταση του μαστού.

Η μασχάλη σε ασθενείς με DCIS

Υπάρχει πλήρης ομοφωνία ότι δεν χρειάζεται καμία αγωγή για τη μασχάλη σε ασθενείς με DCIS.

Όταν το μέγεθος του DCIS είναι τόσο ώστε να απαιτείται μαστεκτομή μπορεί να γίνει βιοψία του φρουρού λεμφαδένα (SLN) κατά την εκτέλεση της μαστεκτομής. Αυτό γίνεται για να αποφευχθεί η ανάγκη επανεπέμβασης για χειρουργική σταδιοποίηση της μασχάλης, σε περίπτωση που η βιοψία του παρασκευάσματος της μαστεκτομής αποκαλύψει εστίες μικροδιήθησης. Αν τεκμηριωθεί η διήθηση, η βλάβη δεν θεωρείται πλέον DCIS αλλά διηθητικό καρκίνωμα.

Στα προκαταρκτικά δεδομένα που είναι διαθέσιμα από τα αποτελέσματα της SLN σε ασθενείς με DCIS, η θετικότητα κυμαίνεται από 5% - 13% σε ασθενείς με DCIS υψηλού κινδύνου. Είναι γενικά αποδεκτό ότι οι θετικοί λεμφαδένες οφείλονται σε μικροδιηθητική νόσο που δεν έχει ανιχνευθεί. Η

κλινική σημασία αυτών των μικρομεταστατικών εναποθέσεων είναι ασαφής.

Ταμοξιφένη και DCIS

Η επικουρική θεραπεία με ταμοξιφένη δε έχει καθιερωθεί ως αγωγή «ρουτίνας» σε ασθενείς με DCIS. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι προκύπτει όφελος με τη χρήση της, όσον αφορά την εμφάνιση καρκίνου στον ίδιο και στον αντίπλευρο μαστό (τόσο του *in situ*, όσο και του διηθητικού) ενώ, σύμφωνα με άλλες μελέτες, δεν προκύπτει σαφώς τέτοιο όφελος. Ο ρόλος λοιπόν της ταμοξιφένης στο DCIS χρειάζεται περαιτέρω διευκρίνηση.

ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ I

Ασθενείς με καρκ. Μαστού σταδίου I (μέγεθος ≤ 3 cm χωρίς επέκταση στους λεμφ/νες καθώς και μικροδιηθητικούς όγκους $\leq 0,1$ cm) που αντιμετωπίζονται με χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού (ογκετομή + ακτινοθεραπεία) ή με τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή, έχουν παρόμοια ποσοστά επιβίωσης ελεύθερης νόσου και συνολικής επιβίωσης.

Οι βασικές αρχές της χειρουργικής διατήρησης του μαστού είναι η *πλήρης εξαίρεση της βλάβης με αποδεκτό αισθητικό αποτέλεσμα*. Δεν υπάρχουν παράγοντες ή συνδυασμός παραγόντων που να αποκλείουν απόλυτα τη διατήρηση του μαστού, εφόσον τηρούνται οι παραπάνω προϋποθέσεις.

Παράγοντες κινδύνου τοπικής υποτροπής.

α) Ηλικία < 35 ετών, β) εκτεταμένο ενδοπορκό στοιχείο, γ) μείζων λεμφοκυτταρική αντίδραση του στρώματος, δ) περιογκική διήθησης, ε) παρουσία νέκρωσης του όγκου και στ) θετικά όρια εκτομής.

Στους παράγοντες που αφορούν το αισθητικό αποτέλεσμα περιλαμβάνονται:

α) η θέση και το μέγεθος του όγκου, β) το μέγεθος του μαστού, γ) το σωματικό βάρος και δ) το ιστορικό αγγειακής νόσου του κολλαγόνου.

Μασχάλη

Ο ρόλος του λεμφ/κού καθαρισμού της μασχάλης έχει απασχολήσει τους ερευνητές, ειδικά σε ασθενείς με κλινικώς (-) λεμφ/νες. Ο λεμφ/κος καθαρισμός της μασχάλης σε ασθενείς με μη ψηλαφητούς λεμφ/νες δεν είναι θεραπευτικός, αλλά μόνο προγνωστικός.

(Για ασθενείς με (+) λεμφ/νες ο λεμφ/κός καθαρισμός της μασχάλης παραμένει η καλύτερη θεραπευτική επιλογή).

Όταν τα χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου επιβάλλουν την ανάγκη επικουρικής θεραπείας ο λεμφμ/κός καθαρισμός της μασχάλης μπορεί να αποφευχθεί.

Όταν η λεμφ/νες είναι κλινικά (-), η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα (SLN) είναι χρήσιμη μέθοδος ανίχνευσης των ασθενών με αφανείς μεταστάσεις για τις οποίες μπορεί να απαιτείται πιο επιθετική αγωγή. Ο προσδιορισμός μικρομεταστάσεων που δεν ανιχνεύονται με τις συμβατικές χρώσεις, μπορεί να γίνει με ανοσοϊστοχημικές και μοριακές τεχνικές, αν και η κλινική σημασία αυτών των μικρομεταστάσεων είναι αδιευκρίνιστη.

Σε ασθενείς με (-) λεμφ/νες η ακτινοθεραπεία της μασχάλης έχει το ίδιο αποτέλεσμα στον τοπικό έλεγχο της νόσου με τον λεφαδεनικό καθαρισμό.

Ακτινοθεραπεία

Σε αρκετές προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες έχει συγκριθεί η επέμβαση διατήρησης του μαστού χωρίς την προσθήκη ακτινοθεραπείας και με προσθήκη ακτινοθεραπείας. Σε όλες αποδεικνύεται ότι τα ποσοστά υποτροπής είναι μεγαλύτερα όταν δεν χορηγείται ακτινοθεραπεία. Και επίσης δεν έχει εντοπιστεί υποομάδα η οποία να μην ωφελείται από την ακτινοθεραπεία.

Επικουρική θεραπεία

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΡΝΗΤΙΚΟΥΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ

Χαμηλού Κινδύνου (όλοι οι αναφερόμενοι παράγοντες)	Ενδιάμεσου κινδύνου	Υψηλού κινδύνου (έχουν τουλάχιστον 1 παράγοντα)
Μέγεθος όγκου: ≤ 1 cm	1 – 2 cm	> 2 cm
ER ή PR υποδοχείς: +	+	-
Grade: grade 1	grade 1 - 2	grade 2 – 3
Ηλικία*: > 35 ετών		< 35 ετών

Ασθενείς που εμφανίζουν καρκίνο του μαστού σε νεαρή ηλικία θεωρούνται ότι έχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής, αν και δεν έχει προσδιοριστεί ακριβές κατώφλι ηλικίας για αυτόν τον αυξημένο κίνδυνο.

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΡΝΗΤΙΚΟΥΣ ΛΕΜΦ/ΝΕΣ

Ομάδα ασθενών	Χαμηλού κινδύνου	Ενδιάμεσου κινδύνου	Υψηλού κινδύνου
Προεμ/κές ER+ ή PgR+	Tam	Tam (+ΧΜΘ)	ΧΜΘ+Tam
Προεμ/κές ER- και PgR-		ΧΜΘ	ΧΜΘ
Μετεμ/κές ER+ ή PgR+	Tam	Tam (+ΧΜΘ)	ΧΜΘ+Tam
Μετεμ/κές ER- και PgR-	-	-	ΧΜΘ
>70 ετών	Tam	Tam	Tam Αν δεν υπάρχει Έκφραση ER ή PgR: ΧΜΘ

Η ταμοξιφένη δεν έχει θέση στην αγωγή ασθενών με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς. Η προσθήκη ΧΜΘ στις μετεμ/κές ασθενείς υψηλού κινδύνου, με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς μπορεί να προσφέρει όφελος. Η ταμοξιφένη φαίνεται να ενδείκνυται στις προεμ/κές ασθενείς με θετικούς υποδοχείς(;

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΘΕΤΙΚΟΥΣ ΛΕΜΔ/ΝΕΣ

Ομάδα ασθενών	Θεραπεία
Προεμ/κές ER+ ή PgR+	ΧΜΘ+Tam
Προεμ/κές ER- και PgR-	ΧΜΘ
Μετεμ/κές ER+ ή PgR+	Tam +ΧΜΘ ή Tam
Μετεμ/κές ER- και PgR-	ΧΜΘ
>70 ετών	Tam (αν δεν υπάρχει έκφραση ER ή PgR: ΧΜΘ)

Σημ. Η ωθηκεκτομή (χειρουργική, φαρμακευτική ή ακτινολογική) μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής και τη θνητότητα σε προεμ/κές ασθενείς με (+) ορμ. υποδοχείς. Με βάση πολλές τυχαίοποιημένες μελέτες τα οφέλη από την ωθηκεκτομή φαίνεται να είναι παρόμοια με εκείνα της ΧΜΘ.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1.** Velanovich V, Lewis FR Jr, Nathanson SD, et al. Comparison of mammographically guided breast biopsy techniques. *Ann Surg* 1999; 229: 625-33.
- 2.** White RR, Halperin TJ, Olson JA, et al. Impact of core-needle biopsy on the surgical management of mammographic abnormalities. *Ann Surg* 2001; 233: 769-77.
- 3.** Schwartzberg BS, Goates JJ, Keeler SA, et al. Use of advanced breast biopsy instrumentation while performing stereotactic breast biopsies: Review of 150 consecutive patients. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 9-15.
- 4.** McGreevy JM, Loftus TJ. Outcomes evaluation for operative and nonoperative management of the abnormal mammogram. *Am J Surg* 1998; 175: 69-72.
- 5.** Yim JH, Barton P, Webwr B, et al. Mammographically detected breast cancer: Benefits of stereotactic core versus wire localization biopsy. *Ann Surg* 1996; 223: 688-700.
- 6.** Whitten TM, Wallace TW, Bird RE, et al. Image-guided core biopsy haw advantages over needle localization bopsy for the diagnosis of nonpalpable breast cancer. *Am Surg* 1997; 63: 1072-78.
- 7.** Zannis VJ, Aliano KM. The evolving practice pattern of the breast surgeon with disappearance of open biopsy for nonpalpable lesions. *Am J Surg* 1998; 176: 525-28.
- 8.** Saarela AO. Diagnosis and surgical treatment of suspicious nonpalpable breast lesions and early breast cancer. 1999. Department of Surgery, University of Oulu, Oulu, Finland
- 9.** Meyer JE, Smith DN, Lester SC, et al. Large-core needle biopsy of nonpalapale breast lesions. *JAMA* 1999; 281: 1638-41.
- 10.** Jackman RJ, Nowels KW, Rodriguez-Soto J, et al. Stereotactic, automated, large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions: False-negative and histologic underestimation rates after long-term follow-up. *Radiology* 1999; 210: 799-805.
- 11.** Rissasen T, Pamilo M, Suramo I. Ultrasonography as a guidance method in the evaluation of mammographically detected nonpalpable breast lesions of suspected malignancy. *Acta Radiol* 1998; 39: 292-97.
- 12.** Devia A, Murray KA, Nelson EW. Stereotactic core needle biopsy and the workup of mammographic breast lesions. *Arch Surg* 1997; 132: 512-16.
- 13.** Cady B. Traditional and future management of nonpalpable breast cancer. *Am Surg* 1997; 63: 55-58.
- 14.** Markopoulos C, Kakisis J, Kouskos S, et al. Management of nonpalpable, mammographically detectable breast lesions. *World J Surg* 1999; 23: 434-38.
- 15.** Jacobs TW, Connolly JL, Schnitt SJ. Nonmalignant lesions in breast needle biopsies: To excice or not to excise? *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1095-1110.
- 16.** Skinner KA, Silverstein MJ. The management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Endocrine-Related Cancer* 2001; 8: 33-45.

- 17.** Klauber-De More N, T'an LK, Liberman L, et al. Sentinel lymph node biopsy. is it indicated in patients with high risk ductal carcinoma-in-situ and ductal carcinoma-in-situ with microinvasion? *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 636-42.
- 18.** Singletary SE. New approaches to surgery of breast cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2001; 8: 265-286.
- 19.** Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, et al. Twenty-year follow-up of a randomised study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227-32.
- 20.** Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomised trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233-41.
- 21.** National Cancer Institute. Breast cancer treatment. 2002.
- 22.** National Institutes of Health. Consensus development conference statement on adjuvant therapy for breast cancer. Bethesda, Maryland, 2002
- 23.** Glick J, Goldhirsch A. International consensus conference on primary treatment of breast cancer. St Gallen, Switzerland. 2001.
- 24.** Levine M. Clinical practice guidelines for the care and management of breast cancer. adjuvant systemic therapy for node-negative breast cancer(summary of the 2001 update) *CMAJ* 2001; 164: 213.
- 25.** Levine M. Clinical practice guidelines for the care and management of breast cancer. adjuvant systemic therapy for node-positive breast cancer(summary of the 2001 update) *CMAJ* 2001; 164: 644-46.
- 26.** Hortobagyi GN. Adjuvant therapy for early breast cancer: Progress and controversies. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1839-42.