

ΤΟΠΙΚΗ-ΠΕΡΙΟΧΙΚΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ (LRR) ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Η LRR αναφέρεται στη δεύτερη κλινική εκδήλωση του καρκίνου του μαστού, είτε στην αρχική θέση (μαστός, θωρακικό τοίχωμα, θέση τομής, ή στα δερματικά flaps) είτε στους περιοχικούς λεμφ/νες συμπεριλαμβανομένων των λεμφ/νων 1ου επιπέδου (μασχαλιαίων, έσω μαστικών, του Rotter's) ή 2ου επιπέδου (υπερκλειδίων).

Η LRR μπορεί εύκολα να παραβλεφθεί λόγω της αμβληχρότητας των συμπτωμάτων και λόγω της "αρνήσεως" εκ μέρους της ασθενούς, οπότε συνήθως η διάγνωση γίνεται όταν η νόσος έχει γίνει εκτεταμένη ή μετά από την εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων. Όταν γίνει αντιληπτή η νόσος, η έκταση της είναι συνήθως μεγαλύτερη από αυτή που φαίνεται στη φυσική εξέταση.

✓ Υποτροπή στο θωρακικό τοίχωμα

Εμφανίζεται συνήθως ως μεμονωμένο ή πολλαπλά ανώδυνα οζίδια, μεγέθους mm. Συνήθως τα οζίδια βρίσκονται κάτω από το δέρμα σε στενή συνάφεια με την ουλή, αν και περιστασιακά μπορεί να βρίσκονται στο δέρμα. Για την έγκαιρη διάγνωση απαιτείται λεπτομερής ψηλάφηση των δερματικών flaps. Τελικά η βλάβη θα προχωρήσει ώστε να προκαλεί παραμόρφωση, διήθηση, ή εξέλκωση του υπερκείμενου δέρματος. Λιγότερο συχνά τα μόνα σημεία υποτροπής μπορεί να είναι ερύθημα ή αποχρωματισμός του δέρματος χωρίς ψηλαφητά οζίδια ή πάχυνση του δέρματος. Στα προχωρημένα σημεία υποτροπής περιλαμβάνονται η σκλήρυνση του δέρματος, τα εκτεταμένα οζίδια, κνησμώδεις ή μη κνησμώδεις βλατίδες και κηλίδες, εμφανείς φλεγμονώδεις μεταβολές του δέρματος, ρίκνωση και καρκίνωμα *en cuirasse*. Με την πρόοδο της νόσου ο όγκος μπορεί να επεκταθεί πέραν του θωρακικού τοιχώματος. Σπανίως μια ομόπλευρη υπεζωκοτική συλλογή μπορεί να σηματοδοτεί την υποτροπή στους μεσοπλευρίους μς.

Υποτροπή στους περιοχικούς λεμφαδένες

Συχνότερα ανιχνεύεται ως ανώδυνη ευκίνητη μάζα κατά την εξέταση του υπερκλειδίου βόθρου. Περιστασιακά όμως η LRR μπορεί να μην γίνει αντιληπτή μέχρι την εμφάνιση ή επιδείνωση οιδήματος του άνω άκρου ή την εμφάνιση πάθησης του βραχιονίου πλέγματος. Σημεία LRR στην κορυφή της μασχάλης είναι κινητή μάζα ή αίσθηση πληρότητας ψηλαφητικώς στην υποκλειδία περιοχή στον μείζονα θωρακικό μυ. Η υποτροπή στη μασχάλη μετά από πλήρη λεμφαδενικό καθαρισμό είναι σπάνια. Σημεία και συμπτώματα μασχαλιαίας νόσου είναι, εκτός από την παρουσία μάζας, το άλγος, το περιορισμένο εύρος κινήσεων και η εμφάνιση οιδήματος του άκρου.

✦ Η υποτροπή στους έσω μαστικούς λεμφ/νες παρουσιάζεται συνήθως ως ανώδυνη υποδόρια παραστερνική μάζα, με ή χωρίς συμμετοχή του δέρματος. Λιγότερο συχνά, πρώτο σημείο της υποτροπής αυτής είναι μια ανωμαλία στην Α/α θώρακος ή στην C.T. Ασθενείς με προχωρημένη νόσο μπορεί να προσέρχονται με συμπτώματα οφειλόμενα στην καταστροφή του στέρνου ή πλευράς, υπεζωκοτική συλλογή ή επέκταση στο πρόσθιο μεσοθωράκιο με σύνδρομο άνω κοίλης.

Η υποτροπή στους διαθωρακικούς αδένες (Rotter's) είναι σπάνια και πιο συχνά εμφανίζεται σε ασθενή που είχε υποβληθεί σε τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή για έναν μεγάλο όγκο στο άνω ημιμόριο του μαστού. Η υποτροπή αυτή εμφανίζεται σαν μια μάζα κάτω από τους μς που ψηλαφάται βαθειά στον μείζονα θωρακικό. Η διάκριση αυτής της βλάβης ως λεμφαδενικής παρά ως υποτροπής στο θωρακικό τοίχωμα είναι συχνά αδύνατη.

ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ

Συχνότητα

Μετά την εισαγωγή της ριζικής μαστεκτομής, οι μαθητές του Halsted ανέφεραν 32% επίπτωση της LRR. Οπότε η προσοχή εστιάστηκε στις λεπτομέρειες της χειρουργικής επέμβασης, με την ελπίδα της βελτίωσης του ελέγχου της τοπικής νόσου, άρα και των ποσοστών επιβίωσης. Ούτε όμως η προσεκτική εκτομή του υπερκείμενου δέρματος ούτε η χρήση μοσχευμάτων εξουδετέρωσαν την LRR. Από το 1960 οι περισσότερες σειρές επί των αποτελεσμάτων της μαστεκτομής αναφέρουν 10 - 30% επίπτωση της LRR. Η χρήση της επικουρικής ακτινοβολίας μετά από μαστεκτομή ελαττώνει την τοπική υποτροπή περίπου 3 φορές, ενώ η επίδραση της συστηματικής θεραπείας είναι λιγότερο σαφής.

Χρόνος υποτροπής

Ο χρόνος μέχρι την τοπική υποτροπή ή το αρχικό ελεύθερο νόσου διάστημα σχετίζεται αντιστρόφως με το αρχικό στάδιο της νόσου. Περίπου το 70% των τοπικών υποτροπών συμβαίνουν στα πρώτα 3 χρόνια και το 80 - 90% στα πρώτα 6 χρόνια από την αρχική αντιμετώπιση, αλλά αναφέρονται υποτροπές και μετά από πολύ μεγαλύτερα διαστήματα.

πάχυνση, ως έκκριση από τη θηλή, ως νόσος Paget, ή ως τυχαίο εύρημα σε καλοήγη βλάβη, ενώ σήμερα η μεγάλη πλειονότητα των DCIS ανιχνεύεται με τη μορφή μικροαποτιτανώσεων στη μαστογραφία (περίπου το 75%), σκιάσεων των μαλακών μορίων (11%) ή και τα δύο (13%)⁴

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ DCIS

Με βάση τα μορφολογικά χαρακτηριστικά το DCIS διακρίνεται σε πέντε ομάδες: 1) *θηλώδες*, 2) *μικροθηλώδες*, 3) *ηθμοειδές*, 4) *συμπαγές* και 5) *φαγεσωρικό (comedo)*. Οι τέσσερες πρώτες κατηγορίες συχνά ταξινομούνται μαζί, ως *noncomedo DCIS*. Η ταξινόμηση αυτή μειονεκτεί διότι δεν λαμβάνει υπόψιν σημαντικά προγνωστικά χαρακτηριστικά, όπως τον βαθμό διαφοροποίησης του πυρήνα (*grade*), την παρουσία ή απουσία νέκρωσης και την πολικότητα (αρχιτεκτονική διαφοροποίηση). Στην προσπάθεια τυποποίησης της διάγνωσης και της πρόγνωσης του DCIS, έχουν προταθεί αρκετά νεώτερα συστήματα ταξινόμησης, που συμπεριλαμβάνουν τα παραπάνω χαρακτηριστικά, 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 1), φαίνεται να είναι το πλέον αναπαραγωγίμο.^{5,6}

Πίνακας 1. 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	1 και 2	3
	- νέκρωση	+ νέκρωση	+/- νέκρωση

Χρησιμοποιώντας τις παραπάνω παραμέτρους οι όγκοι διαιρούνται σε τρεις ομάδες: Η 1^η ομάδα (*χαμηλού grade*) περιλαμβάνει τους όγκους με πυρήνες χαμηλού ή ενδιάμεσου *grade* και απουσία νέκρωσης, η 2^η ομάδα (*ενδιάμεσου grade*) τους όγκους με πυρήνες χαμηλού ή ενδιάμεσου *grade* και παρουσία νέκρωσης τύπου *comedo*, ενώ η 3^η ομάδα (*υψηλού grade*) αφορά τους όγκους με υψηλού *grade* πυρήνες, ανεξάρτητα από την παρουσία ή απουσία νέκρωσης.

Η σημαντικότερη μεταβολή στην αντίληψή μας όσον αφορά το DCIS είναι το γεγονός ότι δεν αποτελεί απλή και μεμονωμένη νοσολογική οντότητα, αλλά περιλαμβάνει μία ποικίλη και ανομοιομορφη ομάδα παθήσεων με διαφορετικό δυναμικό κακοήθειας.⁷

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Το DCIS διαγιγνώσκεται πρωτίστως με τη μαστογραφία που ακολουθείται από τη βιοψία της βλάβης.

Όπως προαναφέρθηκε, το DCIS καθίσταται κλινικώς αντιληπτό είτε ως ψηλαφητό μόρφωμα, είτε – στην πλειονότητά του – ως αψηλάφητο μαστογραφικό εύρημα, με τη μορφή μικροαποτιτανώσεων. Οι αποτιτανώσεις στο DCIS είναι τυπικά πολυμορφικές, ποικίλου μεγέθους, μορφής και πυκνότητας που αθροίζονται με τη μορφή συμπλέγματος και συχνά εμφανίζουν γραμμική ή τμηματική κατανομή, γεγονός που αντανάκλα την παρουσία τους στους πόρους.⁸ Η έκταση του DCIS είναι δύσκολο να καθοριστεί εξαιτίας της ασυνεχούς ανάπτυξης μέσα στο σύστημα των

πόρων και της ακανόνιστης υφής των μικροαποτιτανώσεων. Το DCIS προέρχεται από μία μεμονωμένη θέση του αδένου, αλλά μπορεί να επεκταθεί μέσω του συστήματος των πόρων. Περίπου τα 2/3 των ασθενών με DCIS χαμηλού-ενδιάμεσου grade έχουν πολυεστιακή νόσο, που χαρακτηρίζεται από ασυνεχή ενδοπορική ανάπτυξη, με διάκενα μεταξύ των εστιών έως 1 cm. Αντίθετα βλάβες υψηλού grade έχουν την τάση να είναι συνεχείς με διάκενα που δεν υπερβαίνουν τα 5 mm.⁹ Επειδή το DCIS μπορεί να επεκτείνεται ασυνεχώς οι κλασικές μαστογραφικές λήψεις μπορεί να υποεκτιμήσουν την έκταση της βλάβης, οπότε απαιτούνται μεγενθυμένες λήψεις. Γνήσιο πολυκεντρικό DCIS που να προέρχεται από διαφορετικά συστήματα πόρων δεν είναι σύνηθες εύρημα.¹

Αφού ολοκληρωθεί ο πλήρης αμφοτερόπλευρος μαστογραφικός έλεγχος, οι ύποπτες για κακοήθεια αλλοιώσεις πρέπει να υποβληθούν σε ιστολογική εξέταση. Για πολλά χρόνια η ανοικτή βιοψία με τη χρήση συρμάτινου οδηγού (*Wire-localized Biopsy - WLB*) ήταν η τυπική εξέταση για τις περισσότερες αλλοιώσεις και εξακολουθεί να παραμένει η μέθοδος αναφοράς, με πολύ μικρά ποσοστά αποτυχίας. Είναι όμως αιματηρή επέμβαση, αφήνει ουλή και είναι σχετικά δαπανηρή. Έτσι πρόσφατα έχουν αναπτυχθεί τεχνικές διαδερμικής στερεοτακτικής βιοψίας:

1. *Στερεοτακτική βιοψία με βελόνη μεγάλης διαμέτρου (Stereotactic Core-needle Biopsy - SCB)*. Κριτήρια επιλογής γι' αυτή την τεχνική είναι α) μαστογραφική αλλοίωση εντοπίσιμη με τη χρήση ψηφιακού απεικονιστικού μηχανισμού, β) ασθενής ικανή να παραμείνει πρηνής και ακίνητη για 30-60 λεπτά και γ) ο μαστός πρέπει να έχει πάχος ≥ 20 mm όταν συμπιέζεται.

2. *Στερεοτακτική κατευθυνόμενη βιοψία με τη βοήθεια κενού (VAB; MIBB)* Τα δύο συστήματα αυτής της τεχνικής είναι ο Mammotome και το MIBB (Minimally Invasive Breast Biopsy).

3. *Βιοψία με εξελιγμένο τεχνολογικό εξοπλισμό (Advanced Breast Biopsy Instrumentation-ABBI)*. Επιπρόσθετα κριτήρια επιλογής είναι: α) Μαστός πάχους ≥ 30 mm, β) Βλάβη ≤ 1 cm και γ) η βλάβη πρέπει να βρίσκεται σε απόσταση ≥ 1 cm από το θωρακικό τοίχωμα και το δέρμα. Η ποσότητα ιστού που μπορεί να εξαιρεθεί με την τεχνική αυτή είναι η μισή περίπου σε σύγκριση με την ανοικτή βιοψία (σημαντικά μεγαλύτερη σε σχέση με τις δύο πρώτες τεχνικές). Επίσης η ABBI αφαιρεί τον ιστό κατά συνεχόμενο τρόπο -οπότε εξαιρείται όλος ο ιστός γύρω από το άθροισμα των μικροαποτιτανώσεων, ελαττώνοντας την πιθανότητα δειγματοληπτικού σφάλματος- και επιπλέον δεν απαιτεί πολλές επανεισαγωγές της βελόνης. Υπάρχει ακόμα το πλεονέκτημα ότι μπορούμε δυνητικά να έχουμε στη διάθεσή μας τα όρια της αλλοίωσης.^{10,11}

Σημειώνεται ότι απαιτείται πάντα μαστογραφία του παρασκευάσματος για να επιβεβαιωθεί ότι η αλλοίωση συμπεριλαμβάνεται στον εξαιρεθέντα ιστό. Επίσης ο χειρουργός πρέπει να έχει υπόψιν του ότι όταν υπάρχει προεγχειρητική διάγνωση DCIS με τη χρήση των ανωτέρω τεχνικών, περιοχές διηθητικού καρκινώματος θα ευρεθούν περίπου στο 20% των περιπτώσεων κατά τη χειρουργική εκτομή.¹²

Η παθολογοανατομική έκθεση πρέπει να περιλαμβάνει τα παρακάτω στοιχεία, που θα βοηθήσουν στον σχεδιασμό της ενδεδειγμένης θεραπείας: α) με ποιόν τρόπο ελήφθη το παρασκεύασμα, ο μαστός (δεξιός ή αριστερός) και το τεταρτημόριο που ανήκει ο εξαιρεθείς ιστός, καθώς και η τεχνική που ακολουθήθηκε, β) το τριδιάστατο μέγεθος του παρασκευάσματος και εάν ολόκληρο το παρασκεύασμα έχει υποβληθεί για ιστολογική εξέταση, γ) τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του DCIS (όπως ο βαθμός πυρηνικής διαφοροποίησης-grade, η παρουσία νέκρωσης και τα αρχιτεκτονικά χαρακτηριστικά), δ) υπολογισμός της έκτασης ή του μεγέθους του DCIS, αν αυτό είναι δυνατό, ε) την εντόπιση των μικροαποτιτανώσεων (στο DCIS, σε καλοήγη

μαζικό ιστό, ή αμφότερα), στ) η παρουσία ή όχι DCIS στα όρια της εκτομής και, αν είναι δυνατό, η απόσταση της βλάβης ή της θέσης βιοψίας από τα όρια.⁸

ζ) Καθορισμός της έκφρασης των οιστρογονικών υποδοχέων σε ασθενείς που εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης ταμοξιφαίνης.

Το DCIS μπορεί να σχετίζεται με ένα αφανές μικροδιηθητικό καρκίνωμα, που η διάμετρός του δεν ξεπερνά το 1 mm (T1mic). Οι περιπτώσεις αυτές αντιμετωπίζονται γενικά σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για την διηθητική νόσο. Τέτοιοι μικροδιηθητικοί όγκοι είναι συχνότεροι σε ασθενείς α) με DCIS διαμέτρου >2.5 cm, β) με ψηλαφητούς όγκους ή έκκριση από τη θηλή και γ) με DCIS υψηλού grade ή με νέκρωση τύπου comedo.¹³

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

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 τοπική εκτομή (θεραπεία διατήρησης του μαστού). Εάν αυτό συμβαίνει, απαιτείται περαιτέρω συζήτηση σχετικά με το θέμα της τοπικής υποτροπής. Με την μαστεκτομή η τοπική υποτροπή είναι σπάνια, ενώ υψηλότερα ποσοστά παρατηρούνται σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε τοπική εκτομή, αλλά η επίπτωση 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.⁸

Μ α σ τ ε κ τ ο μ ή

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.^{1,8}

Όταν η μαστεκτομή αποτελεί θεραπεία εκλογής, η υποδόριος μαστεκτομή με διατήρηση του δέρματος διευκολύνει την αποκατάσταση του μαστού χωρίς να διακινδυνεύεται ο τοπικός έλεγχος της νόσου.¹⁴

Τ ο π ι κ ή ε κ τ ο μ ή (ευρεία “ογκεκτομή” ή μερική μαστεκτομή) και ακτινοθεραπεία

Ενδείξεις τοπικής εκτομής και ακτινοθεραπείας: 1. Εντοπισμένο DCIS διαγνωσθέν με τη μαστογραφία ή την κλινική εξέταση, χωρίς ένδειξη πολυκεντρικότητας ή διάχυτων μικροαποτιτανώσεων. 2. Η έκταση του DCIS πρέπει να είναι ≤ 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 τη 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.¹⁵ 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.¹

Τοπική εκτομή χωρίς ακτινοθεραπεία

Μεμονωμένα κέντρα έχουν διαπιστώσει χαμηλό ποσοστό τοπικής υποτροπής για DCIS χαμηλού grade και μικρής έκτασης, με ελεύθερα όρια εκτομής. Το μέγιστο όμως μέγεθος του 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 υπάρχουσών 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.¹

Αντιμέτωπιση 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^{16,17} 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. με DCIS εκτεταμένο ή υψηλού grade ή 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.¹

Ο ρόλος της ταμοξιφαίνης στο DCIS

Ο ρόλος της ταμοξιφαίνης ως επικουρικής θεραπείας σε ασθενείς με DCIS που υποβλήθηκαν σε τοπική εκτομή και ακτινοθεραπεία έχει μελετηθεί σε αρκετές έρευνες. Σε μία από αυτές (στην B-24 του NSABP)¹⁸ διαπιστώθηκε ότι η ταμοξιφαίνη μείωσε την πιθανότητα υποτροπής στον σύστοιχο μαστό καθώς και τον κίνδυνο ανάπτυξης όγκου στον άλλο μαστό. Σε άλλη μελέτη¹⁹ το επιπρόσθετο όφελος της ταμοξιφαίνης ήταν μικρό, μη σημαντικό στατιστικά. Η ταμοξιφαίνη φαίνεται να ελαττώνει τον κίνδυνο υποτροπής σε DCIS με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς, ενώ αντίθετα η μείωση σε παθολογίες με αρνητικούς υποδοχείς είναι αμελητέα²⁰ αλλά απαιτείται περαιτέρω επιβεβαίωση. Πρέπει επίσης να ληφθούν υπόψιν και οι παρενέργειες της ταμοξιφαίνης (αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης).

ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΠΙΚΗΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΤΟΠΙΚΗ ΕΚΤΟΜΗ ΚΑΙ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Πολλοί παράγοντες έχουν μελετηθεί στην προσπάθεια πρόβλεψης της τοπικής υποτροπής του DCIS. Σ' αυτούς περιλαμβάνονται η ηλικία, το θετικό οικογενειακό ιστορικό, η έκκριση από τη θηλή, τα όρια εκτομής της αλλοίωσης, ο ιστολογικός τύπος, ο βαθμός διαφοροποίησης του πυρήνα (grade), το μέγεθος της παθολογίας, η παρουσία νέκρωσης, η έκφραση των οιστρογονικών υποδοχέων, η υπερέκφραση του HER-2-neu, μεταβολές στην έκφραση του p53, η ανευπλοειδικότητα, και η αγγειογένεση.¹⁴

Πολλοί χειρουργοί πιστεύουν ότι ηλικία <40 ετών αποτελεί ένδειξη μαστεκτομής. Η βιβλιογραφία όμως δυστυχώς, δεν μας διαφωτίζει τελεσίδικα επί του θέματος.

Παρόμοια, παράμενουν αναπάντητες οι ερωτήσεις όσον αφορά τη σχέση τοπικής υποτροπής και θετικού οικογενειακού ιστορικού, καθώς και τη σχέση τοπικής υποτροπής και αιματηρής έκκρισης από τη θηλή.

Τα θετικά όρια εκτομής είναι εδραιωμένος προβλεπτικός παράγων. Η αδυναμία εκτομής όλων των ύποπτων αποτιτανώσεων συνεπάγεται εξαιρετικά υψηλό ποσοστό τοπικής υποτροπής.

Το DCIS φαγεσωρικού τύπου (comedo), ιδιαίτερα με παρουσία νέκρωσης θεωρείται ότι έχει περισσότερες πιθανότητες τοπικής υποτροπής. Αυτό φαίνεται να ισχύει ιδιαίτερα για τις αλλοιώσεις μεγάλου μεγέθους.

Ο προγνωστικός δείκτης Van Nuys (VNPI) ομαδοποιεί μια σειρά παραγόντων με εύχρηστο τρόπο (Πίνακας 1) και μας παρέχει με αρκετή αξιοπιστία πληροφορίες πρόβλεψης για υποτροπή. Οι εισηγητές αυτού του συστήματος ταξινόμησης⁵ 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.

Η έκφραση των οιστρογονικών υποδοχέων (ER) είναι μεγαλύτερη σε DCIS με λιγότερο επιθετικά ιστολογικά χαρακτηριστικά, όπως είναι η υψηλότερη διαφοροποίηση και η απουσία νέκρωσης. Αντίθετα το πρωτο-ογκογονίδιο *HER-2-neu* εκφράζεται σε μεγαλύτερο ποσοστό σε DCIS τύπου comedo/υψηλού grade. Επίσης DCIS χαμηλής διαφοροποίησης εμφανίζουν σε υψηλότερα ποσοστά θετικότητα του πυρήνα στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53.

ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Μετά τη χειρουργική αντιμετώπιση του DCIS η ασθενής πρέπει να εξετάζεται κλινικώς κάθε εξάμηνο. Επίσης συνιστάται ετήσιος μαστογραφικός έλεγχος.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΤΟΠΙΚΗΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ

Αν η ασθενής έχει αντιμετωπιστεί μόνο με τοπική εκτομή (χωρίς ακτινοθεραπεία) και εμφανίσει τοπική υποτροπή, συνιστάται επανεκτομή με ελεύθερα όρια και μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία, εφόσον βέβαια τηρούνται τα προαναφερθέντα κριτήρια.

Αν εμφανιστεί τοπική υποτροπή μη διηθητικού τύπου σε ασθενή που είχε υποβληθεί σε τοπική εκτομή και ακτινοθεραπεία, συνιστάται μαστεκτομή.

Αν η υποτροπή είναι διηθητικός καρκίνος, συνιστάται μαστεκτομή και λεμφαδενικός καθαρισμός της μασχάλης ή βιοψία του λεμφαδένα φρουρού, που εάν είναι αρνητική μπορεί να παραληφθεί ο μασχαλιαίος λεμφαδενικός καθαρισμός.

ABSTRACT

Elias S. Lappas

Surgical management of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS).

Athens Oncologic Hospital IKA "G. Gennimatas"

Ductal carcinoma in situ of the breast is a heterogeneous group of lesions with diverse malignant potential. With the introduction of widespread screening mammography, the incidence of DCIS has increased dramatically. Most new cases are nonpapable and are discovered by the mammographic detection of microcalcifications. Percutaneous stereotactic biopsy of the lesions offers numerous advantages. The goal of treatment of DCIS - with the collective responsibility of the surgeon, pathologist, radiologist and radiation oncologist - is prevention of invasive breast cancer. The traditional surgical treatment of DCIS was mastectomy, but breast conservation therapy is currently the most preferred procedure. The decision about the

optimal method of surgical care is based on the adequacy of the surgical margins, the multicentricity of the disease, the extent of the microcalcifications, the choice of the patient and her suitability to receive adjuvant radiotherapy.

Key Words: Breast, ductal carcinoma in situ, surgical management.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, et al. Ductal carcinoma in Situ of the Breast. *N Engl J Med* 2004;350:1430-41.
2. Leonard GD, Swain SM. Ductal carcinoma in Situ, Complexities and Challenges. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:906-20.
3. Ernester VL, Bullard-Barbash R, Barlow WE, et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1546-54.
4. Stomper PC, Conolly JL, Meyer JE, et al. Clinically occult carcinoma in situ detected with mammography. *Radiology* 1989; 172:235-41
5. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996; 77:2267-2274.
6. Silverstein MJ: Presentation at the Consensus Meeting in St. Gallen. 7th International Conference, February 21-24, 2001.
7. Skinner KA, Silverstein MJ. The management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Endocrine-Related Cancer* 2001; 8:33-45.
8. Morrow M, Strom EA, Basset LW, et al. Standard for the management of ductal carcinoma in situ of the breast. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:256-76.
9. Holland R, Hendriks JHCL, Verbeek ALM, et al. Extent, distribution, and mammographic/histologic correlations of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1990; 335:519-22.
10. Velanovich V, Lewis FR, Nathanson SD, et al. Comparison of mammographically guided breast biopsy techniques. *Ann Surg* 1999;229:625-33.
11. 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.
12. Burbank F. Stereotactic breast biopsy of atypical hyperplasia and ductal carcinoma in situ lesions: Improved accuracy with directional, vacuum-assisted biopsy. *Radiology* 1997; 202:843-7.
13. Silver SA, Tavassoli FA. Mammary ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Cancer* 1998; 82:2382-90.
14. Winchester DP, Jeske JM, Goldschmidt RA. The diagnosis and the management of ductal carcinoma in situ of the breast. *CA Cancer J Clin* 2000; 50:184-200.
15. Neuschatz AC, DiPetrillo T, Steinhoff M, et al. The value of breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor burden in ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 2002; 94:1917-24.
16. Klauber-DeMore N, Tan 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.
17. Intra M, Veronesi P, Mazzarol G, et al. Axillary sentinel lymph node biopsy in patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Surg* 2003; 138:309-13.
18. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer. NSABP B-24 randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353:1993-2000.
19. Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia and New Zealand: randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362:95-102.
20. Allred DC, Bryant J, Land S, et al. Estrogen receptor expression as a predictive marker of effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS: findings from NSABP Protocol B-24. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76: Suppl 1:S36.